

UNIVERZITET U BEOGRADU

FARMACEUTSKI FAKULTET

Marija N. Jovanović

**IDENTIFIKACIJA I KVANTIFIKACIJA
FAKTORA VARIJABILNOSTI
TOPIRAMATA KOD ODRASLIH
PACIJENATA SA EPILEPSIJOM**

doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF PHARMACY

Marija N. Jovanović

**IDENTIFICATION AND QUANTIFICATION
OF TOPIRAMATE VARIABILITY
FACTORS IN ADULT PATIENTS WITH
EPILEPSY**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

MENTORI

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

dr sc. Dragoslav Sokić, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet
Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije, Srbija

ČLANOVI KOMISIJE

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

dr sc. Iztok Grabnar, vanredni profesor
Univerzitet u Ljubljani - Farmaceutski fakultet, Slovenija

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

Datum odbrane: _____

PREDGOVOR

Izrada ove doktorske disertacije je realizovana u okviru projekta 175023, finansiranog od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije. Doktorska disertacija je urađena na Katedri za farmakokinetiku i kliničku farmaciju Univerziteta u Beogradu - Farmaceutskog fakulteta, pod mentorstvom prof. dr Branislave Miljković i prof. dr Dragoslava Sokića. Deo istraživanja je sproveden na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije i na Katedri za biofarmaciju i farmakokinetiku Univerziteta u Ljubljani – Farmaceutskog fakulteta.

Pre svega želim da izrazim duboku zahvalnost i poštovanje mentoru rada prof. dr Branislavi Miljković, na izuzetnoj saradnji, razumevanju i pomoći u svim fazama izrade doktorske disertacije. Njena podrška i pomoć tokom istraživanja su bile od neprocenjivog značaja.

Uz duboko poštovanje, neizmerno se zahvaljujem mentoru rada prof. dr Dragoslavu Sokiću, na ukazanom poverenju i prilici, kao i na izuzetnoj pomoći koju mi je pružio u realizaciji ove disertacije.

Najtoplije se zahvaljujem van. prof. dr Iztoku Grabnaru na članstvu u komisiji i na dragocenoj pomoći pruženoj tokom izrade ove doktorske disertacije.

Veliku zahvalnost dugujem prof. dr Milici Prostran na članstvu u komisiji, značajnoj pomoći i na uspešnoj saradnji u okviru projekta čiji je rukovodilac.

Najtoplije se zahvaljujem doc. dr Katarini Vučićević na neizmernoj, dragocenoj pomoći i podršci u svim fazama izrade ove doktorske disertacije, a posebno se zahvaljujem na pruženom prijateljstvu.

Veliku zahvalnost dugujem zaposlenima na Klinici za neurologiju i Centru za medicinsku biohemiju Kliničkog centra Srbije, Beograd, posebno kolegici prim. dr Radmili Obrenović koja je imala značajan doprinos i pružila mi je veliku pomoć u izradi ove doktorske disertacije.

Veliku zahvalnost dugujem svojim kolegama i prijateljima na Farmaceutskom fakultetu, posebno sa Katedre za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, i svim svojim dragim ljudima na pruženoj podršci.

Najveću zahvalnost dugujem roditeljima na bezuslovnoj podršci, razumevanju i ljubavi koju su mi stalno pružali. Ocu Nenadu, pored pomoći u okviru ovog istraživanja, dugujem i neizmernu zahvalnost na svemu što me je naučio u životu, na razvijenim interesovanjima i pomoći u posmatranju i razumevanju sveta kroz prizmu nauke. Majci Zagorki dugujem zahvalnost na neizmernoj ljubavi i toplini koju nam pruža. Veliku zahvalnost joj dugujem i na neprocenjivoj pomoći u izradi ove doktorske disertacije. Od srca se zahvaljujem bratu Milošu, sestri Aleksandri i dedi Mihailu na ljubavi i podršci u ostvarivanju svojih ciljeva.

IDENTIFIKACIJA I KVANTIFIKACIJA FAKTORA VARIJABILNOSTI TOPIRAMATA KOD ODRASLIH PACIJENATA SA EPILEPSIJOM

Rezime

Cilj doktorske disertacije je bio da se istraže, otkriju i kvantitativno izraze uticaji faktora koji doprinose varijabilnosti topiramata (*TPM*) kod odraslih pacijenata sa epilepsijom. Prvi deo istraživanja je bio fokusiran na razvoj populacionog farmakokinetičkog modela *TPM* primenom nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata uz program *NONMEM*[®]. Podaci su dobijeni od 78 pacijenata koji su bili na mono ili koterapiji *TPM* i drugim antiepilepticima. Koncentracije *TPM* u stanju ravnoteže su određene u uzorcima krvi visoko efikasnom tečnom hromatografijom. Jednoprostorni model sa resorpcijom i eliminacijom prvog reda je korišćen za fitovanje podataka o koncentraciji i vremenu. Razmatrano je ispitivanje uticaja demografskih, biohemijskih i karakteristika terapije na oralni klirens leka (*CL/F*). Volumen distribucije je procenjen na 0.575 l/kg. Finalni model ukazuje da je povećanje *CL/F* pod uticajem doze karbamazepina i renalne funkcije najbolje opisano linearnim i eksponencijalnim modelima. Validacija je potvrdila stabilnost i adekvatne prediktivne karakteristike modela. Dobijeni model pruža mogućnost individualizacije režima doziranja *TPM* u rutinskoj kliničkoj praksi. U drugom delu istraživanja je ispitan uticaj različitih faktora na nivo bikarbonata i kalijuma. Podaci su dobijeni od 59 pacijenata koji su bili na mono ili koterapiji *TPM* i drugim antiepilepticima, dok su iz uzorka pre primene doze bile dostupne ravnotežne koncentracije *TPM* kod 54. Analiza podataka je vršena *SPSS*[®] programom. Primećena je statistički značajna razlika u vrednosti bikarbonata ($p < 0.05$) između pacijenata koji su na terapiji *TPM* duže od 5 godina i onih koji su kraće (ili jednako). Regresiona analiza je potvrdila da nivo bikarbonata opada linearno sa dužinom terapije. Nije primećena značajna veza između doze, nivoa *TPM* ili starosti pacijenta sa nivoom ispitivanih elektrolita, kao ni između trajanja terapije i nivoa kalijuma. Rezultati ove studije naglašavaju moguću pojavu nižeg nivoa bikarbonata i kod dužeg trajanja terapije *TPM*, što ukazuje na značaj praćenja.

Ključne reči: antepileptici, farmakokinetika, populaciono modelovanje, farmakometrija, *NONMEM*, interakcije, bezbednosni profil, bikarbonati

Naučna oblast: Farmacija

Uža naučna oblast: Farmakokinetika i klinička farmacija

UDK broj: 615.213:616.853-052-053.8(043.3)

IDENTIFICATION AND QUANTIFICATION OF TOPIRAMATE VARIABILITY FACTORS IN ADULT PATIENTS WITH EPILEPSY

Abstract

The objective of the doctoral dissertation was to investigate, detect and quantitatively express influence of factors that contribute to topiramate (*TPM*) variability in adult patients with epilepsy. The first part of the research was focused on developing population pharmacokinetic model of *TPM* using nonlinear mixed effects modelling approach with *NONMEM*[®] program. Data were collected from 78 patients on mono or co-therapy with *TPM* and other antiepileptic drugs. Steady-state *TPM* concentrations were determined in blood samples by high performance liquid chromatography. A one-compartment model with first order absorption and elimination was used to fit the concentration-time data. The influence of demographic, biochemical parameters and therapy characteristics on oral clearance (CL/F) was considered for evaluation. Volume of distribution was estimated at 0.575 l/kg. Final model showed that increase of CL/F with carbamazepine dose and renal function was the best described by linear and exponential models. Validation confirmed stability and adequate predictive performance of the model. This model allows individualization of *TPM* dosing during routine patient care. In the second part of the research effect of different factors on bicarbonate and potassium levels was examined. Data were collected from 59 patients on mono- or co-therapy with *TPM* and other antiepileptic drugs, while steady-state *TPM* trough levels were available from 54. Data analysis was performed by *SPSS*[®] program. Significant difference ($p < 0.05$) in bicarbonate levels was observed between groups of patients treated with *TPM* longer and shorter than (or equal to) 5 years. Regression analysis showed that bicarbonate levels linearly decreases with therapy duration. No significant association was noted between the *TPM* dose, level or patient age and investigated electrolytes, as well as between therapy duration and potassium level. The findings of this study highlight possible occurrence of lower bicarbonate level associated also with longer *TPM* therapy duration, indicating usefulness of monitoring.

Keywords: antiepileptic drugs, pharmacokinetics, population modeling, pharmacometrics, *NONMEM*, interaction, safety profile, bicarbonates

Scientific field: Pharmacy

Specific scientific field: Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy

UDC number: 615.213:616.853-052-053.8(043.3)

SADRŽAJ

1 UVODNA RAZMATRANJA	1
1.1 EPILEPSIJA.....	1
1.2 LEČENJE EPILEPSIJE	3
2 TOPIRAMAT.....	7
2.1 MEHANIZAM DELOVANJA, EFIKASNOST, INDIKACIJE	7
2.2 FARMAKOKINETIČKE KARAKTERISTIKE.....	9
2.3 FAKTORI VARIJABILNOSTI	13
2.3.1 Fiziološki faktori.....	14
2.3.2 Patološki faktori	15
2.4 INTERAKCIJE	16
2.4.1 Interakcije sa drugim antiepilepticima	16
2.4.2 Interakcije sa drugim lekovima	20
2.5 BEZBEDNOSNI PROFIL.....	23
2.6 PRAĆENJE TERAPIJE.....	25
3 FARMAKOMETRIJA	30
3.1 POPULACIONA FARMAKOKINETIČKA ANALIZA	30
3.1.1 Nelinearni model kombinovanih efekata	32
3.1.2 Metode procene	37
3.2 GRAĐENJE POPULACIONOG MODELA	40
3.2.1 Građenje osnovnog modela.....	41
3.2.2 Procena i odabir kovarijata.....	46
3.2.3 Validacija modela.....	54
4 CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	57
5 METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA	58
5.1 PACIJENTI.....	58
5.2 PROTOKOL UZIMANJA BIOLOŠKOG MATERIJALA.....	59
5.3 METODE.....	59
5.3.1 Određivanje koncentracije topiramata.....	59
5.3.2 Određivanje biohemijskih parametara	60
5.4 ANALIZA PODATAKA	60
5.4.1 Razvijanje populacionog farmakokinetičkog modela topiramata.....	60
5.4.2 Procena faktora koji doprinose bezbednosti terapije	65

6 REZULTATI ISTRAŽIVANJA	66
6.1 POPULACIONO FARMAKOKINETIČKO MODELOVANJE PODATAKA TOPIRAMATA.....	66
6.1.1 Građenje strukturalnog i statističkog modela	68
6.1.2 Procena faktora i građenje kovarijantnih modela.....	76
6.1.3 Finalni populacioni model topiramata i validacija	108
6.2 ISPITIVANJE FAKTORA KOJI DOPRINOSE BEZBEDNOSTI TERAPIJE - UTICAJ NA NIVO BIKARBONATA I KALIJUMA	115
7 DISKUSIJA	119
8 ZAKLJUČAK	151
9 LITERATURA	153
10 PRILOZI.....	171
10.1 PRILOG 1 - LISTA SKRAĆENICA	171
10.2 PRILOG 2 - PRIMER DELA FAJLA SA ULAZNYM PODACIMA	174
10.3 PRILOG 3 - <i>NONMEM</i> [®] KOD ZA OSNOVNI MODEL	176
10.4 PRILOG 4 - IZLAZNI IZVEŠTAJ DOBIJEN U PROGRAMU <i>PIRANA</i> [®]	177
10.5 PRILOG 5 - PRIMER PSEUDOUZORAKA - <i>BOOTSTRAP</i> ANALIZA.....	179
10.6 PRILOG 6 - DEO IZLAZNOG IZVEŠTAJA <i>VPC-A</i>	180
11 BIOGRAFIJA.....	182

1 UVODNA RAZMATRANJA

1.1 EPILEPSIJA

Epilepsija (od grčkih reči *epi* i *lambanein*, što znači zgrabiti ili oboriti) je hronično neurološko oboljenje koje se karakteriše spontanim ponavljanjem epileptičnih napada, usled povremene abnormalne aktivnosti neurona. U praksi to znači da se odnosi na stanje posle 2 ili više spontanih epileptičnih napada. Pri tome se na elektroencefalogramu (*EEG*) registruju promene, koje mogu biti prisutne i van napada (interiktalne epileptiformne promene). Ipak, odsustvo *EEG* promena van napada ne isključuje dijagnozu epilepsije, jer je *EEG* kod mnogih pacijenata sa epilepsijom normalan (15-50%) (Kostić i sar., 2007). Međunarodna liga za borbu protiv epilepsije (*International League Against Epilepsy, ILAE*) je proširila definiciju radi obuhvatanja šireg spektra stanja i preciznih vremenskih okvira. Po definiciji epilepsija je neurološka bolest koju određuje neko od sledećih stanja: najmanje 2 neprovocirana (ili refleksna) napada u intervalu dužem od 24 h; 1 neprovociran (ili refleksni) napad i verovatnoća za ponovljene napade koja je slična opštem riziku za ponavljanja nakon 2 neprovocirana napada (najmanje 60%), u periodu od narednih 10 godina; ili dijagnostikovani epileptični sindrom^a (Fisher i sar., 2014).

Epilepsija je česta neurološka bolest koja obuhvata od 4 do 10 na 1000 osoba, čak i više u zemljama sa niskim i srednjim dohotkom (WHO, 2015). Zdravstveno statistički godišnjak Republike Srbije iz 2013. godine navodi stopu epilepsije od 6.18 na 1000 stanovnika u Republici Srbiji u službi opšte medicine u zdravstvenoj zaštiti na primarnom nivou (Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", 2014). Smrtnost bolesnika sa epilepsijom je 2-3 puta povećana u odnosu na opštu populaciju (Kostić i sar., 2007). Takođe, prognoza *status epilepticus*^b-a može u značajnoj meri obuhvatati i smrtni ishod (Ristic i sar., 2010; Sokic i sar., 2009). Epilepsija ima značajan ekonomski uticaj sa aspekta potrebe za zdravstvenom zaštitom, prerane smrti i smanjene produktivnosti rada.

^a Epileptički sindrom - klinički entitet sa relativno konzistentnim nalazom tipova napada, etiologije, *EEG* nalaza, neurološkog statusa i u nekim slučajevima specifičnog odgovora na antiepileptike.

^b *Status epilepticus* - epileptička aktivnost prisutna više od 30 minuta.

Iako socijalni efekti variraju od zemlje do zemlje, diskriminaciju i socijalnu stigmatu koja okružuje epilepsiju u svetu često je teže prevazići od samih napada (WHO, 2015).

Kao što je već rečeno, epilepsiju karakteriše pojava epileptičnih napada odnosno prolazna pojava znakova i/ili simptoma usled hiperaktivnosti ili hipersinhronizovanosti neurona u mozgu (Fisher i sar., 2014; Kostić i sar., 2007). Najvažniji mehanizmi sinaptičke sinhronizacije su pojačana sinaptička ekscitacija (pre svega glutaminički mehanizmi) i smanjenje ili gubitak sinaptičke inhibicije (pre svega mehanizam posredstvom γ -aminobuterne kiseline (*GABA*)). Pojačana nadražljivost neurona pospešuje ispoljavanje napada. Tipičan epileptički napad može karakterisati intermitentnost, paroksizomalnost, iznenadnost, koji uprkos kratkom trajanju iscrpe pacijenta (Kostić i sar., 2007).

Klasifikacija epileptičnih napada i epilepsija/epileptičkog sindroma predstavlja osnov za odabir terapije. Klasična (tradicionalna) podela epileptičnih napada je na fokalne, primarno generalizovane i neklasifikovane, što je prikazano u tabeli 1.1-1 (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1981; Kostić i sar., 2007).

Tabela 1.1-1 Klasifikacija epileptičnih napada (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1981; Kostić i sar., 2007)

Fokalni (parcijalni) napadi
1. Jednostavni (prosti) fokalni (uz očuvanu svest) sa motornim, senzornim, autonomnim, psihičkim simptomima
2. Složeni (kompleksni) fokalni (bez očuvane svesti)
3. Fokalni sa sekundarnom generalizacijom
Primarno generalizovani napadi
1. Apsansni (<i>petit mal</i>)
2. Tonično-klonični (generalizovani tonično-klonični napadi, <i>grand mal</i>)
3. Tonični
4. Klonični
5. Atonični
6. Mioklonični
Neklasifikovani napadi
1. Neonatalni napadi
2. Dečiji spazmi

Komisija za klasifikaciju i terminologiju *ILAE*-e je 2010. godine dala predloge za unapređenje klasifikacije epileptičnih napada i epilepsija. Neki predlozi se odnose na koncept fokalnih i generalizovanih napada (prilagođavanje definicije u zavisnosti od širenja napada na jednu ili obe hemisfere), zatim izostavljanje podele parcijalnih napada (na jednostavne i složene) i drugo (Berg i sar., 2010; Berg i Scheffer, 2011).

Sa druge strane epileptički sindromi i epilepsije su kategorizovane po mestu ishodišta i etiologiji (Kostić i sar., 2007; Rudzinski i Shih, 2011). Prema etiologiji, tradicionalno, razlikujemo idiopatsku, simptomatsku i kriptogenu epilepsiju. Najčešći tip je epilepsija idiopatskog porekla (primarna), koja se javlja kod 6 od 10 osoba sa poremećajem. Najvažniju ulogu imaju nasledna predispozicija i genetske mutacije. Simptomatska epilepsija (sekundarna, stečena) je najčešće uzrokovana strukturnim oštećenjem ili utvrđenom moždanom disfunkcijom (traume, tumori, infekcije mozga, cerebrovaskularne bolesti, metabolički i endokrinološki poremećaji). Kriptogene epilepsije su verovatno simptomatske, ali nije utvrđen uzročnik (Das i sar., 2012; Kostić i sar., 2007; WHO, 2015). Prema preporuci *ILAE* predložena je nova, preciznija podela epilepsija na genetske (rezultat genetskog defekta), strukturne/metaboličke (posledica strukturnog ili metaboličkog poremećaja) i nepoznatog uzroka (Berg i sar., 2010; Berg i Scheffer, 2011). Pored toga u novom predlogu se ističe prednost fleksibilne organizacije za razliku od klasične podele epilepsija i sindroma iz 1989. godine (lokalizovano zavisne, generalizovane, neodređene epilepsije i specijalni sindromi) (Berg i sar., 2010; Berg i Scheffer, 2011; Rudzinski i Shih, 2011).

1.2 LEČENJE EPILEPSIJE

Primena antiepileptičkih lekova predstavlja osnovni i najvažniji oblik lečenja pacijenata sa epilepsijom. Terapija uključuje lekove koji ne otklanjaju bolest, već kontrolišu i sprečavaju pojavu napada tj. deluju antikonvulzivno. Primenom antiepileptika uspostavlja se kontrola napada kod 60-70% pacijenata. Ukidanje terapije može biti indikovano nakon dužeg perioda bez napada, ali je često primena doživotna (Kostić i sar., 2007; Sokić, 2007; Ugrešić i sar., 2011; WHO, 2015).

Terapijski plan je poseban za svakog pacijenta, s obzirom na postojanje više vrsta i uzroka napada, kao i razlika u karakteristikama antiepileptičkih lekova (Kostić i sar.,

2007). Principi antiepileptičke terapije podrazumevaju preciznu dijagnozu i adekvatan izbor leka. Terapiju treba započeti jednim lekom u najmanjoj mogućoj dozi i postepeno povećavati do pojave adekvatne efikasnosti i bezbednosti. Ukoliko se napadi nastave, praksa je zamena drugim antiepileptikom pre nego se uvede kombinovana primena lekova, dok treća monoterapija dovodi do prestanka napada samo kod malog broja pacijenata (NICE, 2004; Shaju i Abraham, 2013; Ugrešić i sar., 2011). U slučaju terapije sa dva leka, kombinacija treba da ima smisla i da je klinički opravdana (npr. sinergizam, bez prisustva klinički značajnih interakcija, različiti mehanizmi dejstva). Tri leka se kombinuju samo u slučaju ako ne može da se izbegne. Prednost monoterapije nad politerapijom se ogleda u jednostavnijoj primeni, manjoj toksičnosti, manjem potencijalu za stupanje u interakcije i višem stepenu adherence (Kostić i sar., 2007; Ugrešić i sar., 2011). Međutim, uprkos racionalno sprovedenoj antiepileptičkoj terapiji kod oko trećine pacijenata se javlja farmakorezistentna epilepsija (Das i sar., 2012; Sokić, 2007). Prema predlogu *ILEA* kriterijumima za rezistentnu epilepsiju napadi se nastavljaju uprkos pokušaju sa bar dva odgovarajuća antiepileptika u adekvatnim dozama, mada postoje i druge definicije (Kwan i sar., 2010; Schmidt i Schachter, 2014; Sokić, 2007). Kod takvih pacijenata upravo hirurška intervencija može biti optimalan način lečenja (Sokić, 2007).

Izbor pravog leka treba da se donese na osnovu klasifikacije i karakteristika napada/epilepsije, karakteristika antiepileptičkih lekova (spektar dejstva, efikasnost, bezbednost, uticaj na komorbiditete, farmakokinetički profil, režim doziranja, cena), kao i individualnih karakteristika pacijenta. Najvažniji kriterijum je spektar dejstva i efikasnost za određeni tip epileptičnih napada i epilepsije (Brodie, 1999; Das i sar., 2012; Kostić i sar., 2007; Schmidt i Schachter, 2014; Ugrešić i sar., 2011). Generalno, antiepileptici se mogu podeliti na lekove sa uskim i širokim spektrom delovanja. Među lekove širokog spektra delovanja spadaju valproinska kiselina, levetiracetam, topiramat (*TPM*), zonisamid i drugi. Sa druge strane za neke lekove je karakteristično da deluju na određene napade, kao recimo etosuksimid na apsansne napade. Ako je moguće precizno postaviti dijagnozu terapija se otpočinje antiepileptikom uskog spektra. Ako to nije slučaj cilj je odabirom leka pokriti što više mogućnosti (Perucca, 1996, 2005). Efikasnost lekova za određeni tip epileptičnih napada i epilepsija je prikazana u tabeli 1.2-1 (Kostić i sar., 2007).

Tabela 1.2-1 Izbor odgovarajućeg antiepileptika (Kostić i sar., 2007)

Fokalni napadi	Generalizovani tonično-klonični napadi	Generalizovani tonični napadi	Mioklonični napadi	Apsanski napadi
Lekovi prvog izbora				
karbamazepin lamotrigin valproinska kiselina	valproinska kiselina	fenitoin	valproinska kiselina	valproinska kiselina etosuksimid
Lekovi drugog izbora				
topiramamat klobazam fenitoin okskarbazepin gabapentin tiagabin	topiramamat lamotrigin levetiracetam karbamazepin fenitoin fenobarbiton primidon	topiramamat lamotrigin	klobazam zonisamid topiramamat levetiracetam primidon	lamotrigin klobazam felbamat acetazolamid
West-ov sindrom		Lennox-Gastaut-ov sindrom		
Lekovi prvog izbora				
vigabatrin ACTH kortikosteroidi		valproinska kiselina lamotrigin		
Lekovi drugog izbora				
valproinska kiselina lamotrigin klonazepam nitrazepam topiramamat		topiramamat felbamat klobazam klonazepam		

Značajno je razmotriti i karakteristike leka sa aspekta bezbednosnog profila (Brodie, 1999; Perucca, 1996; Schmidt i Schachter, 2014). Neželjeni efekti antiepileptičkih lekova su jedan od vodećih razloga za neuspeh terapije i bitna odrednica za kvalitet života pacijenata. Mogu se razviti akutno ili mnogo godina nakon početka lečenja i imati uticaj na bilo koji organ. Većina antiepileptika može da izazove dozno-zavisna neželjena dejstva, dok neki dovode do idiosinkratskih reakcija. Potrebno je pažljivo pratiti njihovu pojavu kako bi se na vreme uočile i sprečile. Tako je pri uvođenju i primeni nekih lekova korisno raditi laboratorijske testove (krvna slika, enzimi jetre) i pratiti potencijalne interakcije (Brodie, 1999; NICE, 2004; Perucca i Gilliam, 2012; Schmidt i Schachter, 2014; Ugrešić i sar., 2011). Pored svega navedenog, prednost u izboru imaju lekovi sa odgovarajućim farmakokinetičkim osobinama, manjim

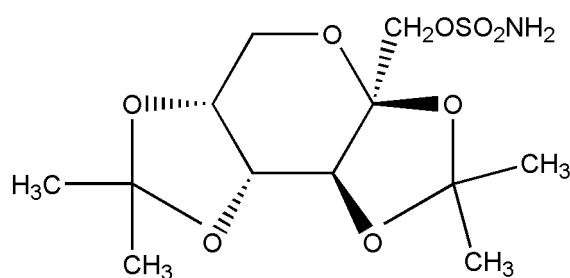
potencijalom za stupanje u interakcije, jednostavnijim režimom doziranja, nižom cenom (Brodie, 1999; Perucca, 1996; Schmidt i Schachter, 2014).

Treba imati u vidu da postoje antiepileptici starije (tradicionalni, klasični) i novije generacije, što nam ukazuje i na određene karakteristike. U lekove prve generacije spadaju fenobarbiton, primidon, fenitoin, etosuksimid, dok se pod drugom generacijom podrazumevaju karbamazepin, valproinska kiselina, klonazepam, klobazam i diazepam. Prednost starijih antiepileptika ogleda se u dugom iskustvu primene, ali karakteriše ih i složena farmakokinetika (French i sar., 2004a; Perucca, 1996; Schmidt i Schachter, 2014). Antiepileptici novije (treće) generacije obuhvataju: okskarbazepin, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, tiagabin, *TPM*, zonisamid, vigabatrin, felbamat i u vodi rastvorljivi prekursor fenitoina - fosfenitoin. Karakterišu se manjim potencijalom za stupanje u interakcije sa drugim lekovima i jednostavnijom farmakokinetikom (Patsalos, 2013a; Perucca, 1996; Schmidt i Schachter, 2014; Shaju i Abraham, 2013).

Na kraju, može se sumirati da složenost farmakoterapije epilepsije iziskuje potrebu za prilagođavanjem individualnim potrebama pacijenta i praćenjem terapije. Individualne varijacije u odgovoru na lekove važan su klinički problem i mogu se kretati od izostanka terapijskog efekta do pojave neželjenih reakcija. Među značajne faktore varijabilnosti se ubrajaju i oni koji utiču na farmakokinetički profil leka, menjajući koncentraciju i eventualno farmakodinamički odgovor. Iako su uglavnom jednostavniji po farmakokinetičkim osobinama, uticaj faktora varijabilnosti je i dalje prisutan kod novijih antiepileptika, uključujući i *TPM*. Stoga, radi procene faktora varijabilnosti i individualizacije terapije, potrebno je detaljno razmotriti pored efikasnosti i bezbednosti *TPM*, i njegove farmakokinetičke osobine.

2 TOPIRAMAT

TPM je sintetisan 1979. godine radi dobijanja derivata fruktoze koji će inhibirati glukoneogenezu i potencijalno koristi kao antidijabetik. Međutim, kasnije te godine je ispitivana i pokazana njegova efikasnost kao antikonvulziva. Razvoj *TPM* kao antiepileptika je nastavljen zbog njegove potentnosti, dužine delovanja i visokog neuroprotektivnog indeksa (Shank i sar., 2000; Shank i Maryanoff, 2008). Po hemijskoj strukturi (Slika 1.2-1) je sulfamat-supstituisan monosaharid izveden iz D-enantiomera fruktoze (2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)- β -D-fruktopiranoza sulfamat) što ga znatno razlikuje od ostalih antiepileptika. Molekulska masa je 339.37, a empirijska formula je $C_{12}H_{21}NO_8S$ (Cross i Riney, 2009; Patsalos i Bourgeois, 2010).



Slika 1.2-1 Struktura topiramata (Cross i Riney, 2009)

TPM je beli kristalni prah koji ima gorak ukus i pKa 8.61 na 25 °C. Rastvorljivost u vodi iznosi 9.8 mg/ml, pri pH=6.7 (Cross i Riney, 2009). U nastavku teksta su opisane druge karakteristike *TPM* sa aspekta mehanizma delovanja, efikasnosti i indikacija, zatim farmakokinetičke osobine, faktori varijabilnosti, interakcije, bezbednosni profil i karakteristike praćenja terapije.

2.1 MEHANIZAM DELOVANJA, EFIKASNOST, INDIKACIJE

Veruje se da se efikasnost i širok spektar delovanja *TPM* zasniva na raznovrsnim mehanizmima delovanja (Lyseng-Williamson i Yang, 2007). Mogući mehanizmi obuhvataju: inhibiciju voltažno-zavisnih natrijumovih i kalcijumovih kanala, povećanje *GABA* posredovane inhibicije i smanjenje ekscitatorne neurotransmisije posredovane glutatomom. Neki autori navode i promene tipa pozitivna modulacija nekih kalijumovih

kanala. Pored toga, poznato je da *TPM* inhibira određene izoforme karboanhidraze (*carbonic anhydrase, CA*), zbog strukturne sličnosti sa acetazolamidom. Ipak, ova inhibicija se više povezuje sa pojavom neželjenih reakcija na lek (Cross i Riney, 2009; Patsalos i Bourgeois, 2010).

U kliničkim studijama je demonstrirana efikasnost monoterapije *TPM* kod generalizovanih i parcijalnih napada (Arroyo i sar., 2005; Cross i Riney, 2009; Guerrini i sar., 2005; Lyseng-Williamson i Yang, 2007). Pri tome, potvrđena je njegoa efikasnost i u dugotrajnoj terapiji epilepsije (Hufnagel i sar., 2011). U brojnim komparativnim ispitivanjima je poređena efikasnost *TPM* u odnosu na starije i novije antiepileptike. Privitera i saradnici nisu zabeležili statistički značajne razlike između fiksnih doza *TPM*, karbamazepina i valproinske kiseline pri proceni efikasnosti (Privitera i sar., 2003). U *SANAD* studiji je pokazana prednost karbamazepina u odnosu na *TPM* ali bez statističkog značaja, u vremenu potrebnom da se postigne period jednogodišnje remisije (Cross i Riney, 2009; Marson i sar., 2007a). Sa druge strane, kod pacijenata sa generalizovanim i neklasifikovanim napadima, *TPM* je bio inferioran u odnosu na valproinsku kiselinu i lamotrigin sa aspekta vremena do neuspeha terapije. Međutim, pokazao se efikasnijim od lamotrigina u vremenu potrebnom da se postigne jednogodišnja remisija. Iako je valproinska kiselina bila bolja, nije detektovana statistički značajna razlika u odnosu na *TPM*. Može se reći da je valproinska kiselina lek izbora za generalizovane i neklasifikovane napade, dok *TPM* može da bude alternativa (Cross i Riney, 2009; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; Marson i sar., 2007b). Pored navedenog, u različitim kliničkim studijama je procenjena efikasnost *TPM* kao dodatne terapije kod dece i odraslih sa različitim tipovima napada, kao primena kod refraktornih oblika epilepsije (Biton i sar., 1999; Cross i Riney, 2009; Faught i sar., 1996; French i sar., 2004b; Krakow i sar., 2007; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; Sachdeo i sar., 1999; Stephen i sar., 2000).

Dakle, *TPM* je antiepileptik sa širokim spektrom delovanja, i može se koristiti kod dece i odraslih kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim antiepilepticima (Cross i Riney, 2009; Patsalos i Bourgeois, 2010). Konkretno, terapijske indikacije obuhvataju: monoterapija kod odraslih, adolescenata i dece uzrasta preko 6 godina sa parcijalnim napadima sa ili bez sekundarne generalizacije, i primarno generalizovanim tonično-kloničnim napadima; dopunska terapija kod dece starosti 2 ili više godina, adolescenata i odraslih sa parcijalnim napadima sa ili bez sekundarne generalizacije ili sa primarno

generalizovanim tonično-kloničnim napadima i za terapiju napada udruženih sa *Lennox Gastaut*-ovim sindromom; i profilaksa migrene kod odraslih osoba nakon pažljive evaluacije drugih opcija (SKL-Topamax; SPC-Topamax). Pored zvanično odobrenih indikacija, *TPM* se pokazao korisnim i kod nekih poremećaja ishrane i telesne mase (usled antipsihotika), zavisnosti od alkohola, profilaksi klaster glavobolje i drugo (Lexi-Comp; Patsalos i Bourgeois, 2010; Shank i Maryanoff, 2008).

Na tržištu se uglavnom može naći u formi tablete (25, 50, 100, 200 mg) i kapsule (15, 25, 50 mg) za oralnu primenu, dok su farmaceutski oblici za parenteralnu primenu u fazi ispitivanja (Clark i sar., 2013a; Cross i Riney, 2009; FDA-Topamax; Lexi-Comp; SKL-Topamax). Preporučuje se početak terapije epilepsije sa malom dozom, nakon čega se vrši titracija do efektivne doze. Preporučena početna ciljna doza za monoterapiju iznosi 100-200 mg/dan, u dve podeljene doze. Maksimalna preporučena dnevna doza iznosi 500 mg/dan, u dve podeljene doze. U slučaju dopunske terapije, uobičajena je primena 200-400 mg/dan, takođe podeljeno. Ove preporuke se odnose na sve odrasle osobe, uključujući i starije bez osnovnog oboljenja bubrega (SKL-Topamax; SPC-Topamax).

2.2 FARMAKOKINETIČKE KARAKTERISTIKE

Zavisnost između koncentracije i doze *TPM* je uglavnom linearna pri primeni terapijskih doza (Contin i sar., 2002; Cross i Riney, 2009; Doose i sar., 1988; FDA-Topamax; Garnett, 2001; Johannessen i sar., 2003; Johannessen i Tomson, 2006; Patsalos, 1999; Patsalos i sar., 2008; Perucca, 1997; Perucca i Bialer, 1996; Rosenfeld, 1997a; Sachdeo i sar., 1996; Shank i Maryanoff, 2008; SKL-Topamax; SPC-Topamax). Prema biofarmaceutskom sistemu klasifikacije, *TPM* se svrstava u prvu kategoriju kao lek koji ima visoku rastvorljivost i permeabilnost (Anderson, 2008; Shaw i Hartman, 2010). Skoro u potpunosti se resorbuje nakon oralne primene, a zabeležene vrednosti stepena biološke raspoloživosti su bile uglavnom veće od 80% (Cross i Riney, 2009; FDA-Topamax; Johannessen, 1997; Patsalos, 2005; Patsalos i sar., 2008; Patsalos i Bourgeois, 2010; Perucca, 1997; Rosenfeld, 1997a). Na osnovu izmerene radioaktivnosti iz urina, srednji obim resorpcije doze od 100 mg ¹⁴C-obebeženog *TPM* iznosio je najmanje 81% (SKL-Topamax; SPC-Topamax). Poređenjem oralnog preparata sa intravenskom formulacijom, omogućeno je određivanje apsolutne biološke raspoloživosti (*F*) i rezultat

ukazuje da se *TPM* u potpunosti resorbuje kod pacijenata (Clark i sar., 2013a) i zdravih dobrovoljaca (Clark i sar., 2013b). Resorpcija iz gastrointestinalnog trakta je brza i vreme postizanja maksimalne koncentracije (t_{max}) iznosi 1-4 h (Johannessen, 1997; Johannessen i sar., 2003; Lexi-Comp; Medscape, Topiramate (Rx); Patsalos, 2005). U farmakokinetičkim studijama je u određenom opsegu doza uglavnom zabeležena linearna promena maksimalne koncentracije (C_{max}) i površine ispod krive (*PIK*) (Doose i sar., 1988; Doose i sar., 1996; Easterling i sar., 1988; Garnett, 2000; Johannessen, 1997; Perucca i Bialer, 1996). Eventualna neznatna odstupanja od proporcionalnosti se uglavnom mogu objasniti dozno-zavisnim vezivanjem za eritrocite. Pri niskim koncentracijama, kao nakon pojedinačne doze, za njih se vezuje veća frakcija što rezultuje u manjoj plazma *PIK* vrednosti, ali to verovatno nema kliničkog značaja (Perucca i Bialer, 1996). Generalno, nije zabeležen značajan uticaj hrane na stepen resorpcije, dok je u nekim studijama primećeno smanjenje brzine resorpcije, dovodeći do odlaganja postizanja C_{max} u proseku za 2 h (Doose i sar., 1996; Patsalos, 2005; Rosenfeld, 1997a; SKL-Topamax). Ipak, kako nije zabeležen klinički značajan uticaj u praksi se može primenjivati bez obzira na unos hrane (Perucca, 1997; SKL-Topamax).

Zabeležene vrednosti volumena distribucije (V), se uglavnom kreću od 0.6 do 0.8 l/kg, što ukazuje na raspodelu u ukupnu telesnu tečnost (Bialer, 1993; Easterling i sar., 1988; Garnett, 2000; Johannessen, 1997; Patsalos i Bourgeois, 2010; Perucca, 1997; Rosenfeld, 1997a). Štaviše, mogu se pronaći i niže (već od 0.55 l/kg) i više vrednosti (oko 1 l/kg) (Cross i Riney, 2009; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; Patsalos, 2005; SKL-Topamax; SPC-Topamax). Primećen je uticaj pola na V , jer vrednosti kod žena iznose oko 50% vrednosti kod muškaraca. Ovo se pripisuje većem procentu telesne masti kod pacijenata ženskog pola, ali nema kliničke posledice (SKL-Topamax; SPC-Topamax). *TPM* se vezuje za proteine plazme u niskom procentu 10-15% (Patsalos, 2005; Patsalos i sar., 2008; Patsalos i Bourgeois, 2010). Kao što je već pomenuto, *TPM* se vezuje za eritrocite visokim afinitetom, dok ne dođe do saturacije vezivnih mesta, koje karakteriše nizak kapacitet (Garnett, 2001; Gidal i Lensmeyer, 1999; Johannessen, 1997; Johannessen i sar., 2003; Patsalos, 2005; Patsalos i sar., 2008; Perucca, 1997; Rosenfeld, 1997a; SKL-Topamax; SPC-Topamax). Vezivanje je verovatno posledica afiniteta za određene izoforme enzima *CA*. U eritrocitima se dominantno nalaze *CA* I i II, čineći više od 20% nehemoglobinskih proteina, pri čemu je afinitet *TPM* veći za *CA* II (De Simone

i sar., 2009; Shank i sar., 2005; Shank i Maryanoff, 2008). Pri nižim koncentracijama, veća frakcija je vezana za eritrocite, ali brzo dolazi do zasićenja vezivnih mesta i odnos koncentracija u krvi i plazmi se smanjuje pri povećanju koncentracije. Zbog saturacione prirode vezivanja za eritrocite, dobijanje farmakokinetičkih parametara preko koncentracije iz pune krvi može pokazati nelinearnost i razlikovati se u odnosu na parametre dobijene iz plazme (Perucca, 1997; Perucca i Bialer, 1996; Shank i sar., 2005). Pored različitih vrednosti, Shank i saradnici su zabeležili i doznu zavisnost primarnih parametara dispozicije računatih iz pune krvi i njihovo povećanje sa porastom doze. Pri tome je poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) dobijeno dva puta veće kada se računalo iz pune krvi. Sa kliničkog aspekta, vezivanje *TPM* za *CA I, II* u eritrocitima i drugim tkivima služi kao depo koji ublažava nagli pad koncentracije u plazmi u slučaju prekida terapije (Shank i sar., 2005). Bez obzira na navedene promene, treba imati u vidu da su kod ponovljenog doziranja zasićena sva vezivna mesta, tako da se tada ne očekuje klinički značaj (Perucca i Bialer, 1996; Rosenfeld, 1997a).

Značajno je praćenje raspodele *TPM* u različite delove organizma, pogotovo centralni nervni sistem (*CNS*). Christensen i saradnici su poredili koncentracije *TPM* u plazmi i cerebrospinalnoj tečnosti i prosečan odnos je bio 0.85. Slobodna koncentracija u plazmi se nije značajno razlikovala od slobodne koncentracije u cerebrospinalnoj tečnosti. Koncentracija u cerebrospinalnoj tečnosti odlikava slobodnu frakciju u plazmi, ukazujući da se transfer do mozga odvija preko nevezanog leka u plazmi. Zbog toga se može reći da je plazma relevantan biološki materijal za terapijski monitoring *TPM* (Christensen i sar., 2001). Takođe, pokazano je da se nakon primene *TPM* menja nivo nekih supstanci u mozgu, kao recimo koncentraciju *GABA*-e (Kuzniecky i sar., 1998; Petroff i sar., 2001). Imajući u vidu da se *TPM* raspodeljuje u salivu, predložena je kao alternativni biološki materijal (Miles i sar., 2003). Sa druge strane, rezultati kliničke studije na trudnicama i dojiljama, ukazuju na slobodan transplacentarni transport i intenzivnu distribuciju u mleko. Ipak, koncentracije izmerene u plazmi odojčadi su bile niske i nisu zabeležene neželjene reakcije (Ohman i sar., 2002).

Noviji antiepileptici se karakterišu manjim stepenom metabolizma u odnosu na starije antiepileptike, što je slučaj i sa *TPM*. Kod pacijenata na monoterapiji *TPM*, frakcija doze koja se metaboliše (maksimalno 40%), uglavnom putem citohroma *P (CYP) 450*, čini manji udeo ukupnog klirensa (*CL*) (Cross i Riney, 2009; Perucca, 1997). U prisustvu

leka koji je induktor enzima jetre, udeo metabolizma u eliminaciji leka može se znatno povećati (Cross i Riney, 2009; Patsalos i Bourgeois, 2010; Perucca, 1997). Posledično se koncentracija *TPM* može smanjiti i za 50% (Patsalos, 2005). Iako nisu identifikovani specifični izoenzimi koji učestvuju u metabolizmu, jasno je da značajnu ulogu imaju oni koje indukuju karbamazepin i fenitoin (npr. *CYP3A4*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP1A2*) (Cross i Riney, 2009; Perucca, 2006). Prilikom ispitivanja uticaja *TPM* na druge lekove, zabeleženo je inhibitorno dejstvo na nivou *CYP2C19* izoenzima. Pored toga, moguća je indukcija *CYP3A4* izoenzima, pogotovo pri većim dozama (Benedetti, 2000; FDA-Topamax; Medscape, Topiramate (Rx); Nallani i sar., 2003; Patsalos, 2005).

Izolovano je 6 metabolita iz humane plazme, urina i fecesa koji se dobijaju u reakcijama hidrosilacije, hidrolize i glukuronidacije (FDA-Topamax; Johannessen, 1997; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; Patsalos, 2005; Perucca i Bialer, 1996; Rosenfeld, 1997a; Shank i Maryanoff, 2008; SKL-Topamax; SPC-Topamax). Svaki od metabolita predstavlja manje od 3% ukupne radioaktivnosti koja se izlučuje nakon primene ¹⁴C-topiramata (SKL-Topamax; SPC-Topamax). Međutim, u istraživanju koje su sproveli Caldwell i saradnici, identifikovano je barem 12 metabolita I i II faze metabolizma na animalnim modelima i kod ljudi (Caldwell i sar., 2005). Metaboliti ne pokazuju farmakološku aktivnost ili su neznatno aktivni (Cross i Riney, 2009; Patsalos, 2005; Patsalos i Bourgeois, 2010; Shank i Maryanoff, 2008). Najčešće se nalaze sledeći metaboliti: 10-hidroksi-*TPM*, 9-hidroksi-*TPM*, 2,3-*O*-des-izopropiliden-*TPM*, 4,5-*O*-des-izopropiliden-*TPM* (10-OH-*TPM*, 9-OH-*TPM*, 2,3-diol-*TPM*, 4,5-diol-*TPM*) (Britzi i sar., 2005; Britzi i sar., 2003; Mimrod i sar., 2005). Pored ova 4 metabolita, Britzi i saradnici navode još jedan merljivi hidroksi derivat, pogotovo tokom faze indukcije sa karbamazepinom, koji verovatno predstavlja strukturni izomer od 9-OH i 10-OH-*TPM* (Britzi i sar., 2005).

Najvećim delom *TPM* se izlučuje nepromenjen putem bubrega (60-70%) (Cross i Riney, 2009). Tokom monoterapije $t_{1/2}$ kod odraslih osoba iznosi 20-30 h. Prema tome, stanje ravnoteže se može očekivati za 4-6 dana. U slučaju kombinovane terapije sa induktorom enzima jetre, vrednost $t_{1/2}$ iznosi oko 10-15 h (Cross i Riney, 2009; Italiano i Perucca, 2013; Patsalos i Bourgeois, 2010). To je razumljivo, s obzirom da induktori ubrzavaju eliminaciju ovog leka iz organizma.

Prosečne vrednosti oralnog klirensa (CL/F)^a su bile u rasponu 22-36 ml/min (1.32-2.16 l/h) (Bialer, 1993; Easterling i sar., 1988; Garnett, 2000; Rosenfeld, 1997a). Može se pronaći i sličan raspon vrednosti od 20-30 ml/min (1.2-1.8 l/h) kod odraslih pacijenata nakon oralne primene (FDA-Topamax). S obzirom da su vrednosti znatno niže od protoka krvi kroz jetru ne očekuje se značajan efekat prvog prolaza. U slučaju kombinovane terapije sa induktorima enzima jetre parametar eliminacije TPM može biti veći od navedenih vrednosti (Perucca i Bialer, 1996). Tokom uzimanja TPM dva puta dnevno u dozama 50 mg i 100 mg srednji renalni klirens (CL_R) je bio oko 18 ml/min, odnosno 17 ml/min. Na osnovu studija na pacovima, može se pretpostaviti da postoji reapsorpcija na nivou bubrega, jer se CL_R povećava u prisustvu probenecida (SKL-Topamax; SPC-Topamax). Takođe, obzirom da se u malom procentu vezuje za proteine plazme, TPM se uklanja hemodijalizom (Medscape, Topiramate (Rx); SKL-Topamax).

Na osnovu farmakokinetičkih karakteristika TPM , može se očekivati uticaj različitih faktora varijabilnosti, uključujući karakteristike pacijenta i terapije. Posledično, može doći do promene koncentracije, pa samim tim i terapijskog odgovora. Uticaji faktora varijabilnosti nisu u potpunosti ispitani i opisani u populaciji odraslih pacijenata sa epilepsijom. U narednom poglavlju (2.3) će biti opisani fiziološki i patološki faktori varijabilnosti, dok će se uticaj koterapije razmatrati u okviru poglavlja interakcije (2.4).

2.3 FAKTORI VARIJABILNOSTI

Generalno, različiti faktori varijabilnosti tipa genetički, fiziološki, patološki, spoljašnji mogu uticati na karakteristike lekova, odnosno ispoljiti efekat na farmakokinetički profil leka (Pokrajac, 2007). Stoga je potrebno razmotriti faktore varijabilnosti TPM , proceniti značaj i eventualnu potrebu za prilagođavanjem režima doziranja. Kod TPM se pominju fiziološki faktori tipa godina, trudnoće i drugo, dok se od patoloških faktora opisuju najčešće parametri funkcije eliminacionih organa.

^a Oralni klirens leka (CL/F) je značajan parametar sa aspekta procene izloženosti organizma leku $PIK = \frac{D \cdot F}{CL}$, $C^{ss} = \frac{D \cdot F}{CL \cdot \tau}$, gde D predstavlja dozu, τ interval doziranja, PIK površinu ispod krive a C^{ss} prosečnu koncentraciju u stanju ravnoteže.

2.3.1 Fiziološki faktori

Uticaj godina na farmakokinetiku *TPM* se opisuje predstavljanjem specifičnosti pedijatrijske i gerijatrijske populacije. Kod dece se navodi linearna farmakokinetika, nezavisnost *CL* od doze, kao i da prosečne ravnotežne koncentracije (C^{ss}) rastu dozno-proporcionalno (SKL-Topamax; SPC-Topamax). Generalno, eliminacija *TPM* u pedijatrijskoj populaciji je ubrzana, verovatno zbog promena u brzini metabolizma. Pri tome su vrednosti *CL/F* (ml/h/kg) uglavnom bile veće nego kod odraslih pacijenata (Battino i sar., 2005; Bouillon-Pichault i sar., 2011; Cross i Riney, 2009; Garnett, 2001; Glauser i sar., 1999; Italiano i Perucca, 2013; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; Patsalos, 1999; Perucca, 1997, 2006; Rosenfeld, 1997a; Rosenfeld i sar., 1999). Sprovedeno je nekoliko studija na pedijatrijskoj populaciji različitog uzrasta. Kod odojčadi su zapisane prosečne vrednosti *CL/F* (ml/h/kg) dvostruko nego kod odraslih pacijenata na sličnoj koterapiji (Italiano i Perucca, 2013; Manitpisitkul i sar., 2013). Potvrđena je veća vrednost *CL/F* (ml/h/kg) i kod starije dece pri čemu je izraženiji efekat u prisustvu induktora enzima jetre (Battino i sar., 2005; Bourgeois, 2000; Dahlin i Ohman, 2004; Girgis i sar., 2010; Italiano i Perucca, 2013; May i sar., 2002; Perucca, 2006; Rosenfeld i sar., 1999). Battino i saradnici su zabeležili veće vrednosti parametra eliminacije kod dece u opsegu 42-66%, zavisno od prisustva induktora enzima jetre (Battino i sar., 2005). Dodatno, u odgovarajućim populacionim modelima je kvantifikovan uticaj godina na *CL/F* ovog leka (Girgis i sar., 2010; Vovk i sar., 2010). Imajući u vidu navedene promene, zaključuje se da je za dobijanje željene koncentracije u stanju ravnoteže, potrebno primeniti veću dozu po kg telesne mase pedijatrijskom u odnosu na odraslog pacijenta (Cross i Riney, 2009; Garnett, 2000).

Sa druge strane, eliminacija *TPM* u gerijatrijskoj populaciji može biti smanjena. Kod pacijenata starosti od 65 do 85 godina, *CL/F* je u proseku smanjen za oko 20% (Cross i Riney, 2009; Italiano i Perucca, 2013; Perucca, 2006). Veće smanjenje se može očekivati kod pacijenata starijih od 80 godina (Cross i Riney, 2009). Ove promene su očekivane, imajući u vidu da se brzina glomerularne filtracije (*glomerular filtration rate, GFR*) može smanjiti za 25-50% od 20 do 90 godine života (Turnheim, 2003). Uzimajući u obzir, pored uticaja godina na *CL/F*, i interindividualnu varijabilnost i promenu u farmakodinamičkom odgovoru, potrebno je razmotriti individualizaciju režima doziranja kod ovih pacijenata

(Cross i Riney, 2009; Perucca, 1997). Ipak, ako nije oštećena bubrežna funkcija, uglavnom nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (FDA-Topamax; Lexi-Comp; Perucca i Bialer, 1996; SKL-Topamax; SPC-Topamax).

U okviru nekih populacionih modela je telesna masa inkorporirana u jednačinu za preračunavanje parametra distribucije (Ahmed i sar., 2015; Bonate, 2006; Girgis i sar., 2010; Vovk i sar., 2010), ili čak parametra eliminacije (Ahmed i sar., 2015; Brittain i Wheless, 2015; Girgis i sar., 2010). Pol se generalno ne izdvaja kao faktor koji značajno utiče na farmakokinetiku *TPM*. Najčešće se pominju niže vrednosti V kod žena, ali ta promena nema kliničkih posledica (SKL-Topamax; SPC-Topamax). Međutim, upotreba lekova tokom trudnoće može biti komplikovana značajnim fiziološkim i biohemijskim promenama u organizmu majke (Johannessen i Landmark, 2008; Pokrajac, 2007). Rezultati studija pokazuju pad koncentracija *TPM* u proseku za 30-40% u trećem trimestru u poređenju sa periodom pre ili posle trudnoće, ali sa značajnom interindividualnom varijabilnošću. Ove promene su verovatno posledica povećanog bubrežnog izlučivanja, s obzirom da je kod trudnica povećan protok krvi kroz bubrege i *GFR*. Primećena je i smanjena tubularna reapsorpcija glukoze i elektrolita, što se može pretpostaviti i za *TPM* zbog monosaharidne strukture (Ohman i sar., 2009; Tomson i sar., 2013; Westin i sar., 2009). Izmerene koncentracije leka ne treba tumačiti samostalno, već zajedno sa kliničkim efektom. Takođe, neophodno je razmotriti i štetni efekat na plod, a na osnovu klasifikacije Uprave za hranu i lekove (*Food and Drug Administration, FDA*) *TPM* spada u D kategoriju (FDA-Topamax).

2.3.2 Patološki faktori

Kod pacijenata sa umerenim i ozbiljnim oštećenjem jetre CL/F *TPM* je smanjen za oko 26%. Zbog smanjenja parametara eliminacije očekuju se više koncentracije leka, iako promene nisu kategorisane kao klinički značajne. Ipak je potrebno primenjivati *TPM* sa oprezom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (Cross i Riney, 2009; FDA-Topamax; SKL-Topamax; SPC-Topamax).

Kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina, $CL_{CR} \leq 70$ ml/min), *TPM* treba davati sa oprezom zbog sniženog CL/F . Takođe, kod ovih pacijenata može biti potrebno duže vreme za postizanje stanja ravnoteže pri ponovljenom doziranju

(FDA-Topamax; SKL-Topamax; SPC-Topamax). U studiji sprovedenoj na pacijentima sa renalnom insuficijencijom, $CL/F\ TPM$ je smanjen za 42% kod umerenih promena i za 54% u slučaju ozbiljnog oštećenja (Cross i Riney, 2009; FDA-Topamax; Garnett, 2000). Zbog toga se može razmotriti korigovanje doze prema bubrežnoj funkciji individualnog pacijenta (Cross i Riney, 2009; FDA-Topamax; Perucca, 1997). Ovi principi se ne moraju uvek primeniti, recimo ako je pacijent na koterapiji sa induktorom enzima jetre može se očekivati veća uloga metabolizma u eliminaciji leka (Patsalos, 2005; Perucca, 1997; Perucca i Bialer, 1996).

Tokom dijalize $CL\ TPM$ može biti 4-6 puta veći nego kod pacijenta sa normalnom renalnom funkcijom. Zbog toga je potrebno razmotriti davanje dodatne doze nakon dijalize (Cross i Riney, 2009; FDA-Topamax; Garnett, 2000). Prema nekim preporukama, kod pacijenata u preterminalnom stadijumu renalne insuficijencije, je potrebno primeniti dodatnu dozu, koja iznosi oko polovine dnevne doze u danima kada se vrši hemodijaliza. Može se razlikovati zbog različitih karakteristika hemodijalizne aparature koja se koristi (SKL-Topamax; SPC-Topamax).

2.4 INTERAKCIJE

Kako je TPM antiepileptik novije generacije, očekuje se manji potencijal za interakcije. Ipak, kako u izvesnoj meri podleže metabolizmu u jetri i može uticati na neke CYP izoenzime, povezuje se sa određenim interakcijama (Lyseng-Williamson i Yang, 2007; Patsalos, 2013a; Patsalos i Perucca, 2003; Perucca i Gilliam, 2012; Shaju i Abraham, 2013). Najčešće stupa u interakcije sa drugim antiepilepticima, ali i lekovima iz drugih terapijskih grupa (Patsalos, 2013a; Zaccara i Perucca, 2014). Uticaj drugih lekova na TPM se može razmatrati kao faktor varijabilnosti.

2.4.1 Interakcije sa drugim antiepilepticima

Interakcije između određenih antiepileptika mogu dovesti do promene koncentracije leka, što se može odraziti i na terapijski efekat. Rezultati interakcija TPM sa drugim antiepilepticima su rezimirani u sažetku karakteristika leka (SKL) i prikazani u tabeli 2.4-1 (SKL-Topamax; SPC-Topamax). S obzirom da se TPM delom metaboliše,

logičan je uticaj induktora enzima jetre kao što su karbamazepin, fenitoin i fenobarbiton (Contin i sar., 2002; Cross i Riney, 2009; Huh i sar., 2013; Johannessen Landmark i sar., 2012a; Johannessen Landmark i sar., 2012b; Johannessen Landmark i Patsalos, 2010; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; May i sar., 2002; Patsalos, 2013a; Patsalos i Bourgeois, 2010; Patsalos i Perucca, 2003; Perucca, 1997; Perucca i Bialer, 1996; Zaccara i Perucca, 2014). U literaturi je zabeleženo povećanje CL/F TPM najviše pod uticajem karbamazepina i fenitoina (Bialer i sar., 2004; Britzi i sar., 2005; FDA-Topamax; Mimrod i sar., 2005; Sachdeo i sar., 1996; SKL-Topamax; SPC-Topamax; Vovk i sar., 2010). Povećanje ukupnog CL/F je bilo skoro 2 puta u prisustvu karbamazepina, dok je u pojedinim studijama zabeleženo i povećanje CL_R (Britzi i sar., 2005; Mimrod i sar., 2005). Sa druge strane, sprovedeno je nekoliko studija u kojima su induktori posmatrani kao grupa lekova i stoga ispitivani zajedno.

Tabela 2.4-1 Promena koncentracije TPM i antiepileptika pri kombinovanoj terapiji (SKL-Topamax)

Antiepileptik u kombinaciji sa TPM	Koncentracija antiepileptika	TPM koncentracija
Fenitoin	↔**	↓
Karbamazepin	↔	↓
Valproinska kiselina	↔	↔
Lamotrigin	↔	↔
Fenobarbiton	↔	NI
Primidon	↔	NI

TPM , topiramata; ↔, nema efekta na koncentraciju u plazmi (promena $\leq 15\%$); **, povećanje koncentracije u plazmi kod pojedinih pacijenata; ↓, smanjenje koncentracije u plazmi; NI, nije ispitivano.

May i saradnici su u okviru svog istraživanja istakli da je koncentracija TPM bila smanjena najviše pod uticajem fenitoina, zatim karbamazepina, fenobarbitona i okskarbazepina u odnosu na monoterapiju, dok valproinska kiselina i lamotrigin nisu imali značajan uticaj (May i sar., 2002). Slično su dobili Contin i saradnici prilikom upoređivanja grupe pacijenata na terapiji TPM i induktorom enzima (karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton) sa grupom pacijenata na koterapiji lekom koji ne indukuje enzime

jetre (uglavnom valproinska kiselina i lamotrigin). Vrednost CL je bila 1.5 puta veća kod pacijenata na koterapiji induktorom (Contin i sar., 2002).

Značajne informacije su dobijene u seriji kliničkih studija koje su ispitivale uticaj samo karbamazepina kao induktora. Sachdeo i saradnici su zabeležili skoro duplo povećanje $CL/F\ TPM$ pri koterapiji sa karbamazepinom u odnosu na monoterapiju (63.7 vs 33.2 ml/min), dok su C^{ss} bile niže za oko 40%. Pri tome je nerenalni klirens (CL_{NR}) bio veći skoro 3 puta, ukazujući na značajan porast metabolizma usled indukcije. Suprotno, renalna komponenta nije promenjena u prisustvu karbamazepina (Sachdeo i sar., 1996). Kako bi se dalje ispitala indukcija metabolizma, sprovedene su studije na zdravim ispitanicima i pacijentima kod kojih su pored nepromenjenog leka praćeni i metaboliti.

Britzi i saradnici su zabeležili skoro 2 puta veće vrednosti $CL/F\ TPM$ u prisustvu karbamazepina (2.2 vs 1.2 l/h, $p < 0.05$) u ispitivanoj populaciji zdravih dobrovoljaca. Pored toga, zabeležene su male, ali statistički značajne promene u CL_R (povećanje $< 20\%$). Ove promene su primećene zajedno sa skraćanjem $t_{1/2}$ i malim povećanjem V (Britzi i sar., 2005). Slično, Mimrod i saradnici su zabeležili veće vrednosti CL/F i CL_R u grupi pacijenata na koterapiji sa karbamazepinom u odnosu na kontrolnu grupu (2.1 vs 1.2 l/h i 1.1 vs 0.6 l/h, $p < 0.05$). Rezultati studije ukazuju da renalni put eliminacije ostaje značajan u prisustvu induktora enzima jetre (Mimrod i sar., 2005). Slično prethodnoj studiji na zdravim ispitanicima, najzastupljeniji metabolit u urinu je bio 2,3 diol TPM , zatim 10-OH- TPM , dok su 9-OH- TPM i 4,5 diol TPM činili samo mali udeo doze (Britzi i sar., 2005; Mimrod i sar., 2005).

Tokom razmatranja preostalih induktora, fenitoin se izdvaja jer je pokazano da redukuje koncentracije TPM za oko 50% i više (Adin i sar., 2004; May i sar., 2002; Rosenfeld, 1997a). Slično je u drugoj studiji zabeleženo povećanje CL/F oko 2 puta kod nekih pacijenata na koterapiji sa fenitoinom (Sachdeo i sar., 2002). Sa druge strane, kod nekih ispitanika je primećena povećana koncentracija fenitoina u prisustvu TPM verovatno zbog inhibicije $CYP2C19$ izoenzima, dok je kod drugih bila stabilna (Johannessen, 1997; Patsalos, 2013a; Perucca i Bialer, 1996; Rosenfeld, 1997a; Sachdeo i sar., 2002; SKL-Topamax). Što se tiče fenobarbitona, nema dovoljno specifičnih kliničkih studija koje ispituju samo njegov uticaj na eliminaciju TPM . Ipak u pojedinim istraživanjima je zabeležen određen efekat na nivo TPM , dok u nekim čak nije ni detektovan uticaj (Adin i sar., 2004; Drug Interaction Checker; Garnett, 2000; Huh i sar.,

2013; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; May i sar., 2002; Patsalos, 2013a; Vovk i sar., 2010; Zaccara i Perucca, 2014).

Dakle, imajući u vidu navedene rezultate studija može se zaključiti da uvođenje ili ukidanje fenitoina ili karbamazepina može zahtevati prilagođavanje doze *TPM*. Ovo treba izvršiti titriranjem doze u skladu sa kliničkim efektom (Lyseng-Williamson i Yang, 2007; SKL-Topamax; SPC-Topamax). S obzirom da *TPM* nije pokazao uticaj na farmakokinetičke parametre karbamazepina i njegovog aktivnog epoksidnog metabolita u stanju ravnoteže, nije potrebno korigovati dozu karbamazepina (Drug Interaction Checker; Sachdeo i sar., 1996). Sa druge strane, u slučaju uvođenja *TPM* u terapiju pacijenta na fenitoinu, može biti korisno praćenje nivoa fenitoina, naročito ako se jave klinički znaci i simptomi toksičnosti (Drug Interaction Checker; SKL-Topamax).

Uvođenje ili povlačenje valproinske kiseline verovatno ne dovodi do klinički značajnih promena u koncentraciji *TPM* u plazmi, koje bi zahtevale korigovanje doze (Adin i sar., 2004; Contin i sar., 2002; Huh i sar., 2013; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; May i sar., 2002; Mimrod i sar., 2005; SKL-Topamax; SPC-Topamax). Ipak, u nekim studijama je zabeležen statistički značajan uticaj valproinske kiseline na eliminaciju *TPM*. U studiji koju su sprovedli Rosenfeld i saradnici, C_{max} i $PIK_{0 \rightarrow 12}$ (normalizovane) su imale malo više vrednosti (za oko 17%) u toku monoterapije *TPM* nego tokom koterapije. U isto vreme, vrednost CL/F je bila niža za oko 13% tokom monoterapije sa *TPM* (Rosenfeld i sar., 1997b). U studiji u kojoj je praćen uticaj koterapije na farmakokinetičku varijabilnost novijih antiepileptika zabeležen je redukovan CL/F *TPM* za skoro 25% (Johannessen Landmark i sar., 2012a). Uticaj *TPM* na eliminaciju valproinske kiseline je takođe složen, pa su zabeleženi različiti efekti na vrednost CL (Bialer i sar., 2004; Patsalos, 2013a; Rosenfeld i sar., 1997b; Vucicevic i sar., 2009).

Kombinacija *TPM* i lamotrigina može biti korisna u terapiji epilepsije, pa je bitno razmotriti mogućnost interakcije. Međutim, farmakokinetičke karakteristike *TPM* su bile slične kod monoterapije i koterapije sa lamotiginom, i nisu bile zabeležene značajne promene u koncentracijama (Adin i sar., 2004; Doose i sar., 2003a; Huh i sar., 2013; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; May i sar., 2002). Takođe, ni *TPM* uglavnom nije uticao na koncentraciju lamotrigina u plazmi (Berry i sar., 2002; Doose i sar., 2003a).

Iako postoji dosta studija koje su pratile farmakokinetičke interakcije *TPM*, uticaj nekih lekova nije kvantifikovan ili opisan u potpunosti. *TPM* se često kombinuje sa

drugim lekovima pa je za kliničku praksu značajno da se detaljno istraže interakcije sa drugim antiepilepticima i psihoaktivnim lekovima. Dakle, postoji potreba da se ispita uticaj koterapije u realnim kliničkim uslovima i da se moćnom farmakokinetičkom analizom kvantifikuje uticaj doze istovremeno primenjenog leka. Takvi rezultati mogu poslužiti kao osnova za korekciju režima doziranja.

Međutim, ne treba zaboraviti pojavu farmakodinamičkih interakcija, stoga su u nastavku izdvojene neke koje pre svega utiču na bezbednosni profil (Patsalos i Bourgeois, 2010; SKL-Topamax; SPC-Topamax). Tako recimo *TPM* može povećati rizik od pojave neželjenih događaja povezanih sa valproinskom kiselonom (hiperamoniemija sa ili bez encefalopatije, hipotermija, povećanje transaminaza, apatija) (Patsalos, 2013a; Patsalos i Bourgeois, 2010; SKL-Topamax; SPC-Topamax). Zatim, simptomi smanjenog apetita, mršavljenje i nervoza koje izaziva *TPM*, mogu biti pogoršani u prisustvu levetiracetama, posebno kod dece (Patsalos i Bourgeois, 2010). Štaviše, *TPM* može stupati u interakciju sa drugim inhibitorima *CA* (acetazolamid, zonisamid) i povećati rizik od pojave kamena u bubregu (Lyseng-Williamson i Yang, 2007; Patsalos i Bourgeois, 2010). Konačno, ne treba zaboraviti da interakcije mogu imati i povoljan efekat. Postoje informacije o sinergističkoj i aditivnoj antikonvulzivnoj aktivnosti *TPM* sa nekim antiepilepticima (Cross i Riney, 2009; Patsalos, 2013a; SKL-Topamax; SPC-Topamax).

2.4.2 Interakcije sa drugim lekovima

TPM je slab induktor *CYP3A*, ali ispoljava i svojstvo inhibicije enzima *CYP2C19*. Stoga, može blago povećavati *CL* i smanjiti koncentraciju nekih lekova, ili redukovati *CL* i dovesti do povećanja nivoa drugih lekova (Patsalos, 2005; Patsalos i Bourgeois, 2010). Pored toga, drugi lekovi mogu u manjoj ili većoj meri uticati na farmakokinetički profil *TPM*. Ipak, sve ove promene su uglavnom bile umerene i nisu okarakterisane kao klinički značajne.

Kod zdravih dobrovoljaca primećeno je smanjenje za 18% u sistemske izloženosti litijumu (SKL-Topamax; SPC-Topamax). To može biti posledica slabe inhibicije enzima *CA* u bubrezima, mada su ove promene verovatno prolazne i vremenom se koncentracija litijuma stabilizuje (Bialer i sar., 2004; Patsalos, 2013b). Sa druge strane, zabeleženo je da *TPM* može povećati koncentraciju litijuma (Drug Interaction Checker; Lexi-Comp).

Kod pacijenata sa bipolarnim poremećajima, pri dozama većim od 600 mg/dan došlo je do povećanja *PIK* litijuma za 26% (FDA-Topamax; SKL-Topamax; SPC-Topamax). Generalno, farmakokinetički profil *TPM* se karakteriše blagim smanjenjem *CL/F* pod uticajem litijuma, najverovatnije usled inhibicije njegovog *CL_R* (Bialer i sar., 2004).

U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija kod zdravih ispitanika koji su dobijali kombinaciju oralnih kontraceptiva (noretindron i etinil estradiol), primena *TPM* u dozama manjim od 200 mg/dan, nije dovela do statistički značajnih promena u vrednosti *PIK* ni jedne komponente (Bialer i sar., 2004; Doose i sar., 2003b; FDA-Topamax; SKL-Topamax; SPC-Topamax). Međutim, u dozama od 200 do 800 mg/dan zabeležene su smanjene vrednosti *PIK* estrogenih komponenti za 18-30% verovatno zbog blage, dozno zavisne indukcije metabolizma (Bialer i sar., 2004; FDA-Topamax; Rosenfeld i sar., 1997c; SKL-Topamax). Prema tome potreban je oprez kod žena koje koriste ove kombinacije (SKL-Topamax; SPC-Topamax).

U slučaju kombinovanja *TPM* i risperidona evidentirano je smanjenje u sistemske izloženosti risperidona. Primećene su minimalne izmene u farmakokinetici za ukupni aktivni udeo (risperidon sa 9-hidroksi-risperidonom), dok nije bilo bitnih razlika za 9-hidroksi-risperidon. Sumarno, nisu zabeležene značajne izmene u sistemske izloženosti ukupnom aktivnom udelu risperidona ili *TPM* (Bialer i sar., 2004; SKL-Topamax; SPC-Topamax). Sa druge strane, prilikom uključivanja *TPM* u terapiju kod pacijenata koji već dobijaju risperidon, sa većom učestalošću su prijavljena neželjena dejstva, nego pre uvođenja *TPM*, posebno somnolencija, parestezije i mučnina (SKL-Topamax; SPC-Topamax). Generalno, prema *Lexi-Comp* bazi savetuje se praćenje terapije (kategorija C) jer je poznato da antiholinergici povećavaju rizik za neke neželjene reakcije na *TPM* (Lexi-Comp).

U kombinaciji sa *TPM* je zabeležen i smanjen *PIK* digoksina, za 12%. Iako promena verovatno nema klinički značaj, treba biti oprezan i u određenim situacijama pratiti koncentraciju digoksina u serumu (FDA-Topamax; Johannessen, 1997; Lexi-Comp; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; Perucca i Bialer, 1996; SKL-Topamax; SPC-Topamax). Dalje, pri kombinovanju sa sumatriptanom zabeležene su blago niže vrednosti *CL/F TPM* i povećanje parametra eliminacije sumatriptana, ali bez kliničkog značaja. Takođe prilikom kombinovane terapije sa diltiazemom navedene su umerene promene u

farmakokinetici, kao porast *PIK TPM* za oko 20%, dok *PIK* diltiazema može biti smanjen čak i za 25% (Bialer i sar., 2004; Patsalos, 2013b; SKL-Topamax; SPC-Topamax).

Kao što je prethodno navedeno, *TPM* može da utiče na povećanje nivoa nekih lekova. Tako je recimo zabeležen veći *PIK* haloperidola za 11% i statistički značajno veći *PIK* metabolita ovog antipsihotika za 31%. Iako je mala verovatnoća da je interakcija klinički značajna, treba biti oprezan i u slučaju pojave neželjenih reakcija karakterističnih za haloperidol, razmotriti korigovanje doze (Bialer i sar., 2004; SKL-Topamax; SPC-Topamax). Generalno se u kombinaciji sa antiholinergicima savetuje praćenje (Lexi-Comp). Prilikom ispitivanja interakcije sa amitriptilinom zabeleženo je umereno veći *PIK* antidepresiva za oko 19.5% i njegovog aktivnog metabolita nortriptilina za 23-33%. Takođe, *CL/F TPM* je bio manji u prisustvu amitriptilina (Bialer i sar., 2004; Patsalos, 2013b). Dalje, *TPM* može uticati na nivo propranolola, pri čemu je primećen blagi porast C_{max} metabolita 4-OH-propranolola za 17%. S druge strane, zabeležen je blagi porast C_{max} i *PIK TPM*. Ipak, ove promene verovatno nemaju klinički značaj (Bialer i sar., 2004; Patsalos, 2013b; SKL-Topamax; SPC-Topamax).

TPM može stupati i u interakcije sa lekovima koji se koriste u terapiji dijabetesa, tako što dovodi do povećane izloženosti metforminu (veći *PIK* za 25%), dok vrednosti kod pioglitazona i gliburida (glibenklamida) mogu biti smanjene za oko 15%, odnosno 25%. Pri tome izgleda da metformin može redukovati vrednost *CL/F TPM*. Klinički značaj ovih promena nije poznat, ali je poželjno pratiti stanje bolesti (FDA-Topamax; Patsalos, 2013b; SKL-Topamax; SPC-Topamax). Generalno se savetuje praćenje ili modifikacija terapije, jer inhibitor *CA* može potencirati rizik od acidoze kod terapije metforminom (Drug Interaction Checker; Lexi-Comp). Što se tiče diuretika, *TPM* može stupiti u interakciju sa hidrohloriazidom. Zabeleženo je umereno povećanje C_{max} i *PIK TPM*, dok se interakcija nije značajno odrazila na koncentraciju hidrohloriazida. Međutim, korisno je pratiti nivo kalijuma, jer je zabeležen pad u slučaju kombinacije ova dva leka (FDA-Topamax; Lexi-Comp; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; Patsalos, 2013b; SKL-Topamax; SPC-Topamax).

Generalno, nisu do sad uočene klinički značajne farmakodinamičke interakcije *TPM* sa lekom koji nije antiepileptik (Patsalos, 2013b). Ipak oprez je poželjan u nekim situacijama, recimo u slučaju kombinovanja sa inhibitorom *CA* ili antiholinergicom (triciklični antidepresivi, antihistaminici, neuroleptici, fenotiazini itd.) jer mogu

potencirati pojedine neželjene reakcije (Drug Interaction Checker; Lexi-Comp). Zatim, nije preporučljivo kombinovati *TPM* sa lekovima koji mogu da deluju kao depresori *CNS*-a (FDA-Topamax; SKL-Topamax; SPC-Topamax; Zaccara i Perucca, 2014).

2.5 BEZBEDNOSNI PROFIL

Terapija epilepsije, bilo novim ili starijim antiepilepticima ima za cilj suzbijanje napada, sa minimalnom pojavom neželjenih efekata. Prema tome, bezbednosni profil predstavlja jedan od važnih kriterijuma razmatranja prilikom izbora leka. Generalno, antiepileptici pa i *TPM*, mogu uticati na raznovrsne sisteme organa, obuhvatajući različite mehanizme nastajanja i tipove neželjenih reakcija (Lyseng-Williamson i Yang, 2007; Perucca i Gilliam, 2012; Schmidt i Schachter, 2014).

Mnoge neželjene reakcije na antiepileptike se vezuju i za *TPM*, uključujući umor, uznemirenost, tremor, vrtoglavicu, depresiju, probleme sa vidom, osip i drugo (Cross i Riney, 2009; Panelli i sar., 2007; Patsalos i Bourgeois, 2010; Perucca, 1997; Perucca i Gilliam, 2012; SKL-Topamax; Walia i sar., 2004). Tako je recimo prilikom praćenja pojave neželjenih događaja putem ankete kod pacijenata na antiepileptičkoj terapiji, najčešće registrovana pojava umora, problema sa pamćenjem i koncentrisanjem (Andrew i sar., 2012; Panelli i sar., 2007; Perucca i sar., 2009). Poremećaji nervnog sistema i psihijatrijski poremećaji koji se mogu javiti prilikom primene *TPM* obuhvataju: vrtoglavicu, poremećaj pažnje, poremećaj memorije, letargiju, psihomotorno usporavanje, depresiju, anksioznost, abnormalnu koordinaciju, parestezije, somnolenciju, poremećaj jezičkog izražavanja, dizatriju, poremećaje spavanja itd. Druge neželjene reakcije uključuju gubitak apetita i smanjenje telesne mase, gastrointestinalne poremećaje tipa mučnine i dijareje, zatim oftalmološke probleme, čak i promene kao što su metabolička acidoza, kamen u bubregu i mnoge druge (Cross i Riney, 2009; Lee i sar., 2003; Lexi-Comp; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; Perucca i Gilliam, 2012; Schmidt i Schachter, 2014; SKL-Topamax; SPC-Topamax; Walia i sar., 2004). Pored metaboličke acidoze, potencijalno ozbiljni neželjeni efekti mogu biti i oligohidroza (smanjenje znojenja) i hipertermija (povećanje telesne temperature). Mogu se javiti naročito kod mlađe dece koja su izložena visokoj ambijentalnoj temperaturi (Lexi-Comp; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; Patsalos i Bourgeois, 2010; SKL-Topamax; SPC-Topamax).

Što se tiče kontraindikacija, *TPM* ne treba primenjivati kod pacijenata preosetljivih na aktivnu supstancu. Takođe, ne treba ga davati za profilaksu migrene trudnicama i ženama koje su u reproduktivnom periodu, a ne koriste efikasne metode kontracepcije. Štaviše, preporučuje se oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre i bubrega (Lexi-Comp; SKL-Topamax; SPC-Topamax). Da bi se adekvatno intervenisalo u slučaju pojave neželjene reakcije, korisno je biti upoznat sa mehanizmom nastanka istih.

Međutim, mehanizam neželjenih reakcija *TPM* nije potpuno rasvetljen u većini slučajeva. Inhibitorni efekat neurotransmisije posredovane glutatom se može dovesti u vezu sa nekim neželjenim reakcijama *CNS*-a, kao npr. sa kognitivnim oštećenjem (Shank i Maryanoff, 2008). Gubitak telesne mase se dešava na početku terapije *TPM*, ali mehanizam nastanka nije u potpunosti rasvetljen. Primećena je dozna zavisnost u nekim situacijama, kao i za neke *CNS* neželjene efekte (Cross i Riney, 2009; FDA-Topamax; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; Patsalos i Bourgeois, 2010; Perucca, 1997; Vovk i sar., 2010). Sa druge strane pokazano je da *TPM* inhibira *CA*, koji ima ulogu u regulaciji nivoa bikarbonata na nivou bubrega (De Simone i sar., 2009; FDA-Topamax; Purkerson i Schwartz, 2007; Shank i sar., 2000; Shank i Maryanoff, 2008; Walia i sar., 2004). Stoga se kod pojedinih pacijenata primena *TPM* dovodi u vezu sa smanjenjem nivoa bikarbonata. Ova promena je često asimptomatska, ali može doprineti pojavi acidoze, kamena u bubregu, hipohidroze, parestezija i drugih poremećaja (Belotti i sar., 2010; Cross i Riney, 2009; Mirza i sar., 2009; Mirza i sar., 2011; Patsalos i Bourgeois, 2010; Perucca, 1997; SKL-Topamax; SPC-Topamax). S obzirom na potencijalno ozbiljne posledice koje se mogu razviti, bitno je minimizirati njihovu pojavu i ispitivati precipitirajuće faktore.

Generalno, minimizacija neželjenih reakcija na antiepileptike je višestepeni proces koji obuhvata implementaciju preventivnih mera, monitoring terapije i u slučaju pojave neželjene reakcije adekvatnu intervenciju (Perucca i Gilliam, 2012). Neke neželjene reakcije *TPM* se mogu izbeći postepenom titracijom doze i opreznim uvođenjem leka (Cross i Riney, 2009; Patsalos i Bourgeois, 2010; Perucca i Gilliam, 2012). Važno je upoznati pacijenta sa znacima i simptomima koje treba da prati i prijavi zdravstvenom radniku. Pored periodičnog praćenja kliničkog statusa, korisno je povremeno određivanje laboratorijskih parametara i koncentracije leka (Perucca i Gilliam, 2012). Što se tiče intervencija, recimo umerena i asimptomatska metabolička acidoza se uglavnom rešava

prekidom terapije. Treba biti oprezan kod dece i pacijenata predisponiranih za acidozu (ketogena dijeta), jer je veća mogućnost da se javi značajan pad nivoa bikarbonata. Takođe, potrebno je intenzivno praćenje pacijenta, i eventualno po potrebi oprezna nadoknada (Cross i Riney, 2009; FDA-Topamax; Patsalos i Bourgeois, 2010).

Ne treba zaboraviti da postoji određena varijabilnost u osetljivosti na pojavu neželjenih reakcija (Pillai i sar., 2005). Imajući to u vidu, može biti korisno ispitati faktore pacijenta, ali i karakteristike terapije, koje precipitiraju njihovu pojavu. Što se tiče uticaja *TPM* na nivo bikarbonata, efekat je zabeležen ali nije u potpunosti kvantifikovan, naročito kod odraslih pacijenata na dugotrajnoj terapiji (Belotti i sar., 2010; Mirza i sar., 2011; Takeoka i sar., 2001). Stoga je potrebno na većem broju pacijenata pratiti uticaj različitih faktora terapije i pacijenta na promenu nivoa bikarbonata, ali i kalijuma jer je zabeležena snižena vrednost u nekim studijama (Belotti i sar., 2010; Dell'Orto i sar., 2014; FDA-Topamax; Sacre i sar., 2006; SKL-Topamax; SPC-Topamax).

2.6 PRAĆENJE TERAPIJE

Osnovni cilj terapijskog praćenja lekova (*Therapeutic Drug Monitoring, TDM*) je optimizacija terapije za individualnog pacijenta sa ciljem postizanja željenih kliničkih ishoda. Pri tome se nastoji da se optimizuje terapijski efekat antiepileptika uz minimiziranje neželjenih reakcija. Glavni aspekt u *TDM*-u je praćenje koncentracije leka i posledično razmatranje potrebe za promenom u režimu doziranja. Koncept se zasniva na pretpostavci da koncentracije lekova bolje korelišu sa kliničkim ishodima nego doze (Johannessen i sar., 2003; Patsalos i sar., 2008; Rowland i Tozer, 2011). Pri tome, određeni farmakološki uslovi moraju biti ispunjeni delimično ili u potpunosti kako bi se dobila smisljena veza između koncentracije leka i njegovog efekta. Lek treba da ima reverzibilan efekat bez razvoja tolerancije, da ne ispoljava aktivnost preko metabolita (osim kada se oni mere), dok koncentracija nevezane frakcije na mestu uzorkovanja treba da bude ista ili u korelaciji sa koncentracijom na mestu delovanja (Johannessen i sar., 2003; Johannessen i Landmark, 2008; Krasowski, 2010; Patsalos i sar., 2008).

Terapija pacijenata sa epilepsijom je oblast u kojoj *TDM* ima značajan doprinos iz nekoliko razloga. Sa jedne strane razlozi su vezani za samu prirodu bolesti: epilepsija je epizodična bolest i teško je odrediti da li pacijent reaguje na profilaktičku terapiju; zatim

česta je nemogućnost razlikovanja neželjenih efekata i kliničkih znakova i simptoma prisutnih komorbiditeta i osnovne bolesti; i na kraju nepostojanje jednostavnih laboratorijskih testova i dijagnostičkih procedura kojima bi se utvrdila efikasnost i bezbednost terapije (Johannessen i sar., 2003; Johannessen i Landmark, 2008; Krasowski, 2010; Patsalos i sar., 2008). S druge strane potreba za *TDM*-om je u vezi sa farmakokinetičkom varijabilnošću lekova, s obzirom da mnogi faktori mogu uticati na koncentracioni profil antiepileptika, a posledično i na klinički efekat. Najveći značaj ima za lekove sa uskim terapijskim opsegom, značajnom varijabilnošću i potvrđenom vezom između koncentracije i efekta leka. Zbog toga je našao primenu pre svega kod lekova starije generacije, ali i novije u određenim situacijama (Johannessen i sar., 2003; Johannessen i Landmark, 2008; Johannessen i Tomson, 2006; Krasowski, 2010; Patsalos i sar., 2008; Rowland i Tozer, 2011; Vučićević i sar., 2011). Ipak, u nekim kliničkim studijama nije dokumentovan značaj *TDM*-a antiepileptika, verovatno delom i zbog neadekvatnog tumačenja (Johannessen i sar., 2003; Krasowski, 2010; Patsalos i sar., 2008). *TDM* je mnogo više od analize pojedinačne koncentracije u biološkom materijalu pacijenta i izveštaja te vrednosti. Obuhvata i interpretaciju izmerene vrednosti koristeći farmakokinetičke principe i donošenje adekvatnih zaključaka koji mogu uticati na savetovanje o optimizaciji terapije (Touw i sar., 2007; Vučićević i sar., 2011). Stoga je od strane relevantnih organizacija publikovan vodič za *TDM* antiepileptika radi promovisanja adekvatnog pristupa (Johannessen i sar., 2003; Patsalos i sar., 2008). Štaviše, u nekim izvorima je prepoznato da *TDM* antiepileptika vodi ka boljoj kontroli epilepsije i manjom frekvencom neželjenih događaja kod pacijenta (Bond i Raehl, 2006; Rane i sar., 2001; Touw i sar., 2007). Aldaz i saradnici, recimo, navode preporuku da praćenje koncentracije treba da se obavlja jednom godišnje kod pacijenata na hroničnoj terapiji, dok u slučaju promene režima doziranja ili prisustva faktora varijabilnosti koji ima značajan uticaj čak i na 3 meseca (Aldaz i sar., 2011).

TPM spada u grupu novijih antiepileptika, ima revirzibilan mehanizam delovanja, nema aktivnih metabolita i pokazuje umerenu interindividualnu varijabilnost u farmakokinetici (Johannessen i sar., 2003). Kako uticaj određenih faktora varijabilnosti na koncentracioni profil može biti značajan, korisno je razmotriti njihov efekat prilikom postavljanja i/ili korigovanja režima doziranja. Za *TPM* se uobičajeno navodi predložen referentni opseg koncentracija 5-20 mg/l (15-60 μ mol/l, korekcionni faktor 2.95) (Aldaz i

sar., 2011; Cross i Riney, 2009; Epilepsy Society; Johannessen i sar., 2003; Johannessen i Landmark, 2008; Johannessen i Tomson, 2006; Krasowski, 2010; Patsalos i sar., 2008). Međutim, pojedini pacijenti daju željeni terapijski odgovor i pri nižim i pri višim koncentracijama, pa su i zabeležene vrednosti izvan tog opsega (Contin i sar., 2002; Cross i Riney, 2009; Johannessen i sar., 2003; May i sar., 2002; Mayo Clinic; Neels i sar., 2004; NMC labs). U ranijoj literaturi se može pronaći i informacija da opseg efektivnih koncentracija obuhvata vrednosti 2-25 mg/l (Garnett, 2001). Tako je u nekim studijama kontrolisana epilepsija pri koncentracijama 2-10 mg/l, uz adekvatan bezbednosni profil (Aldaz i sar., 2011). Stephen i saradnici su pokazali da je širok raspon doza i koncentracija dao zadovoljavajući efekat kod 70% pacijenata (Stephen i sar., 2000). Takođe, u nekoliko izvora je zabeleženo da je period bez epileptičnih napada bio u značajnoj korelaciji sa koncentracijom *TPM* (Johannessen i sar., 2003; Neels i sar., 2004). Sa druge strane, Vovk i saradnici nisu uočili vezu između koncentracije i efikasnosti koja je bila procenjena brojem napada u periodu od 6 meseci (Vovk i sar., 2010). Christensen i saradnici su zaključili u svom istraživanju da je optimalni odgovor najverovatniji pri koncentracijama od 6 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/l) do 31 $\mu\text{mol/l}$ (10.5 mg/l), dok je pri višim vrednostima zabeleženo i više neželjenih reakcija (Christensen i sar., 2003). May i saradnici su prijavili koncentracije neposredno pre primene doze (C_{trough}) *TPM* u rasponu 7-24 $\mu\text{mol/l}$ (2.41-7.95 mg/l), kod pacijenata na režimu doziranja 125-400 mg/dan, dok su zabeležene i vrednosti od 80 $\mu\text{mol/l}$ (26.7 $\mu\text{g/ml}$) na značajno većoj dozi (do 2000 mg) (May i sar., 2002). U drugoj studiji je poboljšanje u kontroli napada zabeleženo pri C_{trough} od 15 do 75 $\mu\text{mol/l}$, dok je pogoršanje primećeno tek pri koncentracijama višim od 75 $\mu\text{mol/l}$. Povećanje neželjenih reakcija je primećeno pri koncentracijama višim od 60 $\mu\text{mol/l}$. Imajući sve to vidu, predložen je optimalni referentni opseg od 15-60 $\mu\text{mol/l}$ za *TPM* (Johannessen i sar., 2003).

Prilikom razmatranja koncentracija treba imati u vidu da referentni opseg nije isto što i terapijski opseg. Referentni opseg je određen laboratorijski i predstavlja donju granicu, ispod koje je malo verovatno da će se desiti terapijski odgovor, i gornju granicu, iznad koje će se verovatno javiti toksični efekat. Terapijski opseg se definiše kao opseg koncentracija koje su u vezi sa najboljim dostižnim terapijskim odgovorom kod individualnog pacijenta. Stoga, ne treba prevideti činjenicu da se zbog individualnih varijacija kod određenih pacijenata može očekivati adekvatan odgovor van referentnog

opsega. Ipak, koncentracije iz terapijskog opsega će biti u okviru referentnog za većinu pacijenata, ili bar blizu (Johannessen i Landmark, 2008; Krasowski, 2010; Patsalos i sar., 2008). Štaviše, neki autori smatraju da se donja granica referentnog opsega može zanemariti i da se svaka koncentracija do postizanja toksičnih efekata može smatrati terapijskom (Johannessen i Landmark, 2008; Patsalos i sar., 2008).

Prema tome, postizanje koncentracija iz referentnog opsega treba da se razmatra kao vodič, a ne apsolutni cilj terapije (Johannessen i Landmark, 2008). Iako se rutinsko određivanje koncentracije *TPM* ne preporučuje, kod određenih pacijenata kod kojih su prisutni faktori varijabilnosti ili nizak stepen adherence, može biti korisno (Aldaz i sar., 2011; FDA-Topamax; Huh i sar., 2013; Krasowski, 2010; May i sar., 2002; SKL-Topamax; SPC-Topamax), pogotovo za određivanje individualnih terapijskih koncentracija (Johannessen i Tomson, 2006). Na osnovu karakteristika eliminacije *TPM*, može se očekivati uticaj funkcije bubrega i eventualno, u manjem značaju, uticaj funkcije jetre na *CL* leka. Pored toga, *TPM* se često koristi u kombinaciji sa drugim antiepilepticima, pa se može očekivati uticaj koterapije. Krasowski navodi da upravo interakcije indikuju sprovođenje *TDM*-a kod pacijenata na terapiji sa *TPM* (Krasowski, 2010). Praćenje koncentracija omogućava proveru primenjenog režima doziranja i eventualno njegovo korigovanje. Pored toga, to je i način provere da li se pacijent pridržava uputstva za primenu propisane terapije, kao i rešavanje eventualnog predoziranja (Aldaz i sar., 2011; Huh i sar., 2013; Johannessen i sar., 2003; Krasowski, 2010; May i sar., 2002).

Što se tiče specifičnih populacija, generalno postoji veća verovatnoća da *TDM* antiepileptika bude indikovano. Aldaz i saradnici preporučuju praćenje na svakih 6 meseci u pedijatrijskoj populaciji, i 3 meseca kod trudnica (Aldaz i sar., 2011). Dodatno, polifarmacija i nizak stepen komplijanse su važni razlozi za *TDM* kod starijih pacijenata (Johannessen i Landmark, 2008).

Za pravilno sprovođenje *TDM*-a važna je analitička metoda koja treba da je dovoljno osetljiva i selektivna radi određivanja koncentracije leka u prisustvu drugih antiepileptika (Johannessen i Landmark, 2008). Za određivanje *TPM* u plazmi i serumu, se pominju gasna hromatografija, visoko efikasna tečna hromatografija (*high-performance liquid chromatography, HPLC*), odgovarajuće kombinacije sa masenim

spektrometrom, kao i imunoesejska metoda (Aldaz i sar., 2011; Bahrami i Mohammadi, 2007; Krasowski, 2010; Mayo Clinic; Neels i sar., 2004; NMC labs).

Biološki materijal, koji se najčešće koristi za određivanje *TPM* u laboratorijama specijalizovanim za praćenje, je serum ili plazma (Mayo Clinic; NMC labs). Saliva se može koristiti kao alternativni biološki materijal jer koncentracija dobro koreliše sa koncentracijom u serumu (Krasowski, 2010). Uzorkovanje se sprovodi 4-5 $t_{1/2}$ nakon uvođenja terapije ili promene doze, jer se tada postiže stanje ravnoteže. Optimalno vreme uzorkovanja je neposredno pre primene jutarnje doze kada se očekuje dobijanje minimalne vrednosti ili C_{trough} . Ovako se dobijaju najkonzistentnije vrednosti koncentracija, koje nedvosmisleno opisuju proces eliminacije i odražavaju promene u *CL* kod individualnog pacijenta (Aldaz i sar., 2011; Eadie, 1998; Mayo Clinic; Neels i sar., 2004; Patsalos i sar., 2008; Vučićević i sar., 2012; Vučićević i sar., 2011). Takođe, ne treba zaboraviti da se referentni opseg uglavnom formira na osnovu ovih vrednosti (Johannessen i Landmark, 2008). Dodatno, od značaja može biti i drugi uzorak biološkog materijala, obično nakon primenjene doze, kada se očekuje dobijanje maksimalne vrednosti (Patsalos i sar., 2008; Vučićević i sar., 2012; Vučićević i sar., 2011).

Ovde je značajno navesti da ovakav protokol uzorkovanja, odgovara razvoju populacionog farmakokinetičkog modela za kvantifikovanje varijabilnosti i individualizaciju režima doziranja (Vučićević i sar., 2012; Vučićević i sar., 2011). Kako mnogi faktori mogu uticati na farmakokinetiku leka, važna je njihova identifikacija i kvantifikacija (Rowland i Tozer, 2011). Iako postoje različiti pristupi, sa aspekta farmakokinetike, danas prednost ima upravo populaciono modelovanje, kao integralni deo naučne discipline farmakometrije (Ette i Williams, 2004a, 2004b; Ette i Williams, 2007), što je objašnjeno u poglavlju 3.1.

Na kraju, pored praćenja efikasnosti terapije i koncentracije *TPM*, sveobuhvatan pristup podrazumeva i praćenje pojave neželjenih reakcija i biohemijskih parametara, kao i faktora koji na njih utiču. Pre svega, zbog specifičnog dejstva na izoforme *CA* u bubrezima, preporučuje se praćenje vrednosti bikarbonata na početku i periodično tokom terapije. Povremeno praćenje nekih elektrolita, laboratorijskih parametara i neželjenih reakcija (promena telesne mase, kognitivne promene, kamen u bubregu i drugo) je u skladu sa sprovođenjem racionalne i bezbedne farmakoterapije (FDA-Topamax; Lexi-Comp; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; Patsalos i Bourgeois, 2010; Pillai i sar., 2005).

3 FARMAKOMETRIJA

Farmakometrija (od grčkih reči *farmakon* i *metria*, što znači lek i merenje) je nauka koja koristi modele bazirane na biologiji, farmakologiji, fiziologiji i bolesti radi opisivanja i kvantifikovanja interakcije između leka (ksenobiotika) i pacijenta, uključujući željeni i neželjeni efekat kao rezultat ove interakcije. Definicija ukazuje da farmakometrija objedinjuje principe iz nekoliko naučnih disciplina radi razvoja odgovarajućih matematičkih i statističkih modela (Barrett i sar., 2008). Pri tome, fokus je na populaciji i varijabilnosti unutar ispitivane populacije.

Najveći napredak u razvoju farmakometrije je ostvaren primenom populacionih metoda u proceni parametara (Ette i Williams, 2007). Razvoj populacionog modelovanja datira od 70-tih godina prošlog veka, zahvaljujući radu naučnika^a na Univerzitetu u Kaliforniji. U početku se odnosilo na analizu farmakokinetičkih podataka, dok su kasnije inkorporirani i drugi aspekti (Barrett, 2002; Pillai i sar., 2005; Vučićević i sar., 2005). Tako se danas pod farmakometrijskim modelima podrazumevaju farmakokinetički, farmakodinamički, farmakokinetičko/farmakodinamički, fiziološki, kao i modeli za tok bolesti (Owen i Fiedler-Kelly, 2014; Vučićević i sar., 2005). Pri tome, modeli mogu biti deskriptivni za opisivanje postojećih podataka ili za predviđanje novih putem interpolacije ili ekstrapolacije (Duffull i sar., 2011; Owen i Fiedler-Kelly, 2014; Vučićević i sar., 2005). Ove karakteristike čine farmakometrijske modele moćnim sredstvom koje je našlo široku upotrebu. Primenuju se u različitim fazama razvoja leka, a imaju i značajnu ulogu i u optimizaciji režima doziranja (Bonate, 2006; EMEA, 2007; Ette i Williams, 2007; FDA, 1999; Rosenbaum i sar., 1995; Williams i Ette, 2000).

3.1 POPULACIONA FARMAKOKINETIČKA ANALIZA

Populacioni farmakokinetički pristup se može definisati kao analiza varijabilnosti u plazma koncentraciji leka između individua koji čine populaciju na standardnom režimu doziranja (Aarons, 1999; Barrett, 2002; EMEA, 2007; FDA, 1999). Uglavnom je model zavisian pristup, što podrazumeva postojanje farmakokinetičkog modela za celu

^a *Sheiner Lewis* (1941-2004. godine) i *Beal Stuart* (1942-2006. godine).

populaciju. Analizom se dobijaju populacione vrednosti farmakokinetičkih parametara (prosečne, tipične ili vrednosti centralne tendencije) i opisuje varijabilnost. Možemo govoriti o varijabilnosti parametara u ispitivanoj populaciji (interindividualna) ili varijabilnosti u okviru ispitanika (intraindividualna, rezidualna varijabilnost). Stoga su tokom godina razvijane različite metode za karakterizaciju populacione farmakokinetike leka (Bonate, 2006; Ette i Williams, 2007; Vučićević i sar., 2005). Metode se karakterišu određenim protokolom studije i analizom podataka. Statistički pristupi se razlikuju po načinu dobijanja populacionih vrednosti farmakokinetičkih parametara i mogućnosti procene određene varijabilnosti (Mehvar, 2006; Vučićević i sar., 2005). Tradicionalno se najčešće koristio dvostepeni (*two-stage*) pristup, dok je u novije vreme dominantna upotreba nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata (McLachlan, 1996; Sun i sar., 1999).

Nelinearno modelovanje kombinovanih efekata je osnovni pristup za populaciono farmakometrijsko modelovanje, dok je *NONMEM*[®] (*Nonlinear Mixed Effects Model*) program (Beal i sar., 1989–2011) bio zlatni standard za implementaciju ove metode (Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Stoga se pod populacionim modelovanjem prvenstveno misli na ovaj pristup i nazivi se često koriste kao sinonimi. Odgovarajuća statistička analiza omogućava obradu podataka koji nisu dobijeni pod strogo kontrolisanim uslovima. Suprotno tradicionalnom pristupu, koji nalaže malu homogenu populaciju ispitanika (zdravi dobrovoljci ili odabrana populacija pacijenata) i veliki broj uzoraka (*dense, rich data*), ovde protokol dozvoljava reprezentativnu heterogenu populaciju, obično veliku grupu pacijenata. Dakle, interindividualna varijabilnost se ne minimizira i ne kontroliše, te ispitanici mogu da budu pacijenti na terapiji lekom od interesa (Barrett, 2002; Bonate, 2006; Burton i sar., 2006; FDA, 1999; Mehvar, 2006; Sheiner, 1984; Vučićević i sar., 2005; Vučićević i sar., 2011). Dodatno, broj uzoraka po pacijentu može biti i mali, oskudan i neujednačen (*sparse, poor, fragmentary data*) (Bonate, 2006; Ette i Williams, 2004b; FDA, 1999; Mehvar, 2006; Vučićević i sar., 2005; Vučićević i sar., 2011). Da bi se razumela kompleksna analiza podataka, korisno je prvo shvatiti tradicionalni dvostepeni pristup. Prva faza uključuje fitovanje podataka kod svakog ispitanika ponaosob i dobijanje individualnih farmakokinetičkih profila, koji služe kao ulazni podaci u drugoj fazi gde se procenjuje njihova prosečna vrednost i varijabilnost u populaciji. Dodatno, veza između farmakokinetičkog parametra i kovarijate se može

odrediti kategorizacijom i/ili regresionom analizom (Burton i sar., 2006; Ette i Williams, 2004b; Ette i Williams, 2007; FDA, 1999; Mehvar, 2006; Rosenbaum i sar., 1995; Sheiner, 1984; Sheiner i Beal, 1983; Vučićević i sar., 2011). Sa druge strane, pristup nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata razmatra populaciju, a ne pojedinca, kao jedinicu analize za procenu distribucije parametara i njihove veze sa kovarijatama. Dakle, podaci se udružuju i procenjuju simultano u jednoj fazi radi dobijanja populacione vrednosti i dva nivoa varijabilnosti (interindividualna i rezidualna/intraindividualna). Individualne vrednosti parametara se mogu predstaviti preko prosečne vrednosti i devijacije karakteristične za pojedinca (Bonate, 2006; Burton i sar., 2006; FDA, 1999; McLachlan, 1996; Mehvar, 2006; Mould i Upton, 2012; Rosenbaum i sar., 1995; Vučićević i sar., 2011). Ovaj pristup se može koristiti za analizu podataka dobijenih iz svih faza razvoja leka, a posebno je koristan zbog praćenja leka posle registracije (Sun i sar., 1999). Štaviše, sa aspekta prikupljanja podataka i uzoraka ovaj pristup je opravdaniji u odnosu na klasičnu analizu (Vučićević i sar., 2005).

3.1.1 Nelinearni model kombinovanih efekata

Populacioni farmakokinetički model je matematičko-statistička forma koja opisuje vezu između zavisne (koncentracija) i nezavisne (npr. vreme, doza) promenljive. Funkcija modela je da se opiše sistem, koji je prepoznat u podacima (Beal i sar., 1989–2011; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Ako su funkcije od interesa nelinearne u parametrima, onda govorimo o nelinearnom modelovanju (Bonate, 2006; Mould i Upton, 2013). Populacioni nelinearni model kombinovanih efekata može biti prikazan sledećom jednačinom (3.1-1):

$$y_{ij} = f(\phi_i, x_{ij}) + \varepsilon_{ij}, \quad (3.1-1)$$

gde je y_{ij} je j -ta izmerena vrednost (zavisna varijabla) kod i -tog pojedinca, f je funkcija za predviđanje odgovora (npr. farmakokinetički model), ε_{ij} predstavlja rezidualnu grešku, x_{ij} je j -ti unos kod i -tog pojedinca (stalni efekti, npr. vreme, doza), dok je ϕ_i individualna vrednost farmakokinetičkog parametra (Beal i sar., 1989–2011; Ette i Williams, 2004a; Pillai i sar., 2005; Schoemaker i Cohen, 1996; Wright, 1998). Osnovni farmakokinetički parametri se razlikuju kvantitativno između pojedinaca, što se može prikazati matematičkom jednačinom (3.1-2):

$$\phi_i = g(\theta, z_i) + \eta_i, \quad (3.1-2)$$

gde g opisuje očekivanu vrednost ϕ_i kao funkciju poznate individualne kovarijate z_i i parametara stalnih efekata θ^a . Slučajna varijabilnost individualnog parametra oko populacione vrednosti je predstavljena sa η_i (Beal i sar., 1989–2011; Bonate, 2006; Ette i Williams, 2004a; Mentre i Mallet, 1994; Sheiner, 1984; Wright, 1998). Treba imati u vidu da su generalno u jednačinama predstavljeni nizovi vrednosti (vektori) (Beal i sar., 1989–2011; Bonate, 2006). Sa aspekta submodela, možemo reći da su glavne komponente populacionog modela: strukturalni, kovarijantni (opisuje uticaj kovarijata na farmakokinetičke parametre) i statistički (stohastički) submodel (opisuje različite nivoe neobjašnjive varijabilnosti) (Mould i Upton, 2012, 2013; Vučićević i sar., 2005; Vučićević i sar., 2011).

Parametarsko modelovanje podrazumeva određene pretpostavke o komponentama raspodele vrednosti parametara: obliku distribucije, centralnoj tendenciji i varijansi. Obično se pretpostavlja da je distribucija određenih parametara normalna ili se vrše odgovarajuće transformacije. Sa druge strane, ukoliko distribucija parametara nije poznata ili unapred zadata u pitanju je neparametarski ili semiparametarski pristup (Mentre i Mallet, 1994; Owen i Fiedler-Kelly, 2014; Petersson i sar., 2009; Rosenbaum i sar., 1995; Vučićević i sar., 2005). Populaciono modelovanje se zasniva na kombinovanju parametara koji opisuju dve vrste efekata (*mixed effects*), što se može videti iz prethodnih jednačina (3.1-1 i 3.1-2). Mogu opisivati merljive ili kontrolisane (npr. doza, vreme), odnosno stalne efekte, kao i nemerljive, slučajne efekte koji variraju među pojedincima (Beal i sar., 1989–2011; Ette i Williams, 2004a; Mould i Upton, 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014; Vučićević i sar., 2005).

Stalni efekti su poznati efekti, čiji se uticaj na zavisnu varijablu kvantifikuje odgovarajućim parametrima (Beal i sar., 1989–2011; Bonate, 2006; Rosenbaum i sar., 1995; Sheiner, 1984). U okviru *NONMEM*[®]-a, standardna nomenklatura za parametar stalnih efekata je *THETA*(n) (grčko slovo θ), gde n definiše određen element vektora svih *THETA* u modelu (Owen i Fiedler-Kelly, 2014; Vučićević i sar., 2011). Parametri stalnih efekata strukturalnog modela definišu populacione vrednosti farmakokinetičkih

^a θ se odnosi na vektor populacionih parametara, dok simbol ϕ_i (ili θ_i) može da se koristi za individualne parametre stalnih efekata.

parametara, koje nisu prave srednje vrednosti već tipične ili vrednosti centralne tendencije. Tipična vrednost za V (TVV) se može prikazati jednačinom (3.1-3):

$$TVV = \theta_1, \quad (3.1-3)$$

pri čemu θ_1 (θ_V) predstavlja odgovarajući element vektora koji se koristi za procenu tipične vrednosti parametra (Owen i Fiedler-Kelly, 2014; Vučićević i sar., 2005). Pored toga, parametri stalnih efekata mogu kvantifikovati uticaj određenog faktora (Duffull i sar., 2011; Rosenbaum i sar., 1995; Sheiner, 1984; Vučićević i sar., 2011). Na primer, tipična vrednost za CL ($TVCL$) se može opisati jednačinom (3.1-4):

$$TVCL = \theta_2 + \theta_3 \cdot eGFR, \quad (3.1-4)$$

gde je $eGFR$ procenjena brzina glomerularne filtracije (*estimated glomerular filtration rate*). Pri tome θ_2 definiše tipičnu vrednost dela CL koja nije povezana sa faktorom, a θ_3 definiše tipičnu vrednost konstante proporcionalnosti za deo CL koji je proporcionalan vrednosti kovarijate (Owen i Fiedler-Kelly, 2014; Vučićević i sar., 2005; Vučićević i sar., 2011).

Slučajni efekti, za razliku od prethodnih nisu merljivi i kontrolisani (Beal i sar., 1989–2011). Odgovarajući parametri predstavljaju komponente modela koje kvantifikuju varijabilnosti koja nije objašnjena stalnim efektima u parametrima ili greške u predviđanju modela. Drugim rečima, u populacionim modelima, kvantifikuju se razlike individualnih parametara u odnosu na tipičnu vrednost - interindividualna varijabilnost i razlike između posmatranih (merljivih) zavisnih promenljivih i modelom predviđene vrednosti - rezidualna, intraindividualna varijabilnost. Pored toga, moguće su razlike između događaja u različitim vremenima kod jedne individue (*interoccasion variability*). Za individualne modele, postoji samo jedan nivo slučajnog efekta, koji opisuje slučajnu grešku na nivou merenja (Duffull i sar., 2011; Ette i Williams, 2004a; Owen i Fiedler-Kelly, 2014; Sheiner, 1984).

Interindividualna varijabilnost se opisuje sa ETA vektorom ($\eta_{i,n}$). U principu, $\eta_{i,n}$, je vektor svih ETA u modelu za individuu, i , dok n predstavlja indeks za definisanje elemenata vektora (Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Distribucija svih $\eta_{i,n}$ vrednosti za sve ispitanike unutar populacije je normalna sa srednjom vrednošću 0 (nula) i varijansom ω_n^2 (Beal i sar., 1989–2011; Mould i Upton, 2013; Rosenbaum i sar., 1995; Vučićević i sar., 2011; Wright, 1998). U $NONMEM^{\text{®}}$ -u, parametar varijanse je u izlaznom izveštaju u

okviru omega matrice (Ω). Ako model sadrži farmakokinetičke parametre k_{res} , V , CL , onda će individua 1 imati jedan vektor procene za $\eta_{1,1}$, $\eta_{1,2}$ i $\eta_{1,3}$ ($\eta_{1,kres}$, $\eta_{1,CL}$ i $\eta_{1,V}$). Sve $\eta_{i,l}$ varijable će imati varijansu u okviru navedene matrice (3.1-5) u dijagonalom elementu, u redu = 1 i koloni = 1 ($\omega_{kres}^2 = \omega_{1,1}^2$) i tako dalje:

$$\Omega = \begin{matrix} \omega_{1,1}^2 & & \\ 0 & \omega_{2,2}^2 & \\ 0 & 0 & \omega_{3,3}^2 \end{matrix} \quad (3.1-5)$$

(Beal i sar., 1989–2011; Mould i Upton, 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Vandijagonalni elementi se mogu shvatiti kao kovarijanse između dva parametra, ako se ona procenjuje. Ipak, uglavnom se pretpostavlja da su vandijagonalni elementi jednaki 0 (Beal i sar., 1989–2011; Mould i Upton, 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

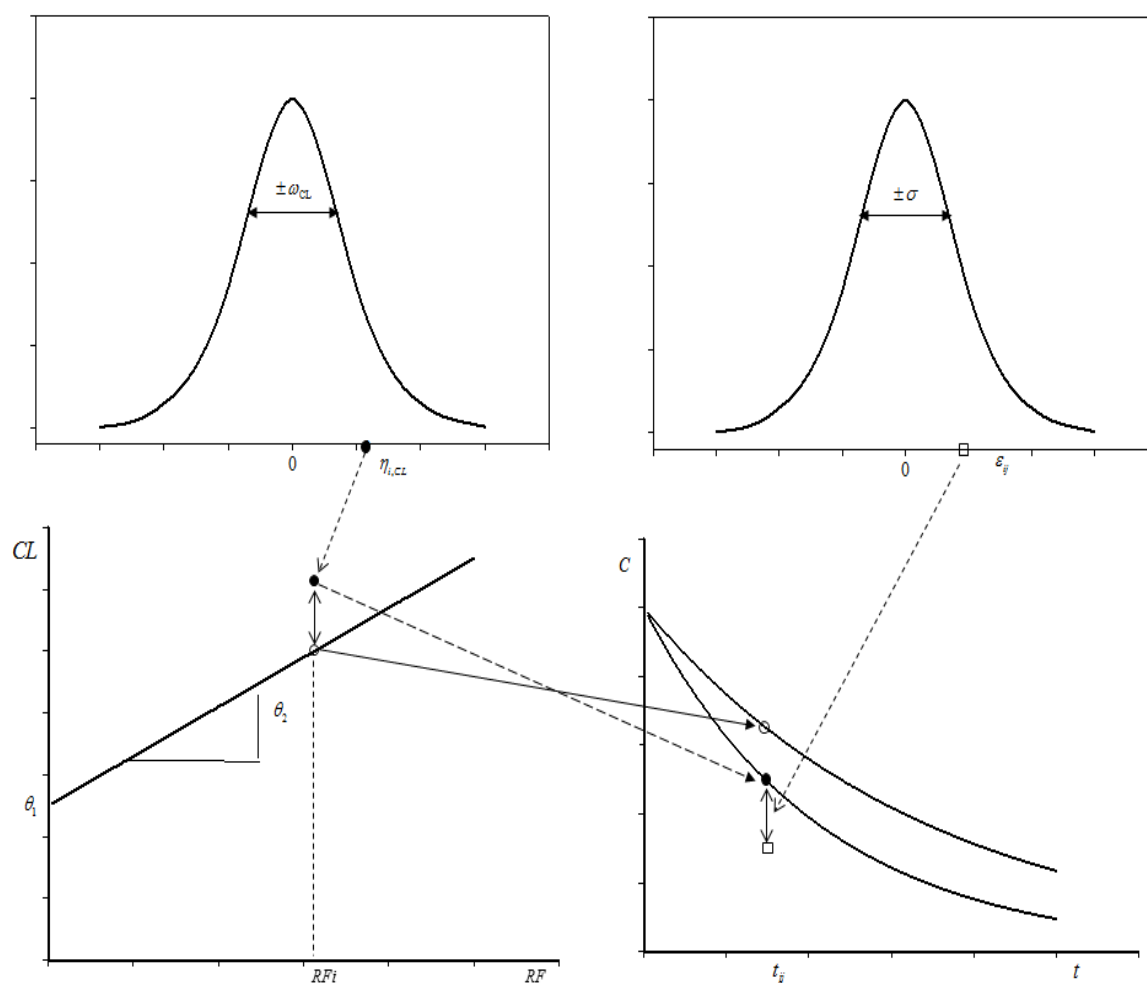
Rezidualna varijabilnost (ε_{ij}) opisuje razlike između modelom predviđenih i izmerenih vrednosti zavisne promenljive (Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Rezidualne varijabilnosti su međusobno nezavisne, pri čemu je njihova distribucija normalna sa srednjom vrednošću 0 i konstantnom varijansom σ^2 (Beal i sar., 1989–2011; Rosenbaum i sar., 1995; Wright, 1998). Pored intraindividualne, rezidualna varijabilnosti obuhvata i greške u merenju ili evidentiranju podataka, nepoštovanju protokola ispitivanja, kao i greške zbog neodgovarajućeg modela ili obrade podataka (Bonate, 2006; Duffull i sar., 2011; Owen i Fiedler-Kelly, 2014; Sheiner, 1984; Vučićević i sar., 2005). Obično se procenjuju parametri varijanse rezidualne varijabilnosti modela. U *NONMEM*[®]-u su u izlaznom izveštaju prikazani u okviru sigma (Σ) matrice (3.1-6):

$$\Sigma = \sigma^2 \begin{matrix} & & \\ 0 & \sigma_1^2 & \\ & & \sigma_2^2 \end{matrix} \quad (3.1-6)$$

Σ matrica je simetrična sa elementima dijagonale koji predstavljaju varijansu raspodele individualne greške ε_i i vandijagonalnih elemenata koji predstavljaju procene korelacije između elemenata na dijagonali matrice. Generalno se pretpostavlja da je ova korelacija jednaka 0, što se može testirati tokom građenja modela (Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

Za ispitivanu populaciju je potrebno okarakterisati i stalne i slučajne efekte. Stalni efekti su konstantni u populaciji i imaju jednu vrednost. Slučajni efekti za

interindividualnu varijabilnost, preuzimaju jednu vrednost za individuu, dok oni za rezidualnu varijabilnost, preuzimaju jednu vrednost za svako merenje (Owen i Fiedler-Kelly, 2014; Wright, 1998). Na slici 3.1-1 su prikazani parametri nelinearnog modela kombinovanih efekata. Populaciono predviđena koncentracija (*PRED*) uzima u obzir objašnjive interindividualne razlike (npr. doza, kovarijate), dok individualno predviđena (*IPRED*) uzima u obzir i objašnjivu i neobjašnjivu varijabilnost (Mould i Upton, 2012).



Slika 3.1-1 Shematski prikaz parametara stalnih i slučajnih efekata i njihove distribucije. Prikazana je (dole, levo) populaciona predviđena vrednost *CL* - (○), pri čemu je *RF* renalna funkcija; individualna vrednost *CL* za *i*-tog ispitanika - (●), koja se razlikuje od populacione vrednosti za $\eta_{i,CL}$, odabrano slučajno iz distribucije (gore, levo) sa srednjom vrednošću 0 (nula) i standardnom devijacijom ω_{CL} . Slično, dole desno je prikazana izmerena vrednost koncentracije u vremenu t_{ij} (□) koji se razlikuje za ε_{ij} od stvarne vrednosti, individualno predviđene (●), za vrednost koja je nezavisno odabrana iz distribucije (gore, desno) sa srednjom vrednošću 0 i standardnom devijacijom σ i populaciono predviđena koncentracija (○), dole desno (Beal i sar., 1989–2011; Rosenbaum i sar., 1995).

3.1.2 Metode procene

Razvoj populacionog modela podrazumeva fitovanje podataka prema zadatim modelima. Stoga je bitno definisati određenu statističku veličinu za procenu fitovanja. U *NONMEM*[®]-u se koristi vrednost objektivne funkcije (*objective function value, OFV*), koja kvantifikuje fitovanje modela na osnovu podataka. Obračunava se sa svakim ponavljanjem (iteracijom) procene parametara dok se adekvatna (minimalna) vrednost ne postigne (Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Cilj je da razlike između predviđenih i izmerenih vrednosti (reziduali, ostaci) budu što manje. Kriterijum se zasniva na metodi najmanjih kvadrata koja se može zabeležiti u nekoliko oblika (Tabela 3.1-1) (Barrett, 2002; Beal i sar., 1989–2011).

Tabela 3.1-1 Načini izračunavanja objektivne vrednosti funkcije (Barrett, 2002; Beal i Sheiner, 1988; Beal i sar., 1989–2011; Bonate, 2005; Bonate, 2006)

Objektivna vrednost funkcije (<i>OFV</i>)	Karakteristike
<p>Metod najmanjih kvadrata (<i>ordinary least squares, OLS</i>)</p> $OFV_{OLS} = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y}_i)^2$	Prepostavlja homoscedastičnu strukturu greške (homogena varijansa).
<p>Metod ponderisanih najmanjih kvadrata (<i>weighted least squares, WLS</i>)</p> $OFV_{WLS} = \sum_{i=1}^n \left[W_i \cdot (y_i - \bar{y}_i)^2 \right]$	Prepostavlja heteroscedastičnu strukturu greške (varijansa se menja sa odgovorom), pri čemu je W_i težinski (ponderisani) faktor, obrnuto proporcionalan varijansi podataka.
<p>Metod proširenih najmanjih kvadrata (<i>extended least squares, ELS</i>)</p> $OFV_{ELS} = \sum_{i=1}^n \left[\frac{(y_i - \bar{y}_i)^2}{\text{var}_i} + \ln(\text{var}_i) \right]$	Prepostavlja heteroscedastičnu strukturu greške, gde se modeluje varijansa (var_i) podataka.

y_i , merena vrednost; \bar{y}_i , modelom predviđena vrednost.

Metod najmanjih kvadrata (*ordinary least squares, OLS*) se zasniva na odabiru parametara tako da suma kvadrata grešaka bude što manja (Beal i sar., 1989–2011). Međutim, ako se varijanse opservacija menjaju od merenja do merenja, onda treba koristiti metod ponderisanih najmanjih kvadrata (*weighted least squares, WLS*). Na ovaj način se pri velikim vrednostima varijanse za određenu opservaciju uzima u obzir manji

težinski (ponderisani) faktor (W_i), i obrnuto (Beal i sar., 1989–2011; Bonate, 2005; Bonate, 2006). Na kraju, može se koristiti metod proširenih najmanjih kvadrata (*extended least squares, ELS*), kada se svi parametri strukturalnog i modela rezidualne varijanse procenjuju simultano (Beal i sar., 1989–2011; Bonate, 2006; Hooker i sar., 2007). Ovaj pristup je implementiran kao osnovni u *NONMEM*[®] programu (Beal i sar., 1989–2011).

Metode procene kod nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata se zasnivaju na pristupu maksimalne verovatnoće (*maximum likelihood*). Dakle, tokom iteracija se pronalazi kombinacija vrednosti parametara koji maksimizuju verovatnoću ulaznih podataka za zadati farmakokinetički model (Barrett, 2002; Bonate, 2006). *OFV* je proporcionalan negativnom dvostrukom (prirodnom) logaritmu verovatnoće podataka, pod pretpostavkom da greške imaju normalnu distribuciju i da je pouzdan (tačan) model izabran (Beal i sar., 1989–2011; Bonate, 2006; EMEA, 2007; Mould i Upton, 2013; Pillai i sar., 2005; Vučićević i sar., 2011). Stoga se tokom optimizacije određuje minimalna vrednost funkcije. Cilj je postizanje globalne minimalne vrednosti, pored lokalnih koji mogu biti prisutni (Bonate, 2006). Prednost korišćenja *OFV* je jer ima hi-kvadrat (*chi-squared, χ^2*) raspodelu što olakšava upotrebu statističkih testova za poređenje modela (Mould i Upton, 2012; Vučićević i sar., 2011).

Teško je izračunati verovatnoću podataka za većinu farmakokinetičkih modela zbog nelinearne veze između koncentracije i slučajnih parametara η (i moguće ε). Ovo je rešeno razvojem nekoliko aproksimacija, tj. algoritama za procenu parametara (Ette i Williams, 2004b; Hooker i sar., 2007). Dakle, uz pomoć odgovarajuće aproksimacije mogu da se odrede očekivana vrednost i varijansa, te se *OFV_{ELS}* može koristiti (Bonate, 2005).

U okviru *NONMEM*[®] programa je dostupno nekoliko metoda za aproksimaciju. Metoda procene prvog reda (*first order estimation method, FO*) je prvi algoritam koji je razvijen za procenu parametara u nelinearnom modelovanju kombinovanih efekata. Tako je nazvan zbog prvog razvoja Tejlorovog reda koji se koristi za linearizaciju nelinearnih modela (Owen i Fiedler-Kelly, 2014). *FO* metoda procenjuje vrednosti parametara oko 0 vrednosti svih η i ε (Bonate, 2006; Ette i Williams, 2004b; Hooker i sar., 2007). To znači da tokom traženja najbolje kombinacije parametara, svi ispitanici imaju iste vrednosti parametara. Ova aproksimacija daje zadovoljavajuće rezultate u slučaju malo informacija po pojedincu (Schoemaker i Cohen, 1996). Dakle, omogućeno je dobijanje samo

populacione (tipične) vrednosti parametara, dok je za individualne vrednosti potreban dodatni korak (*posthoc*) (Beal i sar., 1989–2011; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Dosta tačnija aproksimacija se dobija ako se vrednosti parametara računaju za svaku individuu tokom svakog koraka traženja (Schoemaker i Cohen, 1996). Kondicionalni metod procene prvog reda (*first order conditional estimation method, FOCE*) procenjuje i populacione i individualne parametre u istom koraku (Owen i Fiedler-Kelly, 2014). *FOCE* metod takođe linearizuje nelinearni model preko prvog razvoja Tejlorovog reda oko individualnih (kondicionalnih) procena η (Bonate, 2006; EMEA, 2007; Hooker i sar., 2007; Khandelwal i sar., 2011). Sa izuzetkom vremena trajanja, postoje mnoge prednosti u *FOCE* u odnosu *FO* metod. Fleksibilnost u izboru metode procene za svaki parametar se postiže korišćenjem hibridne metode (*FO* i *FOCE*). Pored navedene kondicionalne metode koristi se i Laplasov metod, kao najprikladnija opcija za analizu kategoričkih podataka. Štaviše, postoji opcija interakcija pri čemu je zavisnost modela za intraindividualnu grešku od η vrednosti očuvana tokom računanja *OFV*. Bez ove opcije se pretpostavlja da ne postoji interakcija između η i ε . Često se koristiti kondicionalni metod procene prvog reda sa interakcijom (*first-order conditional estimation method with interaction, FOCE-I*) (Beal i sar., 1989–2011; Mould i Upton, 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Za razliku od *FOCE*, kod rezidualnog modela greške koji zavisi od predikcije (heteroskedastični model), u slučaju *FOCE-I* ona odgovara individualnoj, umesto populacionoj predikciji (EMEA, 2007).

Individualne vrednosti parametara u *NONMEM*[®]-u se dobijaju bilo upotrebom *posthoc* opcije ili kondicionalne metode, koje se baziraju na Bajesovoj^a proceni. Generalno, ovaj pristup omogućava da se prethodno dobijene informacije o populaciji (npr. populacioni farmakokinetički model i njegovi parametri) zajedno sa posmatranim podacima, koriste radi procene najverovatnije vrednosti karakteristike za određenog pojedinca od koga su dobijeni podaci. Dakle, prethodno poznavanje karakteristika leka u populaciji povećava razumevanje podataka prikupljenih kod pojedinca. Ova metoda obezbeđuje dobijanje individualnih parametara (npr. farmakokinetičkih) kada su dostupni

^a Reverend Thomas Bayes (1702-1761. godine) je razvio Bajesvu teoremu koja je objavljena posthumno 1763. Engleski izgovor prezimena je Bejz, mada je u srpskoj matematičkoj literaturi zastupljen oblik Bajes.

samo oskudni podaci. Oni se mogu koristiti za procenu ukupne izloženosti leku kod pojedinca (Owen i Fiedler-Kelly, 2014; Rosenbaum i sar., 1995).

Bajesova teorema se zasniva na uslovnoj verovatnoći i može se u opštem obliku predstaviti jednačinom (3.1-7):

$$P(A/B) = \frac{P(A) \cdot P(B/A)}{P(B)}, \quad (3.1-7)$$

gde je $P(A/B)$ uslovna verovatnoća od A za dato B ili *a posteriori* verovatnoća, $P(B/A)$ je uslovna verovatnoća od B za dato A (*likelihood*), $P(A)$ je *a priori* ili marginalna verovatnoća od A , dok je $P(B)$ *a priori* ili marginalna verovatnoća od B . Dakle, uz pomoć ove teoreme se traži najverovatniji skup parametara za datu izmerenu koncentraciju kod pojedinca (Burton i sar., 2006; Ette i Williams, 2007; Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

Bajesova *OFV* se koristi za procenu najboljeg parametra modela za svakog pojedinca, balansirajući devijaciju predviđene koncentracije od izmerene i devijaciju individualne procene parametra od populacione. Za ispitanike sa malo podataka procena individualnih parametara je više određena vrednošću populacionih parametara, nego samim podacima. Kaže se da se individualni parametri, dobijeni empirijskom Bajesovom procenom (*empirical Bayes estimates, EBE*) skupljaju (*shrinkage*) ka populacionim vrednostima (Burton i sar., 2006; Mould i Upton, 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Tada se individualna procena η skuplja ka populacionoj prosečnoj vrednosti 0 i govorimo o η -skupljanju. Sa druge strane, skupljanje *IPRED* dobijenih *EBE* procenom, ka stvarnim vrednostima je ε -skupljanje (Karlsson i Savic, 2007; Savic i Karlsson, 2009). Procene su empirijske, jer prethodne informacije nisu dobijene iz eksternog izvora već su izvedene iz podataka koji se analiziraju (Schoemaker i Cohen, 1996).

3.2 GRAĐENJE POPULACIONOG MODELA

Proces populacionog modelovanja se sprovodi u nekoliko koraka. Danas su mnogi naučnici usvojili svoje navike u vezi redosleda i karakteristika određenih faza modelovanja (Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Ipak, možemo izdvojiti ključne korake koji su u sledećem redosledu objašnjeni u narednim poglavljima: razvoj osnovnog (*base*) modela, odabir kovarijata i dobijanje finalnog (*final*) modela, kao i procena i validacija modela (Bonate, 2006). Pre samog procesa populacionog modelovanja potrebno je

adekvatno pripremiti i obraditi podatke, a može biti korisna i priprema plana analize (Beal i sar., 1989–2011; Bonate, 2006; EMEA, 2007; Ette i Williams, 2007; FDA, 1999; Owen i Fiedler-Kelly, 2014; Sun i sar., 1999; Wade i sar., 2005).

3.2.1 Građenje osnovnog modela

Strukturalni model se može posmatrati kao model koji opisuje opšte i tipične farmakokinetičke karakteristike leka (npr. jednodimenzionalni model sa resorpcijom i eliminacijom prvog reda) (Mould i Upton, 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Generalno, prostorni farmakokinetički model može biti parametrizovan preko konstanti brzine procesa ili poželjnije preko V i CL . Treba voditi računa da li je proces prvog reda, odnosno brzina proporcionalna koncentraciji a parametri konstantni ili dolazi do saturacije (Mould i Upton, 2013). Generalno, osnovni populacioni farmakokinetički model ne uključuje efekat faktora. Međutim, u nekim okolnostima, uključivanje kovarijata, posebno onih sa velikim i visoko statistički značajnim uticajem na farmakokinetiku leka, je važna komponenta za dobijanje odgovarajućeg osnovnog modela (Bonate, 2006; Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

Nakon dobijanja adekvatnog strukturalnog modela, pristupa se građenju statističkog modela tj. ispituju se jednačine za interindividualnu i rezidualnu varijabilnost, što je objašnjeno u nastavku. Takođe, treba imati u vidu da tokom procesa građenja, osnovni model može biti procenjen i doraden (Beal i sar., 1989–2011; Mould i Upton, 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Procena adekvatnosti osnovnog modela podrazumeva odgovarajuća statistička razmatranja i standardne dijagnostičke grafike, što će biti detaljnije objašnjeno u poglavlju 3.2.2 (Bonate, 2006).

3.2.1.1 Modeli slučajne interindividualne varijabilnosti

Vrednosti farmakokinetičkih parametara se razlikuju u okviru ispitivane populacije, odnosno individualne vrednosti se razlikuju od populacionih, prosečnih, tipičnih vrednosti za populaciju, što se može opisati putem nekoliko modela.

1. Aditivni (*additive*) model - Vrednost individualnog parametra (CL_i) je funkcija $TVCL$ i individualnog slučajnog efekta ($\eta_{i,CL}$), što se može prikazati jednačinom (3.2-1):

$$CL_i = TVCL + \eta_{i,CL} \quad (3.2-1)$$

Imajući u vidu da aditivni model opisuje konstantnu standardnu devijaciju (*standard deviation, Sd*), koeficijent varijacije (*coefficient of variation, CV*)^a neće biti konstantan. Kada parametri imaju niže vrednosti, imaće veći *CV*, nego kada imaju veće vrednosti. Treba imati u vidu da ova parametrizacija omogućava dobijanje negativnih vrednosti CL_i kada je $\eta_{i,CL}$ negativan (Beal i sar., 1989–2011; Bonate, 2006; Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

2. Model konstantnog koeficijenta varijacije (*constant coefficient of variation*), proporcionalni (*proportional*) model - Nasuprot prethodnom, kod ovog modela se zadržava ista frakciona vrednost varijacije, ali se apsolutna vrednost povećava kako vrednost parametara modela raste (Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Model je prikazan jednačinom (3.2-2):

$$CL_i = TVCL \cdot (1 + \eta_{i,CL}). \quad (3.2-2)$$

Dakle, *Sd* se povećava u proporciji sa povećanjem vrednosti parametra. Stoga, varijacija parametra ima konstantan *CV* (%) u okviru vrednosti parametara (Beal i sar., 1989–2011; Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

3. Eksponencijalni (*exponential, log-normal*) model - Verovatno najčešće korišćeni modeli za opisivanje interindividualne varijabilnosti. Farmakokinetički parametri su ograničeni na vrednosti veće od 0, što nije slučaj kod normalne distribucije. Ipak, kako su usmereni ka pozitivnim vrednostima (*right skewed*), distribucija prirodnog logaritma parametra može biti log-normalna, sa srednjom vrednošću $\ln CL$ i standardnom devijacijom $\ln Sd$. Stoga je eksponencijalni model pogodan za farmakokinetičke parametre i prikazan je jednačinom (3.2-3):

$$CL_i = TVCL \cdot e^{\eta_{i,CL}}. \quad (3.2-3)$$

Ako se pretpostavi da je $\eta_{i,CL}$ normalno distribuirana, onda je i CL log-normalno distribuiran (Bonate, 2006; Burton i sar., 2006; Duffull i sar., 2011; Mould i Upton, 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Za procenu *CV* (ako su male vrednosti ω^2 , npr. < 30%) se može koristiti jednačina (3.2-4):

^a $CV(\%) = \frac{\sqrt{\omega^2}}{TVCL} \cdot 100$

$$CV(\%) = \sqrt{\varpi^2} \cdot 100^a, \quad (3.2-4)$$

koja predstavlja odgovarajuću aproksimaciju jer varijansa nema iste jedinice kao *TVCL* (Bonate, 2006; Mould i Upton, 2013).

Sa *FO* metodom, upotreba proporcionalnog i eksponencijalnog modela rezultira istim procenama populacionih parametara sa aspekta varijanse, zbog aproksimacija koje se koriste. Međutim, ako se koriste *posthoc* ili kondicionalne metode, individualne procene parametara će se razlikovati i eksponencijalna struktura može imati prednost jer sprečava negativno procenjene vrednosti (Beal i sar., 1989–2011; Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

3.2.1.2 Modeli slučajne rezidualne varijabilnosti

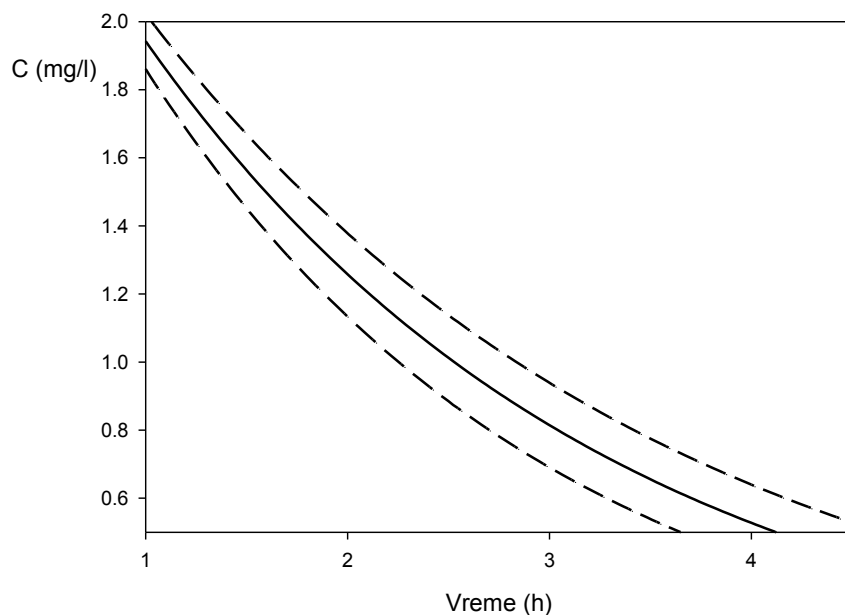
Razlika između zavisne promenljive i odgovarajuće individualne predviđane vrednosti definiše rezidualnu ili neobjašnjivu grešku na nivou merenja. Distribucija ovih grešaka može biti modelovana slično kao interindividualna varijabilnost.

1. Aditivni model - Rezidualna greška se može izraziti jednom varijansom koja nije zavisna od drugih faktora (varijansa se smatra homoscedastičnom) tj. *Sd* je konstantna u opsegu koncentracija. Dakle, da bi se objasnilo odstupanje od merene vrednosti (y_{ij}) kod *i*-tog pacijenta, predviđenoj vrednosti (y_{ij}^*) se dodaje rezidualna intraindividualna varijabilnost (ε_{ij}) bez obzira na vrednosti predikcije ili drugih faktora, što je prikazano izrazom (3.2-5):

$$y_{ij} = y_{ij}^* + \varepsilon_{ij}. \quad (3.2-5)$$

Ovaj model je prikazan na slici 3.2-1 (Beal i sar., 1989–2011; Bonate, 2006; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Pogodan je za opisivanje farmakokinetičkih podataka kada je opseg vrednosti zavisne varijable relativno mali (tj. manji od jednog reda veličine) (Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

^a Jednačina se dobija aproksimacijom relacije $CV(\%) = \sqrt{e^{\varpi^2} - 1} \cdot 100$, kojom se konvertuje varijansa sa logaritamske skale na *CV* linearnu skalu. Kod *FO* metode eksponencijalna jednačina za varijabilnost je ekvivalentna proporcionalnom modelu. Varijansa kod proporcionalnog modela je $TVCL^2 \varpi^2$, a odatle se dobija isti obrazac $CV(\%) = \sqrt{\varpi^2} \cdot 100$. Kod *FOCE* metode dolazi do manje zanemarljive greške pri ovoj aproksimaciji.



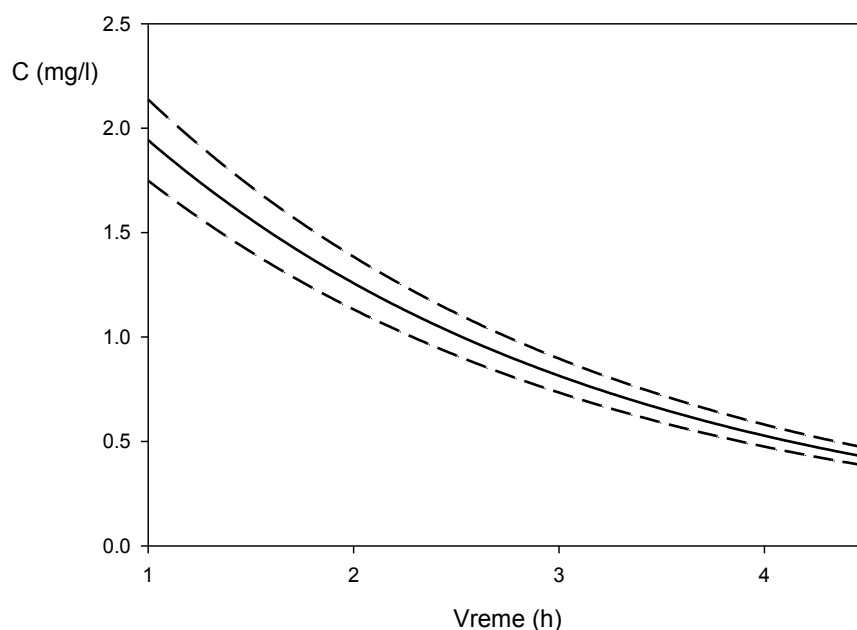
Slika 3.2-1 Zavisnost koncentracije (C) od vremena kod aditivnog rezidualnog modela greške. Linije greške (isprekidane) su na jednakom odstojanju od medijane (puna linija) za sve vrednosti vremena, iako ih krivina čini da izgledaju manje pri višim koncentracijama (Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

2. Model konstantnog koeficijenta varijacije, proporcionalni model - Kako veličina greške varira zavisno od predikcije, može se prikazati kao frakcija te predviđene vrednosti (jednačina 3.2-6):

$$y_{ij} = y_{ij}^* (1 + \varepsilon_{ij}). \quad (3.2-6)$$

Varijansa je proporcionalna trenutnoj vrednosti predviđenih koncentracija modela (heteroscedastična), a CV je konstantan^a. Tako, pri nižim predviđenim koncentracijama varijansa greške je relativno mala, dok je pri višim odstupanje greške relativno veće. Na slici 3.2-2 je prikazana koncentracija leka primljenog intravenski nasuprot vremena za proporcionalni model greške (Beal i sar., 1989–2011; Bonate, 2006; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). U slučaju malih σ^2 proporcionalni model je aproksimativno jednak eksponencijalnom modelu (Mould i Upton, 2013). Ovaj model se često koristi za opisivanje greške farmakokinetičkih podataka koji obuhvataju širi raspon vrednosti, posebno kada je ovaj opseg veći od jednog reda veličine (Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

^a Koeficijent varijacije je konstantan i računa se na sledeći način: $CV(\%) = \sigma \cdot 100\%$.



Slika 3.2-2 Zavisnost koncentracije (C) od vremena za proporcionalni model rezidualne greške. Puna linija je medijana ili tipična vrednost predviđanja, dok isprekidane linije predstavljaju donju i gornju granicu pouzdanosti koje zavise od varijanse u određenom vremenu (Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

3. Kombinovani model - Ovaj model uključuje i aditivnu i proporcionalnu komponentu rezidualne varijabilnosti. Aditivna komponenta dominira kada su predviđene koncentracije niske, dok je proporcionalna komponenta značajnija kada se povećavaju predviđene koncentracije. Ovaj model može biti izražen najjednostavnije koristeći dve slučajne promenljive (jednačina 3.2-7):

$$y_{ij} = y_{ij}^* (1 + \varepsilon_{ij1}) + \varepsilon_{ij2} \quad (3.2-7)$$

Ovde je ε_{ij1} slučajna varijabla povezana sa proporcionalnom greškom, dok je ε_{ij2} aditivni deo. Izražavanje ukupne rezidualne greške kao CV (%) zavisi od trenutne predviđene vrednosti i zato nije konstantna. CV (%) će biti najveći pri najnižim koncentracijama i smanjivaće se ka minimumu kako predviđene koncentracije rastu (Beal i sar., 1989–2011; Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

4. Logaritmovani model greške (*log-error model*) - Ovaj model pretpostavlja da se varijansa rezidualne greške povećava na log - linearan način sa povećanjem predviđenih koncentracija. Model je zapravo realizovan korišćenjem \ln - transformisanih vrednosti zavisne varijable, koji se kodira kao aditivna greška (jednačina 3.2-8):

$$y_{ij} = \log y_{ij}^* + \varepsilon_{ij}. \quad (3.2-8)$$

Ako posmatramo CV (%) kod svih navedenih modela rezidualne greške, vidimo da jedino proporcionalni model ima konstantne vrednosti (Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

3.2.2 Procena i odabir kovarijata

Kovarijate se mogu posmatrati kao faktori koji opisuju varijabilnost u vrednostima farmakokinetičkih parametara. Koriste se za opisivanje predvidivih izvora varijabilnosti (stalni efekti). Mogu se odnositi na demografske karakteristike, genetičke faktore, faktore sredine, karakteristike terapije i koterapije, trudnoću, patofiziološke i druge faktore (Barrett, 2002; Ette i Williams, 2004a; Rowland i Tozer, 2011; Vučićević i sar., 2011). Prvi korak u građenju kovarijatnog modela je izdvajanje kovarijata koje će se ispitivati. Imperativ je postojanje naučne zasnovanosti (biološka, farmakološka, patofiziološka, klinička osnova itd.) za uključivanje kovarijata u proces građenja modela (Byon i sar., 2013; EMEA, 2007; Mould i Upton, 2013). Okvirni plan za građenje kovarijatnih submodela zasniva se na skriningu pomoću grafika zavisnosti EBE parametara i kovarijata od interesa. Trend na tim graficima ukazuje na moguću relaciju i da se deo neobjašnjive varijabilnosti parametra možda može objasniti tom kovarijatom (Bonate, 2006; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Jedan pristup podrazumeva da se modeluje uticaj kovarijate na parametar, samo ako se uoči trend na odgovarajućim graficima, dok se alternativno ispituju svi mogući odnosi u $NONMEM^{\text{®}}$ -u. U ovom slučaju, grafik pomaže u izboru funkcionalnog oblika koji je vredan razmatranja. Prvi opisan metod omogućava efikasan izbor, pri čemu se izbegava testiranje velikog broja modela. Međutim, u slučaju značajnog skupljanja treba biti oprezan i ne oslanjati se preterano na grafike, već ispitati sve potencijalne modele (Owen i Fiedler-Kelly, 2014; Savic i Karlsson, 2009). Pored navedenog, korisno može biti i prikazivanje odnosa neobjašnjene varijabilnosti izražene preko η ili razlike između individualne i tipične vrednosti parametra i vrednosti kovarijate (Beal i sar., 1989–2011; Bonate, 2006; Ette i Williams, 2007; Ette i sar., 2004c; Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

Različiti modeli se mogu koristiti za opisivanje odnosa kovarijata i odgovarajućih parametara. U zavisnosti od načina inkorporacije u model, kovarijate se mogu podeliti na kategoričke i kontinuirane (Vučićević i sar., 2011).

Kategoričke kovarijate su kvalitativne promenljive i mogu biti binarne (*dichotomous*) ili multiple (*multiple, polychotomous*). Binarne kovarijate imaju samo dva moguća nivoa (Bonate, 2006; Vučićević i sar., 2011). Tako kovarijata koja opisuje uticaj pola ima dva nivoa i označena je kao *SEX*. Može biti različito kodirana, a aditivni model se prikazuje izrazom (3.2-9):

$$TVCL = \theta_1 + \theta_2 \cdot SEX, \quad (3.2-9)$$

dok je proporcionalni oblik predstavljen jednačinom (3.2-10):

$$TVCL = \theta_1 \cdot (1 + \theta_2 \cdot SEX). \quad (3.2-10)$$

Svaka od navedenih parametrizacija zahteva dva parametra za procenu *CL*, za muškarce i za žene. Aditivni model procenjuje *TVCL* za muškarce (*SEX* = 0) koristeći θ_1 , dok se za ženski pol (*SEX* = 1) ta vrednost koriguje za vrednost θ_2 (Mould i Upton, 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Sa druge strane, nakon reparametrizacije (jednačina 3.2-10), θ_2 predstavlja frakcionu promenu u *CL* (Bonate, 2006). Dakle, sa proporcionalnim modelom, θ_1 opet predstavlja *CL* za muški pol, dok je θ_2 proporcionalno povećanje ili smanjenje vrednosti *CL* u slučaju da je ženski pol (Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Ako kategoričke kovarijate imaju više nivoa, obično se kreiraju odgovarajuće indikatorske varijable (Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

Kontinuirane kovarijate imaju definisanu skalu vrednosti i kvantitativne su. Povezanost sa farmakokinetičkim parametrom se može predstaviti različitim relacijama, a najčešće se koriste linearni, stepenovani (*power*) i eksponencijalni (*exponential*) modeli (Vučićević i sar., 2011).

Linearni model se može predstaviti na sledeći način (jednačina 3.2-11):

$$TVCL = \theta_1 + \theta_2 \cdot eGFR. \quad (3.2-11)$$

Pri tome, θ_1 predstavlja vrednost *CL* (odsečak) kada je *eGFR* = 0, θ_2 je nagib koji odražava promenu u vrednosti *CL* po jedinici promene u *eGFR* (Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Takođe, model se može reparametrizovati tako da se predstavi frakciona promenu u parametru.

Stepenovani model se može prikazati jednačinom 3.2-12:

$$TVCL = \theta_1 \cdot eGFR^{\theta_2}, \quad (3.2-12)$$

gde je θ_1 vrednost CL (koeficijent) kada je $eGFR = 1$, θ_2 je eksponent koji odražava promenu u prirodnom logaritmu CL po jedinici promene u prirodnom logaritmu kovarijate. Prirodni logaritmi obe strane jednačine omogućava dobijanje linearnog izraza (Beal i sar., 1989–2011; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Stepenovani modeli se generalno koriste za uvođenje alometrijskog odnosa između farmakokinetičkog parametra i telesne mase. Tada se za CL se obično koristi eksponent 0.75, dok se za V koristi eksponent 1.0 (Anderson i Holford, 2009; Bonate, 2006; Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

Eksponencijalni model se može prikazati na sledeći način (jednačina 3.2-13):

$$TVCL = \theta_1 \cdot e^{\theta_2 \cdot eGFR}, \quad (3.2-13)$$

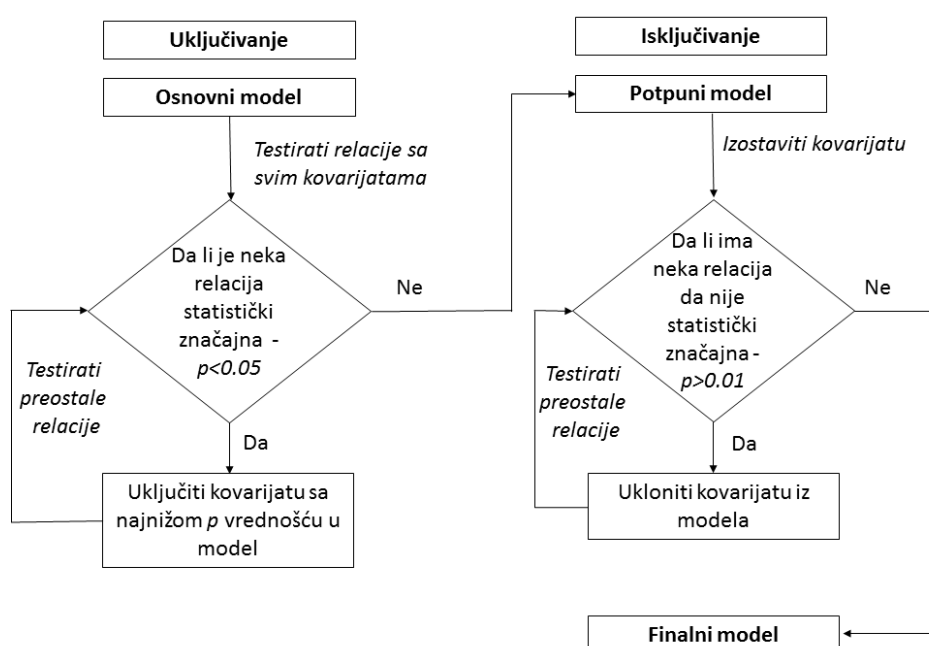
gde je θ_1 vrednost CL (koeficijent) kada je $eGFR = 0$, θ_2 je (pozitivan ili negativan) eksponent koji odražava promenu u prirodnom logaritmu CL po jedinici promene u kovarijati. Prirodni logaritmi obe strane jednačine omogućava dobijanje linearnog izraza, slično kao kod stepenovanog modela. Time je omogućeno tumačenje parametara modela u ekvivalentnom linearnom modelu (Bonate, 2006; Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

Treba imati u vidu, da predstavljeni modeli za kontinuirane kovarijate nemaju centrirane vrednosti, tako da odsečak ili koeficijent predstavlja CL kada je vrednost kovarijata jednaka 0 ili 1. Za većinu kovarijata ove vrednosti su malo verovatne pa je poželjno centriranje, skaliranje ili standardizovanje kako bi njihova procena imala više smisla. Pri tome najčešće se centriranje vrši na medijanu ili srednju vrednost (Bonate, 2006; Mould i Upton, 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Navedene transformacije predstavljaju reparametrizaciju modela, koja model čini numerički stabilnijim (Bonate, 2006; Byon i sar., 2013; Jonsson i Karlsson, 1998). Sa druge strane, prilikom razvoja modela treba biti oprezan u vezi korelacije između kovarijata, jer može dovesti do nestabilnosti procene parametara. Poželjno je da koeficijent korelacije (r) ne bude veći od 0.5 (Bonate, 1999; Bonate, 2006; Byon i sar., 2013).

Postoji nekoliko načina da se prati uticaj kovarijata tj. izmeri poboljšanje modela kao rezultat dodavanja kovarijata. Pre svega, potrebna je statistička mera poboljšanja modela, tako da se mogu kvantifikovati razlike. U teoriji, dodavanje efekta (parametara) u model treba da smanji OFV u odnosu na model sa manje procenjenih parametara. Test odnosa verovatnoće omogućava poređenje OFV dva hijerarhijska modela. Razlika između dve OFV vrednosti ima χ^2 raspodelu sa određenim brojem stepena slobode (*degrees of freedom, df*), pri čemu df predstavlja broj dodatnih parametara u većem od

dva hijerarhijska modela (Bonate, 2006; Mould i Upton, 2012; Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

Stepenovano građenje kovarijatnih modela (*stepwise covariate modeling*) je metodologija za odabir kovarijata koja se najčešće koristi. Sprovodi se kroz fazu uključivanja unapred (*forward inclusion*) i isključivanje unazad (*backward elimination*) kao što je prikazano na slici 3.2-3 (Barrett, 2002; Byon i sar., 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Pri tome, može se koristiti automatizovan proces baziran na linearizaciji (Bonate, 2006; Jonsson i Karlsson, 1998; Khandelwal i sar., 2011; Wahlby i sar., 2002).



Slika 3.2-3 Stepenovano građenje kovarijatnih modela

U prvoj fazi, kovarijate se razmatraju za uključivanje u model, pri čemu se dodaje jedna kovarijata na kraju svakog koraka. U prvom koraku, odvojeno se testira uticaj svake kovarijate na određen farmakokinetički parametar. Na osnovu definisane α vrednosti za uključivanje u model (npr. $\alpha = 0.05$), OFV razlika veća od 3.84 ($\chi^2_{\alpha=0.05, df=1}$) se smatra statistički značajnom. U sledećem koraku se ispituje uticaj preostalih kovarijata u odnosu na unikovarijatni model, itd. Sa druge strane, mogu se odmah sve kovarijate uključiti u model, ako su pokazale statistički značajan uticaj. Pored toga, korisno je pratiti i redukciju neobjašnjive interindividualne varijabilnosti (Beal i sar., 1989–2011; Owen i Fiedler-Kelly, 2014; Vučićević i sar., 2011). Kada nema više kovarijata za uključivanje, onda se

dobija potpuni (*full*) model. Zatim, u fazi isključivanje unazad prati se uticaj odabranih kovarijata u potpunom modelu. U svakom koraku se uklanja jedna kovarijata, dok se ostali parametri procenjuju i prati se promena *OFV* vrednosti. U modelu se zadržavaju one kovarijate sa statistički značajnom promenom, koja je ranije definisana (npr. $\alpha = 0.01$), pri čemu se očekuje razlika *OFV* veća od 6.63 ($\chi^2_{\alpha=0.01, df=1}$). Prvo se isključuje kovarijata sa najmanjim uticajem i tako redom do dobijanja finalnog modela (Bonate, 2006; Owen i Fiedler-Kelly, 2014; Vučićević i sar., 2011).

Pored statističke značajnosti i naučne zasnovanosti važno je razmotriti i kliničku relevantnost prilikom uvođenja kovarijate u model (Bonate, 2006; Duffull i sar., 2011; EMEA, 2007; Wade i sar., 2005). Na kraju možemo reći da se finalni model definiše kao najjednostavniji model u kome su sve relevantne kovarijate ispitane i zadržane (Byon i sar., 2013). Ipak, njegovo dobijanje ne podrazumeva kraj modelovanja, s obzirom da je potrebno kao i u različitim fazama razvoja, izvršiti odgovarajuću procenu i validaciju.

Generalno, nakon razvoja i dobijanja modela, potrebno je proceniti ga sa različitih aspekata i u različitim fazama razvoja (Byon i sar., 2013). Pri proceni adekvatnosti i pouzdanosti modela uzimaju se u obzir različiti kriterijumi. Pre svega bitno je da se dobije uspešna minimizacija i korak kovarijanse, statistički značajna promena u vrednosti *OFV*, adekvatan broj signifikantnih mesta (uglavnom je 3), kao i da nema problema sa gradijentima i graničnim vrednostima (Beal i sar., 1989–2011; Byon i sar., 2013; FDA, 1999; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Sve gradijente treba proveriti za vrednost 0 (nula), posebno u okviru 0-te i finalne iteracije (Byon i sar., 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Takođe, očekuje se što niža vrednost interindividualne i rezidualne varijabilnosti, standardnih grešaka (*standard error, SE*) parametara modela, minimalna korelacija između parametara, kao i odsustvo značajnog skupljanja parametara ϵ i η . Pored statističkih razmatranja, obavezna je procena standardnih dijagnostičkih grafika i po potrebi dodatnih grafika (Bonate, 2006; Byon i sar., 2013).

Statistička razmatranja koja treba uzeti u obzir prilikom modelovanja uključuju procenu preciznosti parametara, koja se može izraziti preko *SE* ili intervala pouzdanosti (*confidence interval, CI*). Pri tome niže vrednosti *SE* ukazuju na bolju procenu parametara (Bonate, 2006; Mould i Upton, 2013). *CI* se određuje za svaki parametar i predstavlja

opseg vrednosti u okviru koga se nalazi tačna vrednost sa odgovarajućom verovatnoćom. Za izračunavanje 95% *CI*, ako je normalna raspodela^a koristi se jednačina (3.2-14):

$$\theta_1 \pm 1.96 \cdot SE(\theta_1), \quad (3.2-14)$$

gde 1.96 odgovara vrednosti $z_{\alpha/2}$ distribucije^b ($\alpha = 0.05$, dvostrani test) (Beal i sar., 1989–2011; Bonate, 2006; Mould i Upton, 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Jedan od načina testiranja nulte hipoteze upravo se zasniva na proveru *CI* (Beal i sar., 1989–2011; Mould i Upton, 2013). Recimo, uticaj neke kovarijate na farmakokinetički parametar se može proceniti razmatranjem da li *CI* sadrži vrednost nulte hipoteze. Kod linearne i stepenovane parametrizacije, vrednost nulte hipoteze bi bila 0, tako da intervali koji sadrže 0 se mogu smatrati da nisu značajni (Beal i sar., 1989–2011; Mould i Upton, 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Pored navedenog, razmatranje *SE* u relaciji sa procenom odgovarajućeg parametra omogućava poređenje relativne preciznosti. Procenat relativne standardne greške (%*RSE*) za stalne efekte se može dobiti na sledeći način: $SE(\theta_n) / \theta_n \cdot 100$, dok je za slučajne efekte, odnosno za parametar $ETA(n)$: $SE(\omega_n^2) / \omega_n^2 \cdot 100$. Generalno, procena stalnih efekata se smatra dovoljno preciznom ako je relativna preciznost ispod 25-30%, dok je za slučajne efekte prihvatljiva vrednosti do 40-50% (Ette i sar., 2004c; Mould i Upton, 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

U proceni adekvatnosti modela (osnovnog, finalnog) važno mesto zauzimaju standardni dijagnostički grafici (*model diagnostics, diagnostic, scatter, goodness of fit plots*) i njihova interpretacija (Bonate, 2006; Owen i Fiedler-Kelly, 2014; Wade i sar., 2005). Izlazni izveštaj sadrži tabelu sa nekoliko statističkih vrednosti korisnih u tumačenju rezultata: zavisna promenljiva (*dependent variable, DV*), *PRED*, *IPRED*, reziduali i ponderisani (težinski) reziduali (*weighted residuals, WRES*) (Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Nekoliko standardnih grafika predstavlja zavisnosti pomenutih statističkih parametara.

PRED vs DV - Ovaj grafik daje utisak kako model predviđa podatke i služi za opštu procenu modela. Kod adekvatnog fitovanja predviđene koncentracije odgovaraju

^a Ako je nesimetrična raspodela oko procenjene vrednosti parametra, može se koristiti neparametarska *bootstrap* metoda.

^b Ako je uzorak veliki koristi se *z* distribucija, dok se za manji obično koristi *t* distribucija.

izmerenim vrednostima (Bonate, 2006; Byon i sar., 2013; Ette i Williams, 2007; Karlsson i Savic, 2007; Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

IPRED vs DV - Prikazuje fitovanje modela nakon uračunavanja uticaja individualnih slučajnih efekata i služi za opštu procenu. Pri tome, kod savršenog fitovanja modela, predviđene koncentracije odgovaraju izmerenim vrednostima (Ette i Williams, 2007; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Prilikom tumačenja treba uzeti u obzir pojavu ϵ -skupljanja, kao i kod ostalih grafika sa individualnim vrednostima (Byon i sar., 2013; Karlsson i Savic, 2007).

DV, IPRED, PRED vs vreme - Ovi grafici pružaju uvid u slaganje navedenih koncentracija u funkciji vremena, a individualni profili su korisni za procenu individualnog fitovanja (Byon i sar., 2013; Mould i Upton, 2013).

Dok su prethodni grafici korisni za procenu odstupanja u fitovanju modela, rezidualni grafici pružaju direktniju procenu ovih odstupanja sa konkretnim fokusom ili na strukturalni ili statistički submodel (Byon i sar., 2013). Vrednosti reziduala upućuju da li je predviđena vrednost niža od izmerene, ili obrnuto (*under* i *overprediction*). Prilikom tumačenja grafika treba imati u vidu da *WRES* treba da bude normalno distribuiran oko vrednosti 0 sa varijansom 1. Dakle, vrednosti između -3 i +3 (tj. u okviru 3 *Sd* od merenja ili prave vrednosti) su dozvoljena odstupanja (Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

WRES vs PRED - Generalno, *WRES* (u apsolutnoj vrednosti) ukazuje koje tačke se relativno dobro uklapaju (fituju) u model a koje ne. Pored identifikacije vrednosti koje slabo fituju, prati se pojava trenda u okviru predviđenih vrednosti. Očekuje se simetrična distribucija oko vrednosti 0, bez ikakvog trenda i da je većina vrednosti između -2 i +2 *Sd* (Hooker i sar., 2007; Mould i Upton, 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

WRES vs vreme (ili vreme nakon uzete doze) - Ova zavisnost može biti korisna za dijagnostičku procenu strukturalnog modela. Vrednosti treba da su rasute oko 0, bez pojave trenda (Bonate, 2006; Byon i sar., 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014) i većina da je između -2 i +2 *Sd* (Mould i Upton, 2013).

Hooker i saradnici su istakli da se vrednosti *WRES* u *NONMEM*[®]-u računaju koristeći *FO* aproksimaciju, bez obzira na metod procene koji se koristi za razvoj modela. Zbog toga je uvedeno adekvatnije računanje kondicionalnih ponderisanih (težinskih) reziduala (*conditional weighted residuals, CWRES*), bazirano na *FOCE* aproksimaciji.

CWRES održava odgovarajuća svojstva distribucije čak i kod visoko nelinearnih modela i stoga je bolji pokazatelj performansi modela. Standardne *WRES* treba da budu rezervisane za korišćenje zajedno sa *FO* metodom (Hooker i sar., 2007; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Pored toga, neki autori predlažu da se vrednosti *CWRES* iznad 6 smatraju za tačke koje odstupaju (*outlier*), dok kod drugih važe i stroži kriterijumi (Bonate, 2006; Byon i sar., 2013).

$IWRES^a$ vs *IPRED* i $|IWRES|$ vs *IPRED* - Ovi grafici ukazuju na ispravnost odabranog rezidualnog modela. Kao i kod populacionih *WRES*, veličina *IWRES* (u apsolutnoj vrednosti) je pokazatelj koje tačke se relativno dobro uklapaju u model, a koje ne. Ako je odgovarajuće okarakterisana rezidualna varijabilnost, biće simetrična raspodela tačaka oko $IWRES = 0$ širom čitavog opsega *IPRED* i ne očekuje se trend (Bonate, 2006; Byon i sar., 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Može se reći da je $|IWRES|$ vs *IPRED* koristan grafik za procenu homoscedastičnosti (heteroscedastičnosti) rezidualne greške (Byon i sar., 2013; Ette i Williams, 2007; Karlsson i sar., 1998; Keizer i sar., 2013).

Dodatno, rezidualna analiza obuhvata i ispitivanje njihove nezavisnosti (odsustvo korelacije), distribucije, pri čemu se očekuje da histogram pokazuje približno normalnu raspodelu (ili bar simetričnu) sa centrom blizu 0, vezu sa kovarijatama, itd (Bonate, 2006; Byon i sar., 2013; Ette i Williams, 2007; Karlsson i sar., 1998; Mould i Upton, 2013).

Pored standardnih, za procenu adekvatnosti (finalnog) modela mogu se koristiti i dodatni grafici, recimo distribucija (histogram) *EBE* procene parametara, odnosno η vrednosti, kao i prikaz odgovarajućeg korelacionog matriksa (Barrett, 2002; Byon i sar., 2013; EMEA, 2007; Owen i Fiedler-Kelly, 2014; Wade i sar., 2005). Histogram η vrednosti treba da bude simetričan oko 0 i da ne pokazuje bimodalnost i ekstremna odstupanja. Kao što je već pomenuto u okviru rezidualne analize, treba razmotriti Q-Q grafike i histogram za procenu distribucije *CWRES* za finalni model (Bonate, 2006; Byon i sar., 2013; Karlsson i sar., 1998; Mould i Upton, 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Dakle, na ovaj se način testiraju osnovne pretpostavke modela o njihovoj normalnoj raspodeli (Barrett, 2002; Bonate, 2006; Byon i sar., 2013; Karlsson i sar., 1998). Dodatno, na grafiku zavisnosti η i kovarijate možemo očekivati gubitak ili smanjenje trenda ako je

^a $IWRES = (DV-IPRED)/W = IRES/W$.

prava kovarijata uključena u model (Byon i sar., 2013; EMEA, 2007; Ette i Williams, 2007). Štaviše, individualni grafici mogu biti korisni pri proceni koliko dobro model opisuje podatke za svakog pojedinca (Byon i sar., 2013; EMEA, 2007; Wade i sar., 2005).

3.2.3 Validacija modela

Validacija (*validation*) populacionog modela podrazumeva testiranje u zavisnosti od svrhe za koju je model razvijen (Bonate, 2006). Postoje različite validacione tehnike i metode procene, a na istraživaču je da odabere odgovarajuću u zavisnosti od vrste podataka i namene modela (deskriptivni ili prediktivni) (Ette i Williams, 2007; Ette i sar., 2003; Ette i sar., 2004c; FDA, 1999). FDA sugeriše da fokus validacije treba da bude na proceni (*evaluation*) prediktivnih karakteristika razvijenog modela (FDA, 1999; Sherwin i sar., 2012). Najjednostavnija podela se može izvršiti na metode eksterne i interne validacije. Eksterna validacija uglavnom podrazumeva posebnu, nezavisnu grupu pacijenata iz druge studije koja najčešće nije dostupna (Barrett, 2002; FDA, 1999; Sherwin i sar., 2012). Suprotno, metode interne validacije ne zahtevaju nov set podataka. Neke od osnovnih metoda procene modela, koje se često poistovećuju sa bazičnim metodama interne validacije (dijagnostički grafici, procena parametara, itd.) (Brendel i sar., 2007; Sherwin i sar., 2012), su opisane u prethodnom poglavlju. Od naprednih metoda interne validacije mogu se izdvojiti: *bootstrap*, deljenje podataka (*data splitting*), ukrštena validacija (*cross validation*) i simulacione tehnike (Sherwin i sar., 2012).

Bootstrap analiza se može koristiti za internu validaciju radi procene stabilnosti i pouzdanosti modela (Ette i sar., 2003). Neparametarski *bootstrap* se zasniva na ponovljenoj, slučajnoj selekciji, odnosno reuzorkovanju sa ponavljanjem (*resampling with replacement*) podataka iz originalnog seta, radi dobijanja novog uzorka (pseudouzorak). Iste je veličine i ima istu distribuciju kao originalni set (ako se ne zahteva drugačije), pri čemu svaki pacijent ima istu verovatnoću da bude izabran u svakom koraku. Radi procene distribucije parametara, potrebno je generisati veliki broj pseudouzoraka i fitovati model prema svakom setu podataka (Barrett, 2002; Bonate, 2006; Ette i Williams, 2007; Ette i sar., 2003; Ette i sar., 2004c; FDA, 1999; Owen i Fiedler-Kelly, 2014; Parke i sar., 1999).

Poslednjih godina se za validaciju modela sve više koriste simulacione tehnike. Baziraju se na generisanju novih setova podataka putem simulacija i procenom modela u odnosu na te simulirane podatke. Proverava se da li model adekvatno opisuje izmerene podatke, kao i mogućnost predviđanja budućih (Byon i sar., 2013; Karlsson i Savic, 2007; Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

Vizuelna prediktivna procena (*visual predictive check, VPC*) se zasniva na proveru da li simulacije dobijene od modela mogu da reprodukuju centralni trend i varijabilnost merenih podataka, kada se prikažu grafički sa nezavisnom varijablom. Pri tome se percentili simuliranih podataka porede sa odgovarajućim percentilima merenih podataka. Percentili se računaju ili za svaku vrednost nezavisne varijable ili, češće, za grupu vrednosti (*bin*). Opseg između krajnjih percentila simuliranih podataka obično se naziva interval predikcije. Takođe, zavisno od cilja i veličine uzorka mogu se procenjivati različite širine intervala predikcije (npr. 5. i 95. percentili predstavljaju 90% interval predikcije) (Bergstrand i sar., 2011; Byon i sar., 2013; Holford i Karlsson, 2008; Mould i Upton, 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Međutim, kada u okviru *bin*-a postoje razlike zbog varijacija u nezavisnoj varijabli (npr. vreme, doza ili kovarijate), tradicionalni *VPC* možda neće adekvatno proceniti performanse modela. U pokušaju da se nadomeste nedostaci vrši se korekcija (normalizacija) merenih i simuliranih podataka, zasnovana na tipičnoj populacionoj predikciji (*prediction-corrected visual predictive check, pcVPC*). Dodatno se može vršiti i korekcija zasnovana na tipičnoj populacionoj varijabilnosti (*prediction and variability corrected visual predictive check, pvcVPC*) (Bergstrand i sar., 2011; Byon i sar., 2013; Holford i Karlsson, 2008; Sherwin i sar., 2012; VPC and NPC user guide, 2015).

Numerička prediktivna procena (*numerical predictive check, NPC*) je alternativni pristup, usko povezan sa *VPC* tehnikom. Adekvatnost modela se opisuje preko intervala predikcije, koji se dobijaju simulacijom prema finalnim parametrima modela i proceni distribucije parametara (Byon i sar., 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Tako je omogućeno računanje frakcije merenja izvan određenog intervala predikcije i poređenje sa očekivanim vrednostima (Sherwin i sar., 2012). Na primer, kod 90% intervala predikcije, 5% simuliranih podataka bude ispod i 5% iznad odgovarajućih granica. Ako je model adekvatan, verovatnoća pronalaženja stvarne vrednosti izvan ovog intervala predikcije je ista (Byon i sar., 2013).

Deljenje podataka podrazumeva podelu randomizacijom na grupu za građenje modela i za validaciju (Barrett, 2002; FDA, 1999; Sherwin i sar., 2012; Sun i sar., 1999). Nedostatak pristupa se ogleda u tome što se pri deljenju smanjuje veličine uzorka. Sa druge strane, ukrštena validacija je metoda reuzorkovanja, karakteriše je ponavljano deljenje podataka i svi podaci se koriste za razvoj modela (Ette i Williams, 2007; FDA, 1999; Sun i sar., 1999).

4 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Imajući u vidu sve prethodno iznete podatke, ciljevi istraživanja u okviru doktorske disertacije su jasno definisani i obuhvataju:

- Razvoj populacionog farmakokinetičkog modela topiramata nelinearnim modelovanjem kombinovanih efekata uz korišćenje programa *NONMEM*[®] (verzija 7.2 i 7.3, *Icon Development Solutions, Ellicott City, MD, SAD*), na oskudnom broju podataka iz grupe pacijenata sa epilepsijom koji su na mono ili kombinovanoj terapiji topiratom. Određivanje populacionih i individualnih vrednosti farmakokinetičkih parametara, interindividualne i intraindividualne varijabilnosti.
- Identifikacija i kvantifikacija faktora koji doprinose farmakokinetičkoj interindividualnoj varijabilnosti topiramata uz korišćenje programa *NONMEM*[®]. Faktori razmatrani za testiranje uključuju demografske karakteristike pacijenata, pušački status, biohemijske parametre za procenu funkcije jetre i bubrega. Pored toga, faktori razmatrani za testiranje uključuju i procenu uticaja karakteristika kombinovane terapije i kvantifikaciju uticaja doze leka.
- Validacija (interna) dobijenog finalnog populacionog farmakokinetičkog modela topiramata.
- Razvoj pristupa za primenu populacionog modela za razmatranje režima doziranja topiramata kod pacijenata sa epilepsijom, pri čemu se uzimaju u obzir kovarijate finalnog populacionog modela.
- Ispitivanje uticaja različitih faktora (karakteristike terapije topiratom, godine pacijenta) na nivo bikarbonata i kalijuma.

5 METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

Podaci su prikupljeni na Klinici za neurologiju, Klinički centar Srbije, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet, počevši od oktobra 2010. godine, tokom 2011. i delom 2012. godine. Protokol ispitivanja je odobren od strane Etičkog odbora Kliničkog centra Srbije (odluka 1046/7 i 2038/29). Svi pacijenti su bili informisani o svrsi istraživanja i dobrovoljno su potpisali pristanak u skladu sa zahtevom Etičkog odbora Kliničkog centra Srbije.

5.1 PACIJENTI

Studija je sprovedena na pacijentima sa epilepsijom koji su lečeni na Klinici za neurologiju, Klinički centar Srbije, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet. Kriterijumi za uključivanje pacijenata u ispitivanje su:

1. monoterapija *TPM* ili koterapija drugim antiepilepticima. Režim doziranja lekova je postavljen na osnovu kliničke procene lekara specijaliste pri čemu su primenjivane tablete od 25, 50 ili 100 mg (*Topamax*[®], *Cilag AG*), 1-3 puta dnevno;
2. najmanje 7 dana na nepromenjenoj terapiji *TPM*, radi sigurnosti da je postignuto stanje ravnoteže.

U studiju nisu uključeni pacijenti za koje se sumnjalo na nizak stepen adherence. Pored toga, nisu uključeni pacijenti kojima nedostaju određene informacije o režimu doziranja leka (podaci o dozi, intervalu doziranja, itd.).

Podaci o pacijentima su prikupljeni iz medicinske dokumentacije, dnevnika pacijenata i tokom razgovora sa pacijentima i obuhvataju: demografske karakteristike (pol, godine, telesna masa, visina), pušački status, konzumaciju alkohola, patološke karakteristike (dijagnoza i istorija bolesti, komorbiditeti), karakteristike terapije (doza, interval doziranja, dužina terapije, odnosno vremenski period od prvog uvođenja *TPM* i trajanje nepromenjenog režima doziranja, vreme poslednje uzete doze, istovremeno primenjeni lekovi i njihovi režimi doziranja), pojava neželjenih reakcija i događaja. Procena stepena adherence se bazirala na razgovoru zdravstvenog radnika sa pacijentom.

Kod pacijenata je izvršeno merenje koncentracija/e *TPM* i/ili vrednosti biohemijskih parametara u dobijenom/im uzorku/uzorcima krvi.

5.2 PROTOKOL UZIMANJA BIOLOŠKOG MATERIJALA

Biološki materijal (1-2 uzorka venske krvi) je uzorkovan od pacijenata tokom redovne kontrole na Klinici za neurologiju, Klinički centar Srbije, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet. Uzorci krvi su uzeti neposredno pre primene naredne, jutarnje doze i/ili nakon (do 6 h) primene jutarnje doze *TPM*. Tačno vreme uzorkovanja biološkog materijala je zabeleženo. Dodatno, pacijenti su pre dolaska na kliniku dobili uputstvo da zabeleže tačno vreme poslednje primenjene doze.

5.3 METODE

5.3.1 Određivanje koncentracije topiramata

Određena zapremina seruma je bila zamrznuta na -20°C i transportovana na suvom ledu do Farmaceutskog fakulteta, Univerziteta u Ljubljani, Slovenija i dalje analizirana na Katedri za biofarmaciju i farmakokinetiku. Koncentracija *TPM* u serumu je merena *HPLC* metodom sa fluorescentnom detekcijom, nakon derivatizacije sa 4-hloro-7-nitrobenzofurazanom (*NBD-CI*). Ovo je modifikacija metode koju su prethodno opisali Bahrami i Mohammadi (Bahrami i Mohammadi, 2007). Ukratko, uzorci od 500 μl seruma su ekstrahovani dihlormetanom i organska faza je uparena do suvog. Suvi ostatak je derivatizovan sa *NBD-CI* u boratnom puferu pH 10.5. Razdvajanje je izvršeno na reverzno faznoj koloni (*Eclipse plus C18 150 × 4.6 mm 5 μm , Agilent technologies, SAD*) koristeći izokratsko eluiranje sa fosfatnim puferom (0.05 M; pH 5.5) i acetonitrilom kao mobilnom fazom. Metoda je validirana u skladu sa *FDA* smernicama za validaciju bioanalitičkih metoda (FDA, 2001). Standardne kalibracione krive su bile linearne u okviru koncentracija 0.1-20 mg/l ($r^2 > 0.999$). Preciznost unutar i između dana (relativna *sd*) je bila od 3.3% do 5%, odnosno od 3.1% do 8.1%. Tačnost metode je bila od 99.5% do 105.8%.

Sve izmerene koncentracije *TPM* u serumu su bile u opsegu vrednosti iz kalibracione krive, izuzev jedne koncentracije od 20.83 mg/l. Za preciznu i tačnu procenu te vrednosti, uzorak pacijenata je razblažen sa praznim uzorkom seruma tj. bez leka i analiziran po prethodno navedenom postupku. Proces razblaženja je validiran sa plazmom opterećenom lekom iznad gornje granice kalibracione krive.

5.3.2 Određivanje biohemijskih parametara

Nakon uzorkovanja biološkog materijala od pacijenata, posle centrifugiranja su u serumu rađene i rutinske biohemijske analize (enzimi jetre, kao aspartat aminotransferaza (*AST*), alkalna fosfataza (*ALP*) i holinesteraza, zatim bilirubin, albumin, ukupna koncentracija proteina, serumski kreatinin u Centru za medicinsku biohemiju, Klinički centar Srbije, Beograd. Za drugi deo istraživanja, bilo je potrebno pratiti i nivo bikarbonata i kalijuma. Bikarbonati su određivani iz venske krvi, pri čemu je korišćen analizator *GEM Premier 3000 (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA)*. Kalijum je određivan jon selektivnom metodom na uređaju *Vitros 350 (Ortho - Clinical Diagnostics, SAD)*.

5.4 ANALIZA PODATAKA

Analiza podataka je obavljena na Katedri za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Univerziteta u Beogradu - Farmaceutskog fakulteta, Beograd, Srbija. Za farmakokinetičku analizu je korišćen pristup nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata. Nakon kratkog osvrta na komponente *NONMEM*[®] sistema, u poglavlju 5.4.1 je prikazan metodološki pristup u modelovanju, kroz nekoliko faza. Zatim je, u poglavlju 5.4.2, opisana i dodatna statistička analiza.

5.4.1 Razvijanje populacionog farmakokinetičkog modela topiramata

Za populacionu farmakokinetičku analizu i internu validaciju razvijenog modela korišćen je program *NONMEM*[®] (verzija 7.2 i 7.3, *Icon Development Solutions, Ellicott City, MD, SAD*) sa odgovarajućim *FORTTRAN (FORMula TRANslating System)* kompajlerom (Beal i sar., 1989–2011). Kao podrška u modelovanju i grafičkom

predstavljanju korišćeni su dodatno *Perl-speaks-NONMEM*[®] (*PsN*) (verzija 3.5.3 i 4.4.0, <http://psn.sourceforge.net/>), *Xpose*[®] (verzija 4, <http://xpose.sourceforge.net/>), *R*[®] (verzija 2.15.0 i 3.2.0, <http://r-project.org/>) i *Pirana*[®] (verzija 2.5.0 i 2.9.2, <http://www.pirana-software.com/>) (Keizer i sar., 2013).

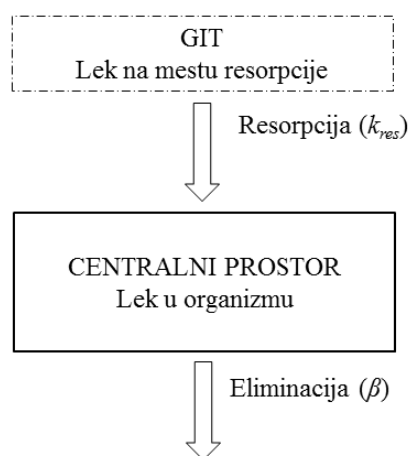
Upotrebu programa *NONMEM*[®] olakšavaju dve dodatne komponente: *NM-TRAN* (*NonMem TRANslator*) i *PREDPP* (*subroutines for the PREDiction of Population Pharmacokinetic models and parameters*) koja predstavlja biblioteku subrutina. Uputstvo dato kroz *NM-TRAN* komande (*control stream*, *control file*), poziva ulazne podatke (*dataset*, *input*) i odgovarajuću subrutinu za izvršavanje komandi i analizu podataka (Beal i sar., 1989–2011; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Dakle, modelovanje se zasniva na upotrebi složenih programa i obavlja se kroz nekoliko faza. Ipak, pre samog početka važno je adekvatno pripremiti ulazni i *NM-TRAN* kontrolni fajl.

Populaciona farmakokinetička analiza *TPM* je podrazumevala prvenstveno pripremu ulaznih podataka u odgovarajućem fajlu. Generalno, modelovanje farmakokinetičkih podataka uglavnom zahteva specifikaciju doziranja, vrednosti nezavisne varijable (na primer vreme, telesna masa, starost) i vrednosti *DV* (Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Svi podaci su uneti u fajl (*Microsoft*[®] *Office Excel*) na odgovarajući način i sačuvani u *comma delimited* formatu (*csv* ekstenzija) (Beal i sar., 1989–2011; EMEA, 2007; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Informacije od svakog ispitanika su inkorporirane u okviru redova. Određena imena varijabli su rezervisana u *NONMEM*[®]-u i koriste se u skladu sa definicijama: redni broj (*identification data item*, *ID*), datum (*DATE*), vreme (*TIME*), *DV*, pojedinačna doza (*amount*, *AMT*), stanje ravnoteže (*steady state*, *SS*), interval između doza (*II*), identifikacija događaja (*event identification*, *EVID*), nedostatak zavisne varijable (*missing dependent variable*, *MDV*), itd (Beal i sar., 1989–2011; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Nakon pripreme ulaznih podataka kreiraju se komande za analizu.

Za svaki model koji se analizira kreiran je *NM-TRAN* kontrolni fajl sa komandama za analizu. To je *ASCII* tekstualni fajl, obično napisan dostupnim alatom za uređivanje teksta, kao što je *Microsoft WordPad*[®], *Notepad*. Kontrolni fajl se sastoji iz nekoliko segmenata. U okviru zapisa *\$PROBLEM* je naveden naziv problema i prepoznaje se kao naslov. *\$DATA* zapis definiše putanju ulaznog fajla sa podacima, dok *\$INPUT* zapis opisuje redosled varijabli. Za definisanje farmakokinetičkog modela se bira odgovarajuća

subrutina iz *PREDPP* biblioteke koja je dostupna (*\$SUBROUTINES*). Tipična subrutina se sastoji od dela *ADVAN* koji sadrži jednačine za određeni farmakokinetički model i *TRANS* koji pokazuju kako parametri modela mogu biti transformisani, ili drugim rečima, koja parametrizacija modela ima prednost. U okviru *\$PK* bloka su specificirani parametri strukturalnog modela (*THETA*) uključujući i slučajnu interindividualnu varijabilnost (*ETA*). Specifikacija preostale slučajne rezidualne varijabilnosti je kodirana u *\$ERROR* bloku. U okviru *\$THETA*, *\$OMEGA* i *\$SIGMA* bloka su uvedene inicijalne vrednosti za svaki parametar stalnog i slučajnog efekta. Metoda procene je definisana u okviru *\$ESTIMATION* bloka (detaljnije objašnjenje metode procene su date u poglavlju 3.1.2). Nekoliko drugih opcija su dostupne u ovom bloku: *MAXEVAL* - maksimalni broj funkcionalnih evaluacija, *PRINT=n* - štampa detaljni rezultat za svaku n-tu iteraciju, *SIGDIGITS* - broj signifikantnih mesta, *NOABORT* - opcija neodustajanja pri pojavi određenih grešaka. *\$COVARIANCE* korak zahteva informacije u vezi preciznosti parametra: *SE* za svaki procenjeni parametar, kompletna varijansa-kovarijansa matrica, korelaciona matrica procenjenih vrednosti i drugo. U okviru zapisa *\$TABLE* i *\$SCATTERPLOT* su kontrolisane željene specifikacije za tabele i grafike (Beal i sar., 1989–2011; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Nakon adekvatnog kreiranja ulaznog fajla i *NM-TRAN* kontrolnog fajla, pristupilo se procesu modelovanju.

U prvom koraku modelovanja je razvijen osnovni farmakokinetički model, prema uputstvu datom u tački 3.2.1. Pri tome, odabran je jednodimenzionalni farmakokinetički model sa resorpcijom prvog reda (Slika 5.4-1).



Slika 5.4-1 Jednodimenzionalni farmakokinetički modela posle *per os* primene; k_{res} - konstanta brzine resorpcije, β - konstanta brzine eliminacije

Matematički model se dobija rešavanjem diferencijalnih jednačina koje opisuju promenu količine leka u prostoru, odnosno prelazak leka sa mesta resorpcije u centralni prostor (Slika 5.4-1). Uzimajući u obzir F , frakciju primenjene doze (D), dobija se funkcija zavisnosti koncentracije leka (C_t) od vremena t (jednačina 5.4-1):

$$C_t = \frac{k_{res} \cdot F \cdot D}{V \cdot (k_{res} - \beta)} \cdot (e^{-\beta t} - e^{-k_{res} t}), \quad (5.4-1)$$

gde je k_{res} konstanta brzine resorpcije prvog reda, a β je konstanta brzine eliminacije prvog reda (Gibaldi i Perrier, 2007; Shargel i sar., 2005). Pri tome se kod ponovljenog doziranja se uzima u obzir i kumulacija (Pokrajac, 2007).

Na osnovu strukture modela i željene parametrizacije odabrana je subrutina *ADVAN2/TRANS2 PREDPP*. *ADVAN2* sadrži potrebne jednačine za jednodimenzionalni model, *per os* primenu leka. S obzirom na *TRANS2*, umesto konstante koja opisuje brzinu procesa, primenjuje se alternativna parametrizacija koja uključuje parametre: CL , V i k_{res} . Treba imati u vidu da je β , upravo konstanta koja opisuje odnos CL i V , na osnovu čega je izvršena parametrizacija (Beal i sar., 1989–2011; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Za procenu parametara korišćena je *FOCE-I*. Usled manjeg broja podataka u fazi resorpcije, procenjeni su samo farmakokinetički parametri distribucije i eliminacije, oralni volumen distribucije (V/F) i CL/F . Vrednost k_{res} je izračunata prema jednačini (5.4-2):

$$t_{max} = \frac{\ln(k_{res} / \beta)}{k_{res} - \beta}. \quad (5.4-2)$$

pri čemu su uzete literaturne vrednosti za $t_{1/2}$ (21 h), i t_{max} (oko 2 h). Na osnovu rezultata vrednost k_{res} je fiksirana na 2 h^{-1} (Shargel i sar., 2005; SKL-Topamax). Za opisivanje interindividualne varijabilnosti u okviru *\$PK* bloka, testirani su aditivni, proporcionalni i eksponencijalni modeli greške. Dodatno, rezidualna varijabilnost je testirana aditivnim, proporcionalnim i kombinovanim modelom, što je kodirano u okviru *\$ERROR* bloka.

U drugom koraku je ispitivan uticaj kovarijata na farmakokinetičku varijabilnost *TPM* prema procedurama datim u poglavlju 3.2.2. Među faktorima, za uključivanje u model kao kategoričku kovarijatu, su razmatrani pol pacijenata, pušački status, koterapija lamotriginom, levetiracetamom, valproinskom kiselinom, karbamazepinom, benzodiazepinima i risperidonom. Za uključivanje u model kao kontinuiranu kovarijatu, razmarani su faktori telesna masa, visina, starost, funkcija bubrega, enzimi jetre (*AST*, *ALP*, holinesteraza), bilirubin, albumin, ukupni proteini, doza karbamazepina,

valproinske kiseline, lamotrigina i levetiracetama. Bubrežna funkcija (*eGFR*) je procenjena na osnovu *MDRD* (*Modification of diet in renal disease*) formule (FDA, 2010; Hartmann i sar., 2010; Stevens i sar., 2009).

Za ispitivanje kovarijata i dobijanje finalnog modela korišćen je pristup stepenovanog građenja kovarijatnih modela. Svaka potencijalna kovarijata je testirana u odnosu na osnovni model, pri čemu su ispitivane različite relacije sa farmakokinetičkim parametrima. Izvršeno je odgovarajuće centriranje/skaliranje kontinuiranih kovarijata da bi interpretacija rezultata bila jednostavnija. Kovarijata čije je uključivanje dovelo do najvećeg sniženja *OFV* u odnosu na osnovni model i minimum 3.84 (nivo značajnosti, $p < 0.05$) je prva uključena u model. Zatim su postepeno uključene jedna po jedna kovarijata, koje su zadovoljile kriterijum i dovele do najvećeg pada *OFV* u odnosu na prethodni model. Ovo je ponavljano dok nisu uključene sve značajne kovarijate, pri čemu se dobija potpuni model. Zatim su kovarijate u potpunom modelu testirane po strožem kriterijumu. Ukoliko je privremeno uklanjanje kovarijate iz modela dovelo do promene *OFV* za najmanje 6.63 ($p < 0.01$), onda se ona vraća i zadržava u modelu. U suprotnom se kovarijata trajno isključuje iz modela i više ne razmatra. Na kraju je iz potpunog modela dobijen finalni model. Dodatni kriterijum za zadržavanje kovarijate u modelu je smanjenje neobjašnjene interindividualne varijabilnosti (Beal i sar., 1989–2011; Jonsson i Karlsson, 1998).

Procena adekvatnosti modela je vršena u skladu sa navedenim kriterijumima (poglavlje 3.2.2). Osnovni i finalni modeli su smatrani prihvatljivim ako je minimizacija uspešna, korak kovarijanse uspešan, ako je broj signifikantnih mesta bio veći od 3 i da gradijenti u finalnoj iteraciji budu između 10^{-3} i 10^2 . Dodatni zahtev je da 95% *CI* strukturalnih parametara ne uključuje vrednost nulte hipoteze. Adekvatnost modela je procenjena i putem standardnih dijagnostičkih grafika. Zasniva se na proceni slaganja izmerenih i predviđenih vrednosti i uniformnosti distribucije na grafiku zavisnosti *CWRES* i vremena nakon doze (Beal i sar., 1989–2011; Hooker i sar., 2007; Savic i Karlsson, 2009; Vucicevic i sar., 2009; Vučićević i sar., 2011). Za procenu modela su korišćene metode interne validacije prema uputstvu datom u poglavlju 3.2.3. Procena stabilnosti populacionog farmakokinetičkog modela je izvršena koristeći *bootstrap* tehniku, pri čemu je zadato kreiranje 1000 *bootstrap* pseudouzoraka. Vrednosti dobijene (parametri, *SE*, *CI* itd.) od pseudouzoraka su poređene sa onim dobijenim iz originalnih

podataka (Parke i sar., 1999; Takama i sar., 2007). Pored toga, za validaciju modela je korišćena i *VPC* tehnika, korigovana za predviđanje i varijabilnost (*pvcVPC*). Pri tome je generisano 1000 simulacija, s obzirom da je za većinu ciljeva ovaj broj dovoljan (Byon i sar., 2013; Keizer i sar., 2013). Grafički su predstavljani, kako je uobičajeno, percentili merenih podataka (medijana, 5. i 95. percentili) i 95% *CI* odgovarajućih simuliranih (predviđenih) podataka, naspram nezavisne varijable (vreme nakon doze) (Keizer i sar., 2013). Korišćeno je binovanje radi grupisanja podataka u različite vremenske intervale. Dodatno, model je procenjen metodom *NPC*, pri čemu je generisano 1000 simulacija (Karlsson i Savic, 2007; Locatelli i sar., 2010; *VPC and NPC user guide*, 2015). Korišćene su koncentracije *TPM* dobijene pre primene jutarnje doze jer se ovi podaci mogu predvideti iz populacionog model *TPM* za *CL/F*. *CI* (95%) su izračunati za donje i gornje granice 0% (medijana), 20%, 40%, 50%, 60%, 80%, 90%, i 95% intervala predikcije.

5.4.2 Procena faktora koji doprinose bezbednosti terapije

Statistička analiza podataka je obavljena primenom programa *SPSS*[®] (verzija 17.0, Chicago, IL, SAD) i *Microsoft*[®] *Office Excel* 2003 (*Microsoft Corporation*, Redmond, WA, SAD). Pacijenti su bili podeljeni u 2 grupe (A i B) u zavisnosti od prosečnog trajanja terapije *TPM*. Studentov *t* test je primenjen radi procene razlike između ove 2 grupe. Dodatno je urađena multipla regresiona analiza radi procene uticaja doze, dužine terapije i godina pacijenta na nivo bikarbonata i kalijuma. Pored toga, linearnom regresionom analizom je ispitivano postojanje povezanosti između nivoa *TPM* (*C_{trough}*) i navedenih elektrolita. Pri tome je kao kriterijum koji ukazuje na značajnost faktora korišćen $p < 0.05$. Prethodno je procenjena adekvatnost podataka za primenu odgovarajuće statističke analize.

6 REZULTATI ISTRAŽIVANJA

U okviru ovog poglavlja su predstavljeni rezultati populacione farmakokinetičke analize *TPM*. Rezultati istraživanja su prikazani i u odgovarajućoj publikaciji (Jovanovic i sar., 2013). Takođe, prikazan je bezbednosni profil *TPM* sa aspekta ispitivanja uticaja različitih faktora na nivoe bikarbonata i kalijuma kod pacijenata sa epilepsijom (Jovanovic i sar., 2014).

6.1 POPULACIONO FARMAKOKINETIČKO MODELOVANJE PODATAKA TOPIRAMATA

Za populacionu farmakokinetičku analizu su korišćeni podaci od 78 pacijenata lečenih na Klinici za neurologiju, Klinički centar Srbije, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet. U okviru sprovođenja studije su regrutovani pacijenti koji su zadovoljili postavljene kriterijume, i imali su podatak/tke (1-2) o koncentraciji leka. Demografske karakteristike pacijenata i biohemijski parametri su sumirani u tabeli 6.1-1. Od ukupnog broja pacijenata uključenih u ovu analizu njih 52.56% je bilo muškog, dok je 47.44% bilo ženskog pola. Pozitivan pušački status je zapisan kod 23.08% pacijenata.

Tabela 6.1-1 Demografske karakteristike i biohemijski parametri pacijenata

Karakteristika		Broj / srednja vrednost \pm <i>Sd</i>
Pol	Muški	41
	Ženski	37
Starost (godine)		37.62 \pm 10.76
Telesna masa (kg)		75.19 \pm 15.59
Visina (cm)		172.4 \pm 10.5
Serumski kreatinin (μ mol/l)		79.24 \pm 14.75
Bilirubin (μ mol/l)		7.50 \pm 3.34
Ukupni proteini (g/l)		74.19 \pm 5.24
Albumin (g/l)		44.38 \pm 4.33
<i>AST</i> (U/l)		19.88 \pm 5.15
<i>ALP</i> (U/l)		76.96 \pm 22.26
Holinesteraza (U/l)		8407 \pm 2001
Pušački status (pozitivan)		18

Sd, standardna devijacija; *AST*, aspartat aminotransferaza; *ALP*, alkalna fosfataza.

Pacijenti su bili na monoterapiji *TPM* ili na koterapiji drugim antiepilepticima ili psihoaktivnim lekovima (Tabela 6.1-2). Pacijenti na kombinovanoj terapiji navedenim lekovima su uključeni u studiju da bi se ispitaio njihov uticaj na eliminaciju *TPM*. Za ostale lekove koje su pacijenti koristili smatra se da nemaju značajan uticaj na farmakokinetiku *TPM*, kao što je bila povremena ili hronična upotreba paracetamola, sertralina, venlafaksina, loratadina, itd (Bialer i sar., 2004; Drug Interaction Checker; Johannessen Landmark i Patsalos, 2010; Patsalos i Bourgeois, 2010). Za populacionu analizu je bilo dostupno ukupno 118 izmerenih koncentracija *TPM* (Tabela 6.1-2). Ukupno 70 (59.32%) koncentracija je dobijeno iz uzorka neposredno pre primene jutarnje doze, dok je preostalih 48 (40.68%) dobijeno nakon primene jutarnje doze leka. Sve izmerene koncentracije *TPM* su bile u opsegu 1.10 - 20.83 mg/l.

Tabela 6.1-2 Karakteristike terapije pacijenata

Karakteristika		Broj / srednja vrednost \pm <i>Sd</i>
<i>TPM</i> terapija		
Doza <i>TPM</i> (mg/dan)		318.9 \pm 175.1
Ravnotežna koncentracija (mg/l)	pre jutarnje doze	70 / 6.47 \pm 4.04
	do 6 h nakon doze	48 / 9.43 \pm 4.64
Koterapija		
Karbamazepin (mg/dan)		20 / 1000 \pm 401
Valproinska kiselina (mg/dan)		34 / 1081 \pm 495
Lamotrigin (mg/dan)		50 / 389.5 \pm 126.4
Levetiracetam (mg/dan)		31 / 2903 \pm 860
Pregabalin		2
Fenobarbiton		1
Benzodiazepini*		14
Risperidon		6

TPM, topiramate; *Sd*, standardna devijacija; *benzodiazepini (bromazepam, klobazam, klonazepam, diazepam, lorazepam).

Podaci su pripremljeni i implementirani u fajl (prilog 2) koji je odgovarajući za populacionu farmakokinetičku analizu prema uputstvu datom u poglavlju 5.4.1. Pri tome kovarijate koje nisu prikazane su unete na isti način. Vrednosti kovarijata koje su nedostajale kod nekih pacijenata su zamenjene vrednostima medijana: serumski kreatinin (7), bilirubin (7), ukupni proteini (6), albumin (7), *AST* (5), *ALP* (4) i holinesteraza (6). Nije bilo koncentracija leka koje su ispod donjeg limita određivanja bioanalitičke metode

(*lower limit of quantification, LLOQ*). Građenje populacionog modela *TPM* se zasnivalo na razvoju osnovnog modela, ispitivanju uticaja kovarijata i dobijanju finalnog modela, kao i proceni i validaciji modela, što je opisano u metodologiji (poglavlje 5.4.1) i uvodu (poglavlje 3.2).

6.1.1 Građenje strukturalnog i statističkog modela

Prvi korak podrazumeva razvoj strukturalnog modela koji opisuje opšte farmakokinetičke karakteristike leka. Za opisivanje farmakokinetike *TPM* je korišćen jednodimenzionalni model sa resorpcijom i eliminacijom prvog reda (*ADVAN2/TRANS2 PREDPP* subrutina). Nakon dobijanja adekvatnog strukturalnog modela, pristupa se građenju statističkog modela tj. razrađuju se modeli za interindividualnu i rezidualnu varijabilnost. Za osnovni model kreiran je odgovarajući *NM-TRAN* kontrolni fajl sa komandama za analizu prema uputstvu datom u poglavlju 5.4.1 (prilog 3).

Da bi se došlo do modela koji najbolje opisuje rezidualnu varijabilnost, ispitani su: aditivni (jednačina 3.2-5), proporcionalni (jednačina 3.2-6) i kombinovani (jednačina 3.2-7) modeli. Karakteristike ovih modela su prikazane u tabelama 6.1-3, 6.1-4 i 6.1-5, pri čemu je za interindividualnu varijabilnost korišćen eksponencijalni model dat izrazom 3.2-3 i *FOCE-I* metoda procene. Svi modeli su imali uspešnu minimizaciju i korak kovarijanse. Pored toga nisu se javljali problemi sa graničnim vrednostima i nula gradijentom. Takođe, treba imati u vidu da je rezidualna greška kodirana tako da bude lakša interpretacija rezultata (prilog 3). Vrednost σ^2 je fiksirana na 1, što je kodirano u *§SIGMA* bloku i uvedena su dva nova parametra (*Wa, Wp*) koja se odnose na aditivni, odnosno proporcionalni deo rezidualne varijabilnosti.

Tabela 6.1-3 Karakteristike aditivnog modela rezidualne greške

Karakteristike	Vrednosti
<i>OFV</i>	283.122
Broj signifikantnih mesta	3.8
<i>Wa</i>	1.26
95% <i>CI</i>	0.790 - 1.73
θ_{CL}	1.66
95% <i>CI</i>	1.54 - 1.78
θ_V	0.537
95% <i>CI</i>	0.402 - 0.672
$\omega_{CL} - CV_{CL}$ (%)	24.4
95% <i>CI</i>	17.6 - 29.7

OFV, objektivna vrednost funkcije; *Wa*, aditivna greška (mg/l); *CI*, interval pouzdanosti; θ_{CL} , koeficijent za *CL/F* (l/h); θ_V , koeficijent za *V/F* (l/kg); ω_{CL} , interindividualna varijabilnost za *CL/F* prikazana kao koeficijent varijacije - *CV_{CL}* (%).

Tabela 6.1-4 Karakteristike proporcionalnog modela rezidualne greške

Karakteristike	Vrednosti
<i>OFV</i>	258.355
Broj signifikantnih mesta	3.6
<i>Wp</i>	0.130
95% <i>CI</i>	0.083 - 0.177
θ_{CL}	1.70
95% <i>CI</i>	1.58 - 1.82
θ_V	0.564
95% <i>CI</i>	0.469 - 0.659
$\omega_{CL} - CV_{CL}$ (%)	28.9
95% <i>CI</i>	23.8 - 33.1

OFV, objektivna vrednost funkcije; *Wp*, proporcionalna greška; *CI*, interval pouzdanosti; θ_{CL} , koeficijent za *CL/F* (l/h); θ_V , koeficijent za *V/F* (l/kg); ω_{CL} , interindividualna varijabilnost za *CL/F* prikazana kao koeficijent varijacije - *CV_{CL}* (%).

Tabela 6.1-5 Karakteristike kombinovanog modela rezidualne greške

Karakteristike	Vrednosti
<i>OFV</i>	258.355
Broj signifikantnih mesta	3.2
<i>Wa</i>	$7.91 \cdot 10^{-05}$
95% <i>CI</i>	-
<i>Wp</i>	0.130
95% <i>CI</i>	0.083 - 0.177
θ_{CL}	1.70
95% <i>CI</i>	1.58 - 1.82
θ_V	0.564
95% <i>CI</i>	0.469 - 0.659
$\omega_{CL} - CV_{CL}$ (%)	28.9
95% <i>CI</i>	23.8 - 33.1

OFV, objektivna vrednost funkcije; *Wa*, aditivna greška (mg/l); *Wp*, proporcionalna greška; *CI*, interval pouzdanosti; θ_{CL} , koeficijent za *CL/F* (l/h); θ_V , koeficijent za *V/F* (l/kg); ω_{CL} , interindividualna varijabilnost za *CL/F* prikazana kao koeficijent varijacije - *CV_{CL}* (%).

Najveća razlika između ova tri modela se primećuje u vrednosti *OFV*, koja je najviša kada se koristi aditivna greška. Pored navedenog u tabelama, procenat *RSE* za *V/F* je bio nešto povoljniji kod proporcionalnog (8.6%) u odnosu na aditivni model (12.9%). Nije zabeležena velika razlika u vrednosti interindividualne varijabilnosti, iako aditivni model ima nešto nižu vrednost. Odabran je proporcionalni model za opisivanje koncentracije *TPM*, gde se greška prikazuje kao frakcija predviđene vrednosti.

Nakon razvoja modela za rezidualnu grešku, ispitivani su različiti modeli za interindividualnu varijabilnost. Vrednost k_{res} je fiksirana na 2 h^{-1} , kao što je objašnjeno u metodologiji (poglavlje 5.4.1), zbog nedovoljno podataka iz te faze. Iz istog razloga nije ispitivana ni interindividualna varijabilnost u resorpciji. Pored toga, zbog oskudnih podataka, procena interindividualne varijabilnosti *V/F* je rezultirala u velikom ϵ -skupljanju pa je posledično fiksirana na 0. Ipak, uticaj telesne mase je inkorporiran još u osnovnom modelu, što se može videti u prilogu 3.

Za opisivanje interindividualne varijabilnosti u *CL/F*, ispitani su aditivni (jednačina 3.2-1), proporcionalni (jednačina 3.2-2) i eksponencijalni modeli (jednačina 3.2-3). Pri tome je korišćen proporcionalni model za opisivanje rezidualne varijabilnosti. U tabelama 6.1-6 i 6.1-7 su prikazane karakteristike modela pri korišćenju aditivnog i

proporcionalnog modela za interindividualnu varijabilnost CL/F . Eksponencijalni model za interindividualnu varijabilnost sa proporcionalnim modelom greške je već prikazan u tabeli 6.1-4. Svi modeli su imali uspešnu minimizaciju i korak kovarijanse. Pored toga, nisu se javljali problemi sa graničnim vrednostima i nula gradijentom.

Tabela 6.1-6 Aditivni model za interindividualnu varijabilnost

Karakteristike	Vrednosti
OFV	268.448
Broj signifikantnih mesta	3.9
Wp	0.138
95% CI	0.082 - 0.194
θ_{CL}	1.76
95% CI	1.63 - 1.89
θ_V	0.562
95% CI	0.464 - 0.660
$\omega_{CL} - CV_{CL}$ (%)	50.1
95% CI	36.4 - 60.8

OFV , objektivna vrednost funkcije; Wp , proporcionalna greška; CI , interval pouzdanosti; θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_V , koeficijent za V/F (l/kg); ω_{CL} , interindividualna varijabilnost za CL/F prikazana kao koeficijent varijacije - CV_{CL} (%).

Tabela 6.1-7 Proporcionalni model za interindividualnu varijabilnost

Karakteristike	Vrednosti
OFV	268.448
Broj signifikantnih mesta	4.3
Wp	0.138
95% CI	0.082 - 0.194
θ_{CL}	1.76
95% CI	1.63 - 1.89
θ_V	0.562
95% CI	0.464 - 0.660
$\omega_{CL} - CV_{CL}$ (%)	28.5
95% CI	22.2 - 33.6

OFV , objektivna vrednost funkcije; Wp , proporcionalna greška; CI , interval pouzdanosti; θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_V , koeficijent za V/F (l/kg); ω_{CL} , interindividualna varijabilnost za CL/F prikazana kao koeficijent varijacije - CV_{CL} (%).

Kao što se može videti u tabelama vrednost OFV je najniža za eksponencijalni model. Interindividualna varijabilnost je slična kod eksponencijalnog i proporcionalnog modela, dok je znatno viša za aditivni model. Takođe, rezidualna varijabilnost je najniža za eksponencijalni model. Uzimajući u obzir sve prikazane karakteristike i činjenicu da je pogodan za analizu farmakokinetičkih podataka, eksponencijalni model je odabran za dalju analizu, što je napisano u okviru SPK bloka (prilog 3).

Prema tome, odabrani model je podrazumevao ekponencijalnu interindividualnu varijabilnost i proporcionalni model za rezidualnu varijabilnost. OFV je iznosila 258.355 što se može videti u tabeli 6.1-4. Sumarno su i u tabeli 6.1-8 prikazani parametri, SE i 95% CI za razvijeni osnovni model.

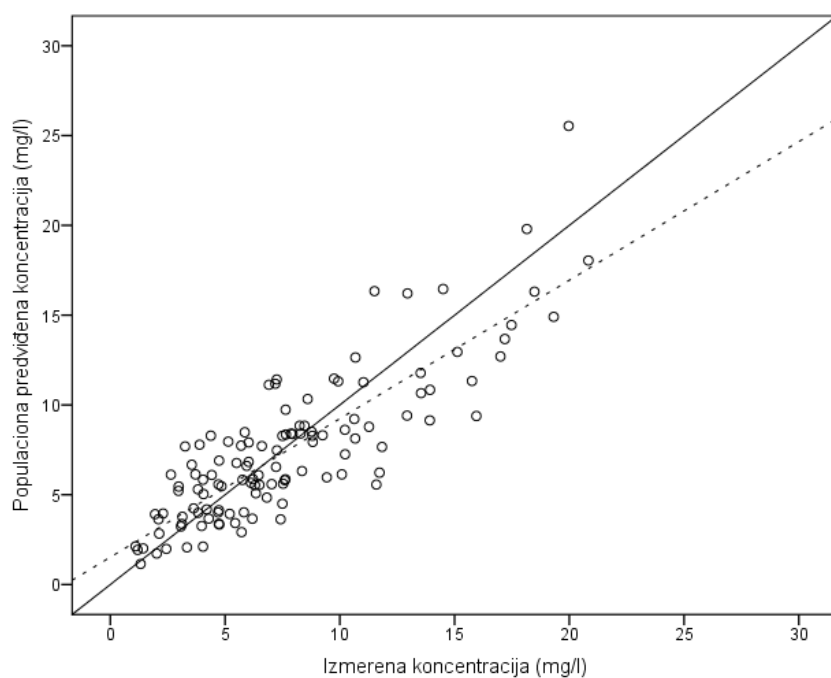
Tabela 6.1-8 Vrednosti parametara osnovnog modela

Parametar	Procenjena vrednost	Standardna greška	95% CI
θ_{kres}	2 FIX	-	-
θ_{CL}	1.70	0.0598	1.58 - 1.82
ω_{CL}^2	0.0833	0.0135	0.0567 - 0.110
$\omega_{CL} - CV_{CL}$ (%)	28.9	-	23.8 - 33.1
θ_V	0.564	0.0487	0.469 - 0.659
Wp	0.130	0.0242	0.083 - 0.177

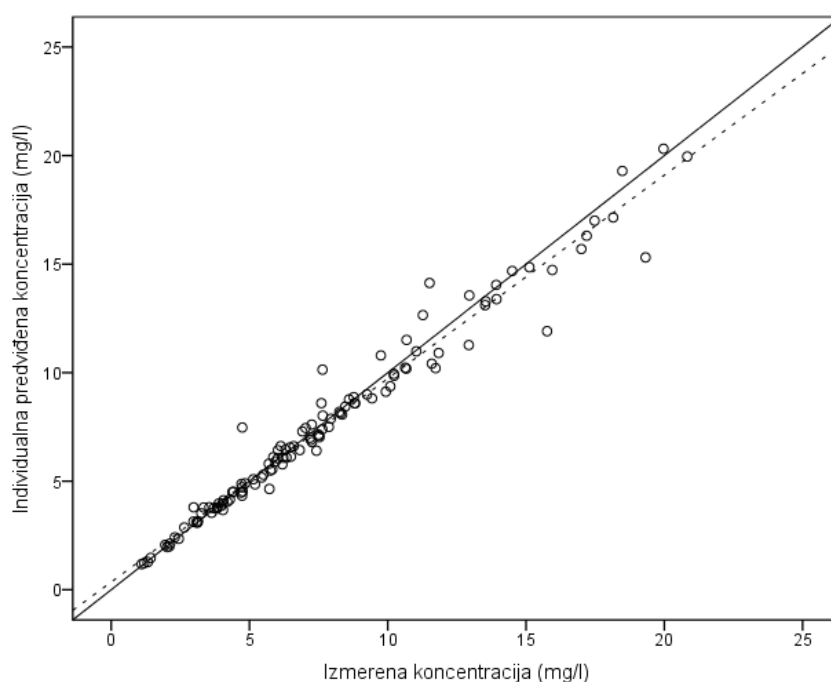
θ_{kres} , koeficijent za k_{res} (1/h); θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); ω_{CL}^2 interindividualna varijabilnost za CL/F - varijansa; ω_{CL} , interindividualna varijabilnost za CL/F prikazana kao koeficijent varijacije - CV_{CL} (%); θ_V , koeficijent za V/F (l/kg); Wp , proporcionalna greška; CI , interval pouzdanosti.

Vrednost CL/F je procenjena na 1.70 (1.58 - 1.82) l/h, dok V/F iznosi 0.564 (0.469 - 0.659) l/kg. Dodatno, interindividualna varijabilnost u CL/F je 28.9%, dok proporcionalna greška iznosi 0.130. Gradijent za svaki od procenjenih parametara je bio u prihvatljivim granicama i različit od 0.

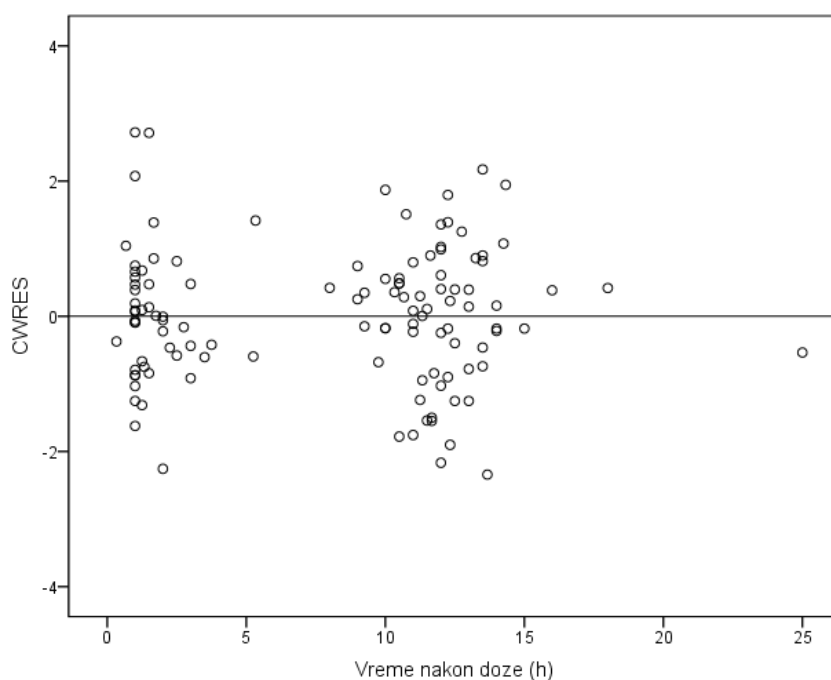
Zavisnost $PRED$ i $IPRED$ od izmerene vrednosti predstavljena je na graficima 6.1-1 i 6.1-2. Pored toga, prikazana je $CWRES$ u zavisnosti od vremena nakon doze na slici 6.1-3.



Slika 6.1-1 Zavisnost populacionih predviđenih koncentracija i izmerenih koncentracija topiramata za osnovni model. Linija identiteta (puna), regresiona (isprekidana) linija.



Slika 6.1-2 Zavisnost individualnih predviđenih koncentracija i izmerenih koncentracija topiramata za osnovni model. Linija identiteta (puna), regresiona (isprekidana) linija.



Slika 6.1-3 Zavisnost kondicionalnih ponderisanih reziduala (*CWRES*) i vremena nakon doze topiramata. Prikazana je linija identiteta ($y=0$).

Procena osnovnog modela je vršena *bootstrap* tehnikom, pri čemu je slučajnim uzorkovanjem sa ponavljanjem napravljeno 1000 novih setova (uzoraka) podataka. *Bootstrap* analizom su procenjene vrednosti slične onima koje su dobijene na originalnim podacima (Tabela 6.1-9).

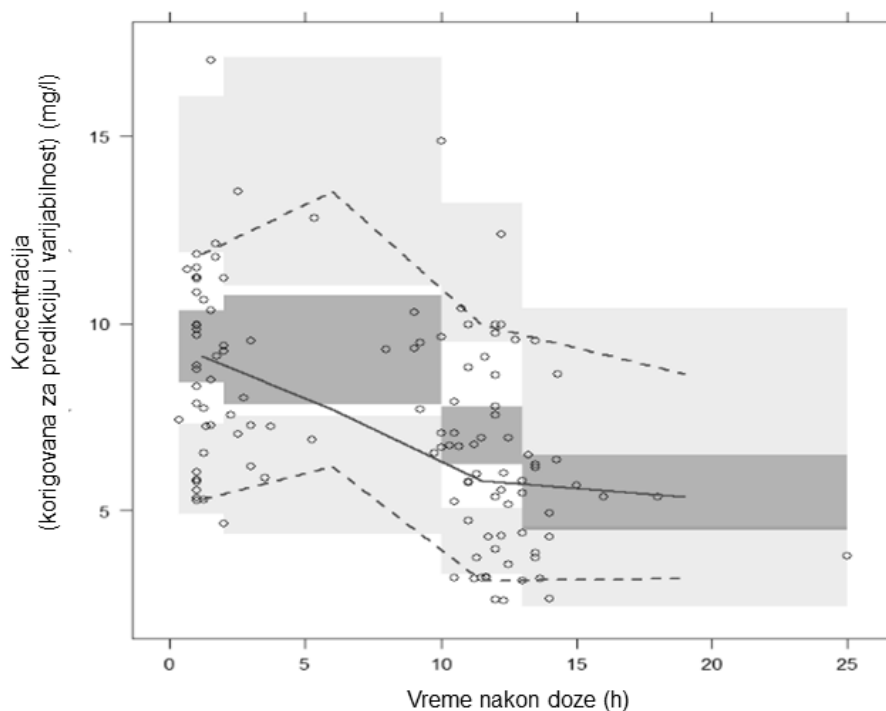
Tabela 6.1-9 Vrednosti parametara osnovnog modela dobijenih *bootstrap* analizom

Parametar	Srednja vrednost	95% <i>CI</i> *
θ_{CL}	1.70	1.59 - 1.81
$\omega_{CL} - CV_{CL}$ (%)	28.8	23.9 - 33.1
θ_V	0.567	0.470 - 0.658
W_p	0.126	0.080 - 0.180
Parametar	Medijana	2.5 - 97.5 percentil
θ_{CL}	1.70	1.59 - 1.82
$\omega_{CL} - CV_{CL}$ (%)	28.8	23.9 - 33.3
θ_V	0.567	0.471 - 0.657
W_p	0.127	0.078 - 0.175

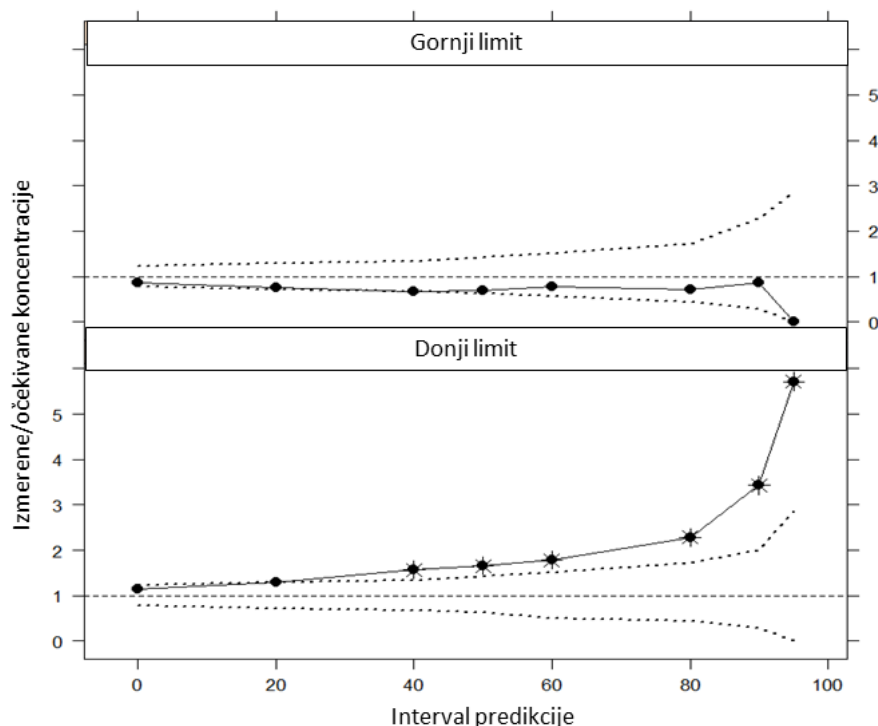
θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); ω_{CL} , interindividualna varijabilnost za CL/F prikazana kao koeficijent varijacije - CV_{CL} (%); θ_V , koeficijent za V/F (l/kg); W_p , proporcionalna greška; *CI*, interval pouzdanosti;

* Dobijen preko procenjene vrednosti u finalnom modelu.

Pored navedenih korišćene su i simulacione metode za procenu modela, kao *pvcVPC* (Slika 6.1-4) i *NPC* (Slika 6.1-5). Na slici 6.1-4 su prikazane izmerene koncentracije *TPM* (korigovane za predikciju i varijabilnost) u zavisnosti od vremena nakon poslednje doze, pri čemu se puna linija odnosi na medijanu, a isprekidane linije na 5. i 95. percentile izmerenih podataka. Izabran je 90% interval predikcije i osenčeni deo predstavlja 95% *CI* odgovarajućih percentila baziranih na simulacijama. Na osnovu poređenja može se videti da linije koje se odnose na izmerene koncentracije uglavnom upadaju u osenčene delove koji se odnose na simulirane podatke. Sa druge strane, za izradu *NPC* grafika korišćene su samo koncentracije dobijene neposredno pre primene jutarnje doze. U tu svrhu je simulirano 1000 uzoraka, kao i za *VPC*. Mogu se uočiti odstupanja od 95% *CI* koja se odnose na donji limit različitih intervala predikcije (40, 50, 60, 80, 90 i 95%).



Slika 6.1-4 Vizuelna prediktivna procena (korigovana za predikciju i varijabilnost) za osnovni model; izmerena koncentracija topiramata (korigovana za predikciju i varijabilnost) vs vreme nakon doze. Puna i isprekidane linije predstavljaju medijanu, 5. i 95. percentil izmerenih podataka sa osenčenim 95% *CI* za odgovarajuće intervale predikcije bazirane na simulacijama.



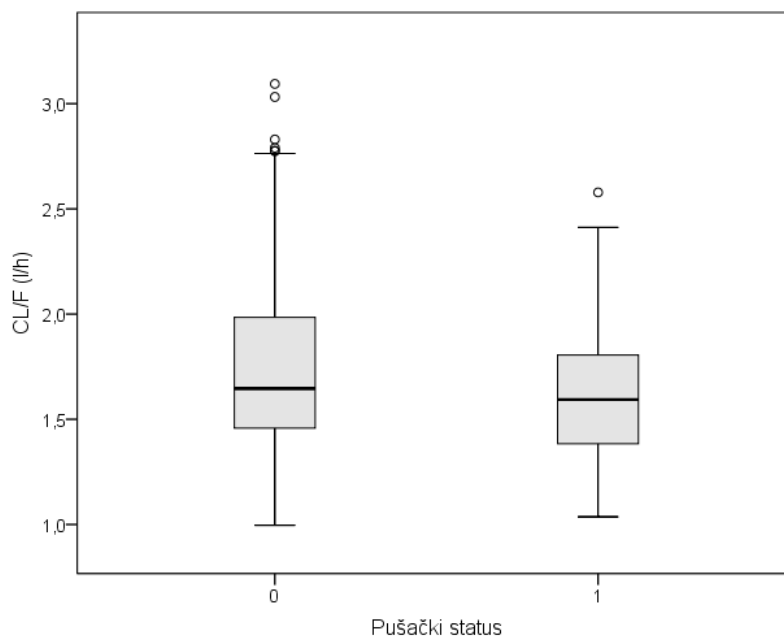
Slika 6.1-5 Numerička prediktivna procena osnovnog modela topiramata. Krugovi predstavljaju donje i gornje granice intervala predikcije (%) dobijenih na originalnim podacima. Isprekidana linija predstavlja 95% CI donje i gornje granice intervala predikcije baziranog na simulacijama (%).

6.1.2 Procena faktora i građenje kovarijantnih modela

Za analizu kovarijata su razmatrani različiti faktori uključujući demografske karakteristike, pušački status, biohemijske parametre i karakteristike terapije koji su prikazani u tabeli 6.1-1 i 6.1-2. Polaznu tačku za ispitivanje uticaja kovarijata predstavljaju grafici zavisnosti *EBE* individualnih vrednosti *CL/F* i kovarijata. Služe kao vodič za građenje unikovarijantnih modela i pre svega ukazuju na potencijalnu funkcionalnu formu tj. model zavisnosti. Bez obzira na to, svaka ispitivana kovarijata je i statistički testirana stepenovanim građenjem kovarijantnih modela u različitim relacijama sa parametrom eliminacije. U nastavku teksta su prikazane sve ispitivane kovarijate, uključujući opisan grafički prikaz i rezultate analize.

Od demografskih karakteristika bili su dostupni podaci o godinama, telesnoj masi, visini i polu. Ipak, nije posebno ispitivan uticaj ovih faktora, jer su iskorišćeni za

preračunavanje druge kovarijate. Ispitivan je uticaj **pušačkog statusa** i na slici 6.1-6 je prikazana zavisnost individualnih vrednosti CL/F od ove kovarijate.



Slika 6.1-6 Zavisnost individualnih vrednosti oralnog klirensa (CL/F) i pušačkog statusa (1 - pušač, 0 - nije pušač)

Takođe, uticaj pušačkog statusa na CL/F TPM je ispitivan kao kategorička kovarijata, koja je u jednačini (6.1-1) označena sa TOB (1 - pušač, 0 - nije pušač):

$$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{TOB} \cdot TOB). \quad (6.1-1)$$

Pri tome θ_{TOB} opisuje frakcionu promenu u CL/F u slučaju pozitivnog pušačkog statusa. Rezultati unikovarijatnog modela su prikazani u tabeli 6.1-10.

Tabela 6.1-10 Karakteristike unikovarijatnog modela sa pušačkim statusom

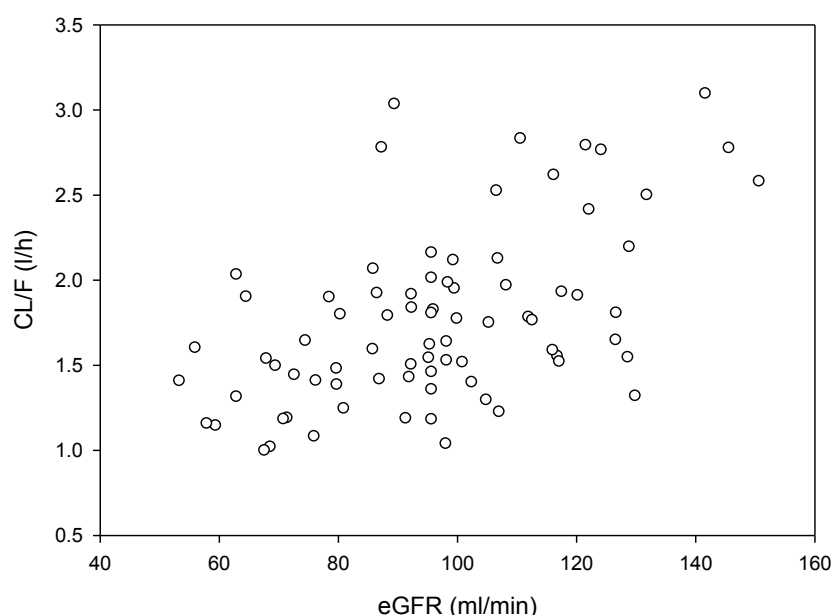
OFV	θ_{CL} 95% CI	θ_V 95% CI	θ_{TOB} 95% CI	ω_{CL^2} 95% CI	Wp 95% CI
257.733	1.72 1.58-1.86	0.563 0.467-0.659	-0.0622 -0.196-0.072	0.0824 0.0561-0.109	0.131 0.084-0.178

OFV , objektivna vrednost funkcije; θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_V , koeficijent za V/F (l/kg); θ_{TOB} , uticaj kovarijate za pušački status (TOB); ω_{CL^2} , interindividualna varijabilnost za CL/F - varijansa; Wp , proporcionalna greška; CI , interval pouzdanosti.

Broj signifikantnih mesta pri razvoju ovog modela iznosi 3.2. Kako 95% CI za parametar koji povezuju CL/F i ispitivani faktor obuhvata 0, to ukazuje da kod pojedinih

pacijenata ispitivana kovarijata nema uticaja na CL/F leka. Pre testiranja je potvrđeno da ova kovarijata ne pokazuje značajnu korelaciju ni sa jednom drugom ispitivanom varijablom ($r < 0.5$). Na osnovu dobijenih rezultata možemo zaključiti da nije došlo do statistički značajne promene u OFV i interindividualnoj varijabilnosti, prilikom uvođenja pušačkog statusa kao kategoričke kovarijate u model.

U narednom koraku je ispitivan uticaj **renalne funkcije ($eGFR$)**. Starost, pol, telesna masa i visina su, pored serumskog kreatinina, korišćeni za računanje $eGFR$, tako da nisu ispitivane kao posebne kovarijate. Na slici 6.1-7 prikazana je zavisnost individualnih vrednosti CL/F i $eGFR$, gde se uočava kontinuirani porast.



Slika 6.1-7 Zavisnost individualnih vrednosti oralnog klirensa (CL/F) i procenjene brzine glomerularne filtracije ($eGFR$)

Pre testiranja je potvrđeno da $eGFR$ ne pokazuje značajnu korelaciju ni sa jednom drugom kovarijatom koja se nezavisno ispituje ($r < 0.5$). Uticaj ovog faktora je ispitivan na različitim modelima, pri čemu je izvršeno centriranje/skaliranje na vrednost medijane, što je prikazano u tabeli 6.1-11.

Rezultati unikovarijantnih modela su prikazani u tabeli 6.1-12. Broj signifikantnih mesta pri razvoju ovih modela je iznosio između 3.2 i 3.7. Kod svih modela dolazi do statistički značajnog smanjenja OFV ($p < 0.05$). 95% CI parametra za uticaj kovarijate u

modelu 4 obuhvata 0, dok su model 2 i 4 dali nešto niže vrednosti CL/F nego što je očekivano. Rezultati u tabeli 6.1-12 ukazuju da model 1 najbolje opisuje uticaj $eGFR$ na CL/F TPM , zbog najvećeg sniženja vrednosti OFV ($258.355 - 232.012 = 26.343$) i varijabilnosti u CL/F ($28.9 - 23.8 = 5.1\%$) u odnosu na osnovni model.

Tabela 6.1-11 Jednačine unikovarijantnih modela sa $eGFR$

Model	Jednačina
1	$TVCL = \theta_{CL} \cdot \exp(\theta_{eGFR} \cdot (eGFR - 95.72))$
2	$TVCL = \theta_{CL} \cdot \exp(\theta_{eGFR} \cdot (eGFR / 95.72))$
3	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{eGFR} \cdot (eGFR - 95.72))$
4	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{eGFR} \cdot (eGFR / 95.72))$
5	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (eGFR / 95.72)^{\theta_{eGFR}}$

θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_{eGFR} , koeficijent za uticaj procenjene brzine glomerularne filtracije ($eGFR$).

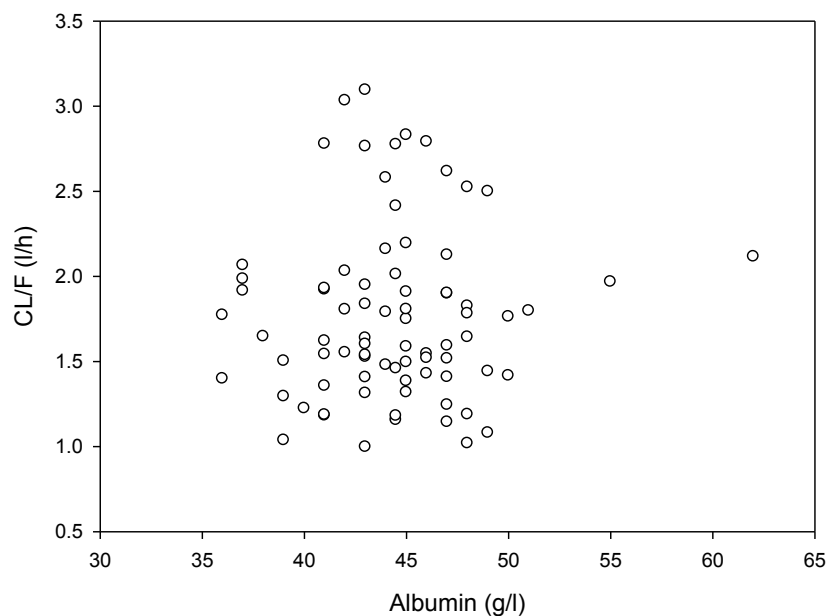
Tabela 6.1-12 Karakteristike unikovarijantnih modela sa $eGFR$

Model	OFV	θ_{CL} 95% CI	θ_V 95% CI	θ_{eGFR} 95% CI	ω_{CL^2} 95% CI	Wp 95% CI
1	232.012	1.69 1.59-1.79	0.580 0.496-0.664	0.00748 0.00495-0.0100	0.0565 0.0354-0.0777	0.131 0.083-0.179
2	232.012	0.826 0.622-1.03	0.580 0.496-0.664	0.716 0.475-0.957	0.0565 0.0354-0.0777	0.131 0.083-0.179
3	232.961	1.71 1.61-1.81	0.580 0.496-0.664	0.0072 0.00483-0.00957	0.0574 0.0367-0.0781	0.131 0.083-0.179
4	232.961	0.533 0.149-0.917	0.580 0.496-0.664	2.22 -0.132-4.57	0.0574 0.0367-0.0781	0.131 0.083-0.179
5	233.555	1.72 1.62-1.82	0.580 0.496-0.664	0.682 0.437-0.927	0.0579 0.0373-0.0785	0.131 0.083-0.179

OFV , objektivna vrednost funkcije; θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_V , koeficijent za V/F (l/kg); θ_{eGFR} , koeficijent za uticaj procenjene brzine glomerularne filtracije ($eGFR$); ω_{CL^2} , interindividualna varijabilnost za CL/F - varijansa; Wp , proporcionalna greška; CI , interval pouzdanosti.

Od biohemijskih parametara je dalje ispitivan **albumin**. Na slici 6.1-8 je prikazana relacija između CL/F i albumina. Međutim, na prikazanom grafiku se ne uočava trend. Iako grafik ne upućuje na značajan uticaj, u narednom koraku je i statistički testiran efekat razvijanjem odgovarajućih unikovarijantnih modela. Pre testiranja je potvrđeno da ova

kovarijata ne pokazuje značajnu korelaciju ni sa jednom drugom ispitivanom varijablom ($r < 0.5$).



Slika 6.1-8 Zavisnost individualnih vrednosti oralnog klirensa (CL/F) i albumina

Ispitani su linearni, eksponencijalni i stepenovani modeli prema jednačinama prikazanim u tabeli 6.1-13. Centriranje/ skaliranje je izvršeno na vrednost medijane.

Tabela 6.1-13 Jednačine unikovarijantnih modela sa albuminom

Model	Jednačina
1	$TVCL = \theta_{CL} \cdot \exp(\theta_{ALB} \cdot (ALB - 44.5)/1000)$
2	$TVCL = \theta_{CL} \cdot \exp(\theta_{ALB} \cdot (ALB / 44.5))$
3	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{ALB} \cdot (ALB - 44.5)/1000)$
4	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{ALB} \cdot (ALB / 44.5))$
5	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (ALB / 44.5)^{\theta_{ALB}}$

θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_{ALB} , uticaj kovarijate za albumin (ALB).

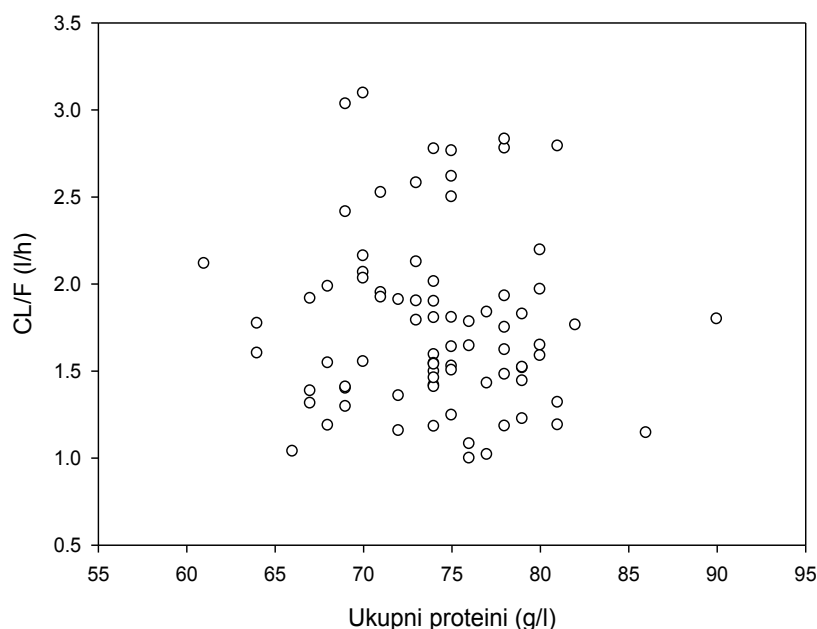
Rezultati unikovarijantnih modela sa albuminom su prikazani u tabeli 6.1-14. Broj signifikantnih mesta pri razvoju ovih modela je iznosio između 3.4 i 3.8. Iako deluje da eksponencijalni model ima najbolje performanse, 95% CI parametra koji povezuje CL/F i albumin u svim modelima obuhvata 0. Osim toga, nisu zabeležene statistički značajne promene u OFV ili interindividualnoj varijabilnosti.

Tabela 6.1-14 Karakteristike unikovarijantnih modela sa albuminom

Model	OFV	θ_{CL} 95% CI	θ_V 95% CI	θ_{ALB} 95% CI	ω_{CL}^2 95% CI	W_p 95% CI
1	258.009	1.70 1.58-1.82	0.564 0.468-0.66	4.89 -7.63-17.4	0.0829 0.056-0.110	0.130 0.083-0.177
2	258.009	1.37 0.60-2.14	0.564 0.468-0.66	0.218 -0.339-0.775	0.0829 0.056-0.110	0.130 0.083-0.177
3	258.018	1.70 1.58-1.82	0.564 0.468-0.66	4.80 -7.78-17.4	0.0829 0.056-0.110	0.130 0.083-0.177
4	258.018	1.34 0.387-2.29	0.564 0.468-0.66	0.272 -0.63-1.17	0.0829 0.0561-0.110	0.130 0.083-0.177
5	258.044	1.70 1.58-1.82	0.564 0.468-0.66	0.210 -0.372-0.792	0.0829 0.0561-0.110	0.130 0.083-0.177

OFV, objektivna vrednost funkcije; θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_V , koeficijent za V/F (l/kg); θ_{ALB} , uticaj kovarijate za albumin (ALB); ω_{CL}^2 , interindividualna varijabilnost za CL/F - varijansa; W_p , proporcionalna greška; CI, interval pouzdanosti.

Ukupni proteini su ispitivani u svim relacijama kao i druge kontinuirane kovarijate, dok je relacija sa CL/F prikazana i grafički (Slika 6.1-9).

Slika 6.1-9 Zavisnost individualnih vrednosti oralnog klirensa (CL/F) i ukupnih proteina

Ispitivani modeli su prikazani u tabeli 6.1-15, pri čemu je izvršeno centriranje/skaliranje na vrednost medijane.

Tabela 6.1-15 Unikovarijantni modeli sa ukupnim proteinima

Model	Jednačina
1	$TVCL = \theta_{CL} \cdot \exp(\theta_{PRO} \cdot (PRO - 74)/1000)$
2	$TVCL = \theta_{CL} \cdot \exp(\theta_{PRO} \cdot (PRO / 74))$
3	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{PRO} \cdot (PRO - 74)/1000)$
4	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{PRO} \cdot (PRO / 74))$
5	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (PRO / 74)^{\theta_{PRO}}$

θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_{PRO} , uticaj kovarijate za ukupne proteine (PRO).

Rezultati unikovarijantnih modela su prikazani u tabeli 6.1-16.

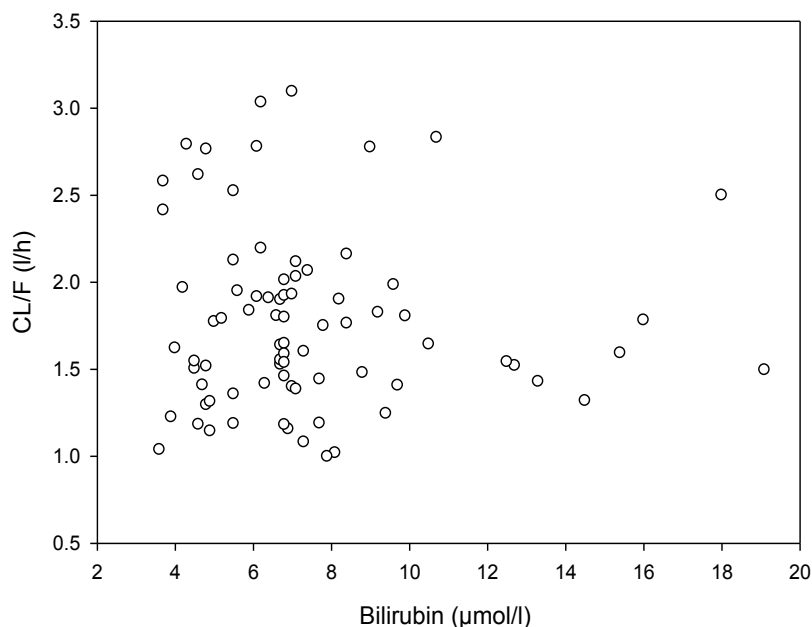
Tabela 6.1-16 Karakteristike unikovarijantnih modela sa ukupnim proteinima

Model	OFV	θ_{CL} 95% CI	θ_V 95% CI	θ_{PRO} 95% CI	ω_{CL}^2 95% CI	Wp 95% CI
1	257.862	1.70 1.58-1.82	0.565 0.469-0.661	-4.85 -17.6-7.89	0.0827 0.0562-0.109	0.130 0.083-0.177
2	257.862	2.43 0.078-4.78	0.565 0.469-0.661	-0.359 -1.32-0.601	0.0827 0.0562-0.109	0.130 0.083-0.177
3	257.851	1.70 1.58-1.82	0.565 0.469-0.661	-4.95 -17.9-8.05	0.0827 0.0562-0.109	0.131 0.084-0.178
4	257.851	2.32 0.66-3.98	0.565 0.469-0.661	-0.268 -0.785-0.249	0.0827 0.0562-0.109	0.130 0.083-0.177
5	257.895	1.70 1.58-1.82	0.565 0.469-0.661	-0.346 -1.28-0.591	0.0827 0.0562-0.109	0.130 0.083-0.177

OFV , objektivna vrednost funkcije; θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_V , koeficijent za V/F (l/kg); θ_{PRO} , uticaj kovarijate za ukupne proteine (PRO); ω_{CL}^2 , interindividualna varijabilnost za CL/F - varijansa; Wp , proporcionalna greška; CI , interval pouzdanosti.

Broj signifikantnih mesta pri razvoju ovih modela je iznosio između 3.1 i 3.9. Linearni modeli imaju najnižu vrednost OFV . Ipak, sniženje OFV u odnosu na osnovni model nije značajno, kao ni za ostale modele. Osim toga, 95% CI parametra koji opisuju efekat kovarijate u svim modelima obuhvata 0. Pre testiranja je potvrđeno da ova kovarijata ne pokazuje značajnu korelaciju ni sa jednom drugom ispitivanom varijablom ($r < 0.5$).

U sledećem koraku je ispitivan uticaj **bilirubina** na parametar eliminacije *TPM*. Zavisnost individualnih vrednosti *CL/F* i bilirubina je prikazana na slici 6.1-10.



Slika 6.1-10 Zavisnost individualnih vrednosti oralnog klirensa (*CL/F*) i bilirubina

Bilirubin je ispitivan u svim relacijama kao i druge kontinuirane kovarijate što je prikazano u tabeli 6.1-17. Pri tome je centriranje/skaliranje izvršeno na vrednost medijane. Rezultati analize razvijenih unikovarijantnih modela sa bilirubinom su prikazani u tabeli 6.1-18.

Tabela 6.1-17 Jednačine unikovarijantnih modela sa bilirubinom

Model	Jednačina
1	$TVCL = \theta_{CL} \cdot \exp(\theta_{BIL} \cdot (BIL - 6.8) / 1000)$
2	$TVCL = \theta_{CL} \cdot \exp(\theta_{BIL} \cdot (BIL / 6.8))$
3	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{BIL} \cdot (BIL - 6.8) / 1000)$
4	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{BIL} \cdot (BIL / 6.8))$
5	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (BIL / 6.8)^{\theta_{BIL}}$

θ_{CL} , koeficijent za *CL/F* (l/h); θ_{BIL} , uticaj kovarijate za bilirubin (*BIL*).

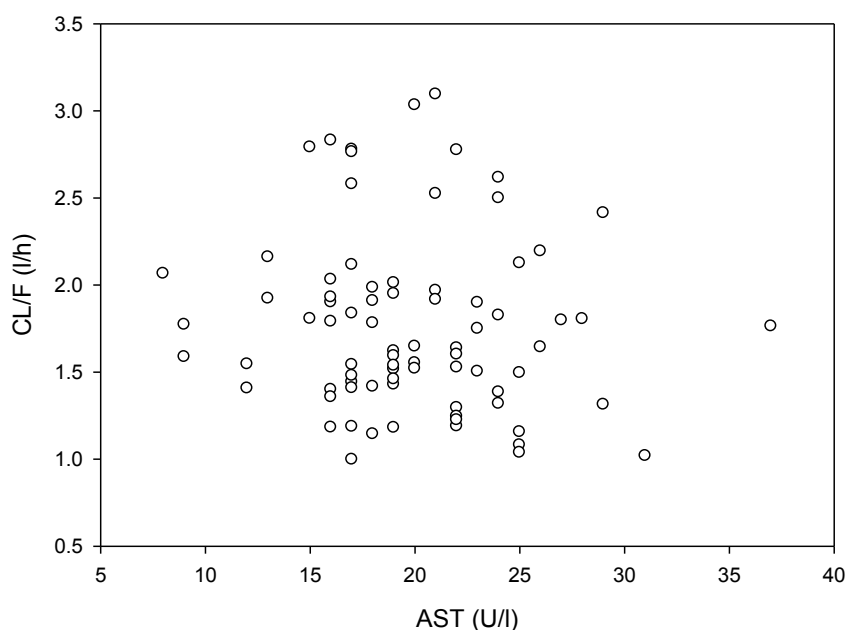
Tabela 6.1-18 Karakteristike unikovarijantnih modela sa bilirubinom

Model	<i>OFV</i>	θ_{CL} 95% <i>CI</i>	θ_V 95% <i>CI</i>	θ_{BIL} 95% <i>CI</i>	ω_{CL}^2 95% <i>CI</i>	<i>Wp</i> 95% <i>CI</i>
1	258.314	1.70 1.58-1.82	0.565 0.469-0.661	-2.20 -21.5-17.1	0.0833 0.0567-0.110	0.130 0.083-0.177
2	258.314	1.73 1.42-2.04	0.565 0.469-0.661	-0.015 -0.151-0.121	0.0833 0.0567-0.110	0.130 0.083-0.177
3	258.315	1.70 1.58-1.82	0.565 0.469-0.661	-2.14 -21.0-16.8	0.0833 0.0567-0.110	0.130 0.083-0.177
4	258.315	1.72 1.43-2.01	0.565 0.469-0.661	-0.0143 -0.138-0.11	0.0833 0.0567-0.110	0.130 0.083-0.177
5	258.276	1.70 1.58-1.82	0.565 0.47-0.66	-0.0264 -0.21-0.158	0.0832 0.0566-0.110	0.130 0.083-0.177

OFV, objektivna vrednost funkcije; θ_{CL} , koeficijent za *CL/F* (l/h); θ_V , koeficijent za *V/F* (l/kg); θ_{BIL} , uticaj kovarijate za bilirubin (*BIL*); ω_{CL}^2 , interindividualna varijabilnost za *CL/F* - varijansa; *Wp*, proporcionalna greška; *CI*, interval pouzdanosti.

Broj signifikantnih mesta pri razvoju ovih modela je iznosio između 3.3 i 4.9. Iako je najniža vrednost *OFV* kod stepenovanog modela, rezultati u ostalim modelima se zanemarljivo razlikuju. Međutim, nije zabeležena statistički značajna promena u *OFV* ili interindividualnoj varijabilnosti, u odnosu na osnovni model. Pored toga, 95% *CI* parametra koji opisuje uticaj kovarijate ubuhvata 0 u svim modelima koji su ispitivani. Pre ispitivanja je potvrđeno da ova kovarijata ne pokazuje značajnu korelaciju ni sa jednom drugom koja se nezavisno ispituje u ovoj analizi ($r < 0.5$).

U sledećem koraku je ispitivan uticaj različitih enzima jetre na farmakokinetički parametar eliminacije *TPM*. Prvo je ispitivan uticaj **enzima jetre AST** na parametar eliminacije ovog leka. Ovaj enzim ne pokazuje značajnu korelaciju ni sa jednom drugom varijablom koja se nezavisno ispituje ($r < 0.5$). Na slici 6.1-11 je prikazana zavisnost individualnih vrednosti *CL/F* i *AST*. Međutim, ne uočava se značajan trend u podacima ukazujući da ne postoji značajna zavisnost.



Slika 6.1-11 Zavisnost individualnih vrednosti oralnog klirensa (CL/F) i aspartat aminotransferaze (AST)

AST je ispitivan na različitim modelima (Tabela 6.1-19) kao kontinuirana kovarijata, pri čemu je izvršeno centriranje/skaliranje na vrednost medijane.

Tabela 6.1-19 Jednačine unikovarijatnih modela sa AST

Model	Jednačina
1	$TVCL = \theta_{CL} \cdot \exp(\theta_{AST} \cdot (AST - 19)/1000)$
2	$TVCL = \theta_{CL} \cdot \exp(\theta_{AST} \cdot (AST/19))$
3	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{AST} \cdot (AST - 19)/1000)$
4	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{AST} \cdot (AST/19))$
5	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (AST/19)^{\theta_{AST}}$

θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_{AST} , koeficijent za uticaj aspartat aminotransferaze (AST).

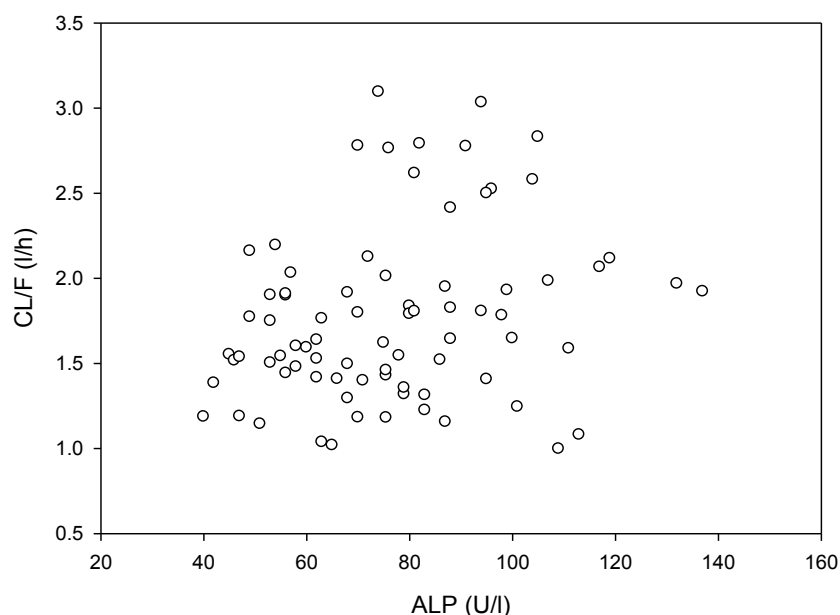
Karakteristike razvijenih modela su prikazane u tabeli 6.1-20. Broj signifikantnih mesta pri razvoju ovih modela je iznosio između 3.2 i 4.0. Iako eksponencijalni modeli imaju najnižu OFV , sniženje u odnosu na osnovni model nije statistički značajno ni u jednom modelu. Takođe, nije zabeležena ni značajna promena u interindividualnoj varijabilnosti u odnosu na osnovni model. Dodatno, 95% CI parametra koji opisuje efekat kovarijate, u svim modelima obuhvata 0.

Tabela 6.1-20 Karakteristike unikovarijantnih modela sa *AST*

Model	<i>OFV</i>	θ_{CL} 95% <i>CI</i>	θ_V 95% <i>CI</i>	θ_{AST} 95% <i>CI</i>	ω_{CL}^2 95% <i>CI</i>	<i>Wp</i> 95% <i>CI</i>
1	257.298	1.71 1.59-1.83	0.566 0.471-0.661	-7.12 -19.4-5.15	0.0822 0.0564-0.108	0.130 0.083-0.177
2	257.298	1.96 1.48-2.44	0.566 0.471-0.661	-0.135 -0.368-0.098	0.0822 0.0564-0.108	0.130 0.083-0.177
3	257.304	1.71 1.59-1.83	0.566 0.471-0.661	-6.97 -18.9-4.93	0.0822 0.0564-0.108	0.130 0.083-0.177
4	257.304	1.94 1.52-2.36	0.566 0.471-0.661	-0.117 -0.293-0.059	0.0822 0.0564-0.108	0.130 0.083-0.177
5	257.359	1.70 1.58-1.82	0.566 0.471-0.661	-0.129 -0.341-0.083	0.0822 0.0563-0.108	0.130 0.083-0.177

OFV, objektivna vrednost funkcije; θ_{CL} , koeficijent za *CL/F* (l/h); θ_V , koeficijent za *V/F* (l/kg); θ_{AST} , koeficijent za uticaj aspartat aminotransferaze (*AST*); ω_{CL}^2 , interindividualna varijabilnost za *CL/F* - varijansa; *Wp*, proporcionalna greška; *CI*, interval pouzdanosti.

Nakon testiranja *AST*, ispitan je i uticaj **enzima jetre ALP**. Na slici 6.1-12 je prikazana odgovarajuća zavisnost individualnih vrednosti *CL/F TPM* od ovog enzima. Pri tome se ne uočava značajan trend u podacima. Ipak je u narednom koraku testirano da li dolazi do statistički značajne promene pri uvođenju kovarijate u model.



Slika 6.1-12 Zavisnost individualnih vrednosti oralnog klirensa (*CL/F*) i alkalne fosfataze (*ALP*)

ALP je ispitan isto kao i prethodne kontinuirane kovarijate, kreiranjem odgovarajućih unikovarijantnih modela (Tabela 6.1-21). Pri tome je izvršeno centriranje/skaliranje na vrednost medijane. Karakteristike unikovarijantnih modela su prikazane u tabeli 6.1-22.

Tabela 6.1-21 Jednačine unikovarijantnih modela sa *ALP*

Model	Jednačina
1	$TVCL = \theta_{CL} \cdot \exp(\theta_{ALP} \cdot (ALP - 75.5)/1000)$
2	$TVCL = \theta_{CL} \cdot \exp(\theta_{ALP} \cdot (ALP/75.5))$
3	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{ALP} \cdot (ALP - 75.5)/1000)$
4	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{ALP} \cdot (ALP/75.5))$
5	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (ALP/75.5)^{\theta_{ALP}}$

θ_{CL} , koeficijent za *CL/F* (l/h); θ_{ALP} , koeficijent za uticaj alkalne fosfataze (*ALP*).

Tabela 6.1-22 Karakteristike unikovarijantnih modela sa *ALP*

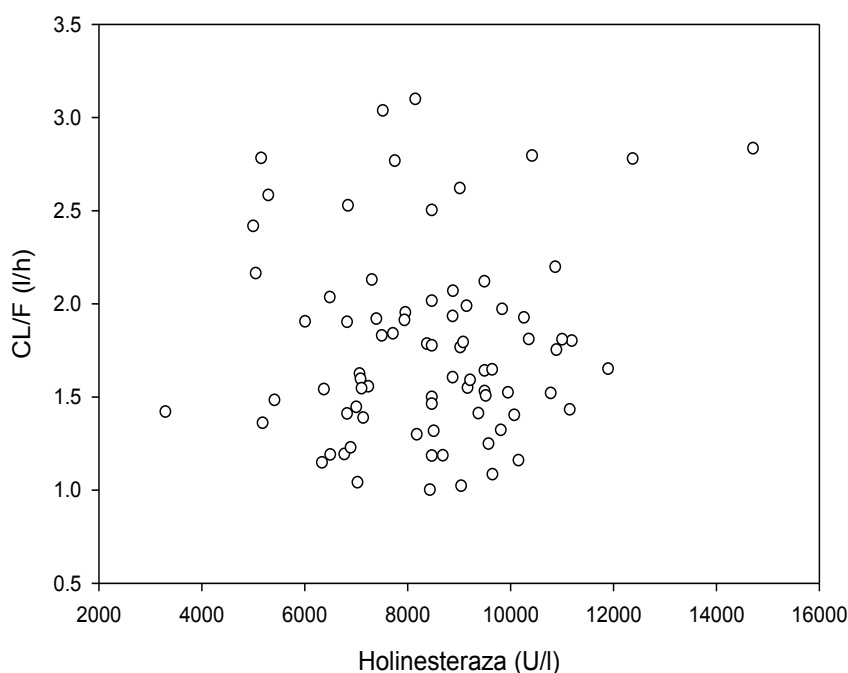
Model	<i>OFV</i>	θ_{CL} 95% <i>CI</i>	θ_V 95% <i>CI</i>	θ_{ALP} 95% <i>CI</i>	ω_{CL^2} 95% <i>CI</i>	<i>Wp</i> 95% <i>CI</i>
1	253.665	1.69 1.58-1.80	0.560 0.464-0.656	3.42 0.676-6.16	0.0779 0.0512-0.105	0.130 0.083-0.177
2	253.665	1.31 1.04-1.58	0.560 0.464-0.656	0.258 0.05-0.466	0.0778 0.0512-0.105	0.130 0.083-0.177
3	253.507	1.69 1.58-1.80	0.561 0.465-0.657	3.59 0.689-6.49	0.0777 0.0511-0.104	0.130 0.083-0.177
4	253.507	1.24 0.885-1.60	0.560 0.464-0.656	0.372 -0.038-0.782	0.0777 0.0511-0.104	0.130 0.083-0.177
5	253.181	1.71 1.59-1.83	0.561 0.465-0.657	0.274 0.068-0.48	0.0773 0.0511-0.104	0.130 0.0830-0.177

OFV, objektivna vrednost funkcije; θ_{CL} , koeficijent za *CL/F* (l/h); θ_V , koeficijent za *V/F* (l/kg); θ_{ALP} , koeficijent za uticaj alkalne fosfataze (*ALP*); ω_{CL^2} , interindividualna varijabilnost za *CL/F* - varijansa; *Wp*, proporcionalna greška; *CI*, interval pouzdanosti.

Broj signifikantnih mesta pri razvoju ovih modela je iznosio između 3.3 i 3.7. Može se videti da je redukcija *OFV* veća od 3.84 za sve ispitivane modele sa *ALP*. 95% *CI* parametra koji opisuje efekat kovarijate, u modelu 4 obuhvata 0. Rezultati ukazuju da stepenovani model najbolje opisuje uticaj *ALP* na *CL/F TPM*, zbog najveće promene *OFV* u odnosu na osnovni model (258.355 - 253.181 = 5.174) i najniže varijabilnosti.

Prethodno je potvrđeno da *ALP* ne pokazuje značajnu korelaciju ni sa jednim faktorom koji se nezavisno ispituje u unikovarijantnim modelima ($r < 0.5$).

Poslednji je testiran enzim *holinesteraza*. Zavisnost ovog faktora i parametra eliminacije *CL/F* je prikazana na slici 6.1-13.



Slika 6.1-13 Zavisnost individualnih vrednosti oralnog klirensa (*CL/F*) i holinesteraze

Zatim je ispitano nekoliko unikovarijantnih modela, gde je izvršeno centriranje/skaliranje na vrednost medijane (Tabela 6.1-23). Rezultati analize ovih modela su prikazani u tabeli 6.1-24.

Tabela 6.1-23 Jednačine unikovarijantnih modela sa holinesterazom

Model	Jednačina
1	$TVCL = \theta_{CL} \cdot \exp(\theta_{CHO} \cdot (CHO - 8485)/1000)$
2	$TVCL = \theta_{CL} \cdot \exp(\theta_{CHO} \cdot (CHO/8485))$
3	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{CHO} \cdot (CHO - 8485)/1000)$
4	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{CHO} \cdot (CHO/8485))$
5	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (CHO/8485)^{\theta_{CHO}}$

θ_{CL} , koeficijent za *CL/F* (l/h); θ_{CHO} , uticaj kovarijate za holinesterazu (*CHO*).

Tabela 6.1-24 Karakteristike unikovarijantnih modela sa holinesterazom

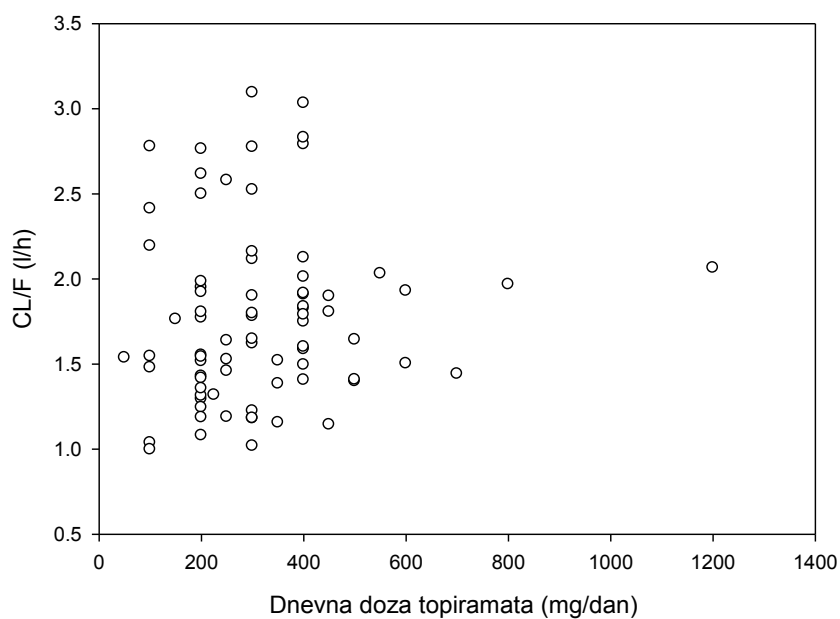
Model	<i>OFV</i>	θ_{CL} 95% <i>CI</i>	θ_V 95% <i>CI</i>	θ_{CHO} 95% <i>CI</i>	ω_{CL^2} 95% <i>CI</i>	<i>Wp</i> 95% <i>CI</i>
1	257.921	1.70 1.58-1.82	0.562 0.466-0.658	0.0119 -0.027-0.051	0.0827 0.0561-0.109	0.131 0.084-0.178
2	257.921	1.54 1.02-2.07	0.562 0.466-0.658	0.101 -0.23-0.432	0.0827 0.0561-0.109	0.131 0.084-0.178
3	257.966	1.70 1.58-1.82	0.563 0.467-0.659	0.0107 -0.024-0.046	0.0828 0.0562-0.109	0.130 0.084-0.178
4	257.966	1.55 1.03-2.07	0.563 0.467-0.659	0.0995 -0.261-0.46	0.0828 0.0562-0.109	0.130 0.083-0.177
5	258.239	1.70 1.58-1.82	0.563 0.467-0.659	0.0485 -0.246-0.342	0.0831 0.0565-0.110	0.130 0.083-0.177

OFV, objektivna vrednost funkcije; θ_{CL} , koeficijent za *CL/F* (l/h); θ_V , koeficijent za *V/F* (l/kg); θ_{CHO} , uticaj kovarijate za holinesterazu (*CHO*); ω_{CL^2} , interindividualna varijabilnost za *CL/F* - varijansa; *Wp*, proporcionalna greška; *CI*, interval pouzdanosti.

Pri razvoju modela navedenih u tabeli 6.1-24 broj signifikantnih mesta je iznosio između 3.3 i 4.6. Iako je najniža vrednost *OFV* kod eksponencijalnog modela, rezultati u ostalim modelima se zanemarljivo razlikuju. 95% *CI* parametra koji opisuje efekat kovarijate obuhvata 0 kod svih ispitanih unikovarijantnih modela. Štaviše, nije zabeležena statistički značajna promena u *OFV* ili interindividualnoj varijabilnosti u odnosu na osnovni model. Dakle, prema rezultatima razvijenih unikovarijantnih modela enzim holinesteraza nema uticaja na eliminaciju *TPM*, što se i očekivalo s obzirom na sliku 6.1-13. Naime, na navedenoj slici se ne primećuje značajna zavisnost između individualnih vrednosti *CL/F* i holinesteraze. Pre testiranja je potvrđeno da ova kovarijata ne pokazuje značajnu korelaciju ni sa jednom drugom varijablom koja se nezavisno ispituje ($r < 0.5$).

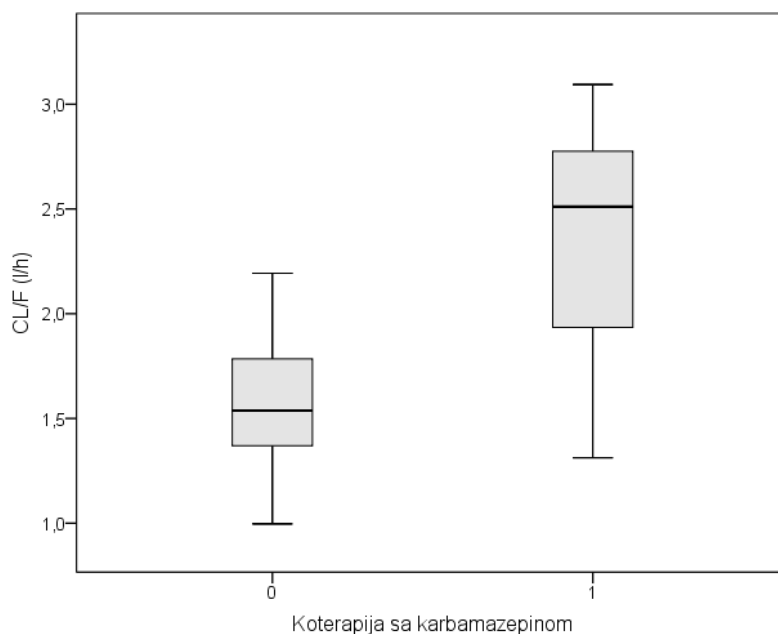
U nastavku prvog koraka u testiranju kovarijata u odnosu na osnovni model, ispitivan je uticaj karakteristika terapije i koterapije. Na slici 6.1-14 prikazana je zavisnost *CL/F* od doze *TPM*. S obzirom da se ne očekuje uticaj doze na ovaj parametar, nije ni ispitivana kao faktor farmakokinetičke varijabilnosti.

Nakon toga je testiran uticaj prisustva odgovarajuće koterapije. Prvo je testirana kao kategorička kovarijata za sve ispitivane lekove. Zatim je za određene lekove ispitivan i uticaj doze, odnosno praćena je kao kontinuirana kovarijata.

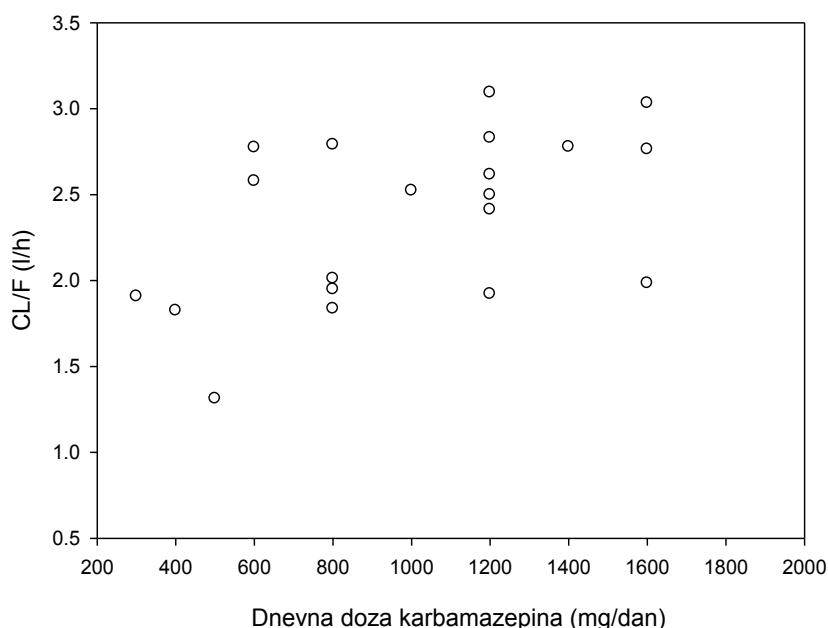


Slika 6.1-14 Zavisnost individualnih vrednosti oralnog klirensa (CL/F) i dnevne doze topiramata

Prvo je ispitivan uticaj prisustva *karbamazepina* u terapiji pacijenata na eliminaciju *TPM*, što je prikazano na slici 6.1-15, a zatim je razmatran uticaj doze ovog leka (Slika 6.1-16).



Slika 6.1-15 Zavisnost individualnih vrednosti oralnog klirensa (CL/F) i koterapije sa karbamazepinom (1 - prisutan, 0 - nije prisutan)



Slika 6.1-16 Zavisnost individualnih vrednosti oralnog klirensa (CL/F) i dnevne doze karbamazepina

Na slici 6.1-15 se jasno vidi da je CL/F veći u prisustvu koterapije sa karbamazepinom. Takođe, na narednom grafiku (Slika 6.1-16) je uočljiv kontinuiran porast parametra eliminacije TPM pri povećanju dnevne doze karbamazepina. Uticaj ovog leka je prvo ispitivan kao kategorička kovarijata, koja je u jednačini (6.1-2) obeležena sa $BCBZ$ (1 - prisutan, 0 - nije prisutan):

$$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{BCBZ} \cdot BCBZ). \quad (6.1-2)$$

Rezultati analize unikovarijatnog modela su prikazani u tabeli 6.1-25. Može se primetiti značajan pad OFV ($258.355 - 211.952 = 46.403$) u odnosu na osnovni model. Pri tome uočava se i smanjenje interindividualne varijabilnosti.

Tabela 6.1-25 Karakteristike modela sa uticajem koterapije karbamezepinom

OFV	θ_{CL} 95% CI	θ_V 95% CI	θ_{BCBZ} 95% CI	ω_{CL}^2 95% CI	Wp 95% CI
211.952	1.51 1.42-1.60	0.563 0.474-0.652	0.596 0.408-0.784	0.0409 0.0250-0.0568	0.132 0.084-0.18

θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_V , koeficijent za V/F (l/kg); θ_{BCBZ} , uticaj kovarijate za koterapiju karbamazepinom ($BCBZ$); ω_{CL}^2 , interindividualna varijabilnost za CL/F - varijansa; Wp , proporcionalna greška; CI , interval pouzdanosti.

Sa druge strane, kada se razmatra uticaj doze karbamazepina, na slici 6.1-16 se jasno uočava porast CL/F . Zbog toga je dnevna doza karbamazepina ispitana i kao kontinuirana kovarijata, prema modelima prikazanim u tabeli 6.1-26. Pri tome je izvršeno skaliranje na srednju vrednost doze karbamazepina. Rezultati analize ovih unikovarijantnih modela su predstavljeni u tabeli 6.1-27.

Tabela 6.1-26 Jednačine unikovarijantnih modela sa dozom karbamazepina

Model	Jednačina
1	$TVCL = \theta_{CL} \cdot \exp(\theta_{DCBZ} \cdot (DCBZ / 1000))$
2	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{DCBZ} \cdot (DCBZ / 1000))$
3	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{DCBZ} \cdot \log(DCBZ / 1000))$, a u slučaju da je $DCBZ=0$ onda je $TVCL = \theta_{CL}$
4	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + (DCBZ / 1000)^{\theta_{DCBZ}})$

θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_{DCBZ} , uticaj kovarijate za dozu karbamazepina ($DCBZ$).

Tabela 6.1-27 Karakteristike modela sa dozom karbamazepina

Model	OFV	θ_{CL} 95% CI	θ_V 95% CI	θ_{DCBZ} 95% CI	ω_{CL}^2 95% CI	Wp 95% CI
1	207.175	1.51 1.42-1.60	0.559 0.471-0.647	0.439 0.345-0.533	0.0380 0.0223-0.0537	0.132 0.083-0.181
2	205.782	1.51 1.42-1.60	0.560 0.472-0.648	0.599 0.44-0.758	0.0370 0.0215-0.0524	0.132 0.083-0.181
3	209.493	1.50 1.41-1.59	0.562 0.473-0.651	0.089 0.063-0.115	0.0392 0.0236-0.0548	0.133 0.084-0.182
4	218.121	1.43 1.35-1.51	0.574 0.49-0.658	0.622 0.138-1.11	0.0444 0.0261-0.0626	0.134 0.083-0.185

OFV , objektivna vrednost funkcije; θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_V , koeficijent za V/F (l/kg); θ_{DCBZ} , uticaj kovarijate za dozu karbamazepina ($DCBZ$); ω_{CL}^2 , interindividualna varijabilnost za CL/F - varijansa; Wp , proporcionalna greška; CI , interval pouzdanosti.

Broj signifikantnih mesta pri razvoju ovih modela je iznosio između 3.8 i 4.5. Najveće smanjenje OFV u odnosu na osnovni model pokazuje linearni model (258.355 - 205.782 = 52.573), kao i interindividualne varijabilnosti (28.9 - 19.2 = 9.7%). Koterapija karbamazepinom i doza karbamazepina ne pokazuju značajnu korelaciju ni sa jednim drugim ispitivanim faktorom, izuzev sa koterapijom lamotriginom i dozom lamotrigina

($r > 0.5$). Ovo je verovatno posledica činjenice da su pacijenti primali ili jedan ili drugi lek (kod oko 85% pacijenata), a vrlo retko u kombinaciji.

Radi procene da li dolazi do saturacije, ispitani su dodatno sigma minus (model 5), Emax (model 6) i sigmoidni Emax (model 7) modeli prema jednačinama datim u tabeli 6.1-28. Rezultati analize ovih modela su prikazani u tabelama 6.1-29, 6.1-30 i 6.1-31.

Tabela 6.1-28 Jednačine unikovarijantnih modela sa dozom karbamazepina

Model	Jednačina
5	$TVCL = \theta_{CL} + (\theta_7 - \theta_{CL}) \cdot (1 - \exp(\theta_{DCBZ} \cdot (DCBZ / 1000)))$
6	$TVCL = \theta_{CL} + (\theta_7 - \theta_{CL}) \cdot \frac{DCBZ / 1000}{\theta_{DCBZ50} + DCBZ / 1000}$
7	$TVCL = \theta_{CL} + (\theta_7 - \theta_{CL}) \cdot \frac{(DCBZ / 1000)^{\theta_8}}{\theta_{DCBZ50}^{\theta_8} + (DCBZ / 1000)^{\theta_8}}$

θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_{DCBZ} , uticaj kovarijate za dozu karbamazepina ($DCBZ$); θ_{DCBZ50} , $DCBZ$ kod koje je indukcija 50% od maksimalne; θ_7 , maksimalan indukovani CL/F ; θ_8 , nagib u relaciji CL/F i $DCBZ$.

Tabela 6.1-29 Karakteristike sigma minus modela sa dozom karbamazepina

<i>OFV</i>	θ_{CL} 95% <i>CI</i>	θ_V 95% <i>CI</i>	θ_{DCBZ} 95% <i>CI</i>	θ_7 95% <i>CI</i>	ω_{CL^2} 95% <i>CI</i>	<i>Wp</i> 95% <i>CI</i>
205.136	1.50 1.41-1.59	0.560 0.472-0.648	-0.643 -2.38-1.09	3.51 -0.116-7.14	0.0364 0.0212-0.0517	0.133 0.084-0.182

OFV, objektivna vrednost funkcije; θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_V , koeficijent za V/F (l/kg); θ_{DCBZ} , uticaj kovarijate za dozu karbamazepina ($DCBZ$); θ_7 , maksimalan indukovani CL/F ; ω_{CL^2} , interindividualna varijabilnost za CL/F - varijansa; *Wp*, proporcionalna greška; *CI*, interval pouzdanosti.

Tabela 6.1-30 Karakteristike Emax modela sa dozom karbamazepina

<i>OFV</i>	θ_{CL} 95% <i>CI</i>	θ_V 95% <i>CI</i>	θ_{DCBZ50} 95% <i>CI</i>	θ_7 95% <i>CI</i>	ω_{CL^2} 95% <i>CI</i>	<i>Wp</i> 95% <i>CI</i>
205.166	1.50 1.41-1.59	0.560 0.472-0.648	2.61 -6.03-11.3	4.93 -2.87-12.7	0.0364 0.0212-0.0517	0.133 0.084-0.182

OFV, objektivna vrednost funkcije; θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_V , koeficijent za V/F (l/kg); θ_{DCBZ50} , doza karbamazepina ($DCBZ$) kod koje je indukcija 50% od maksimalne; θ_7 , maksimalan indukovani CL/F ; ω_{CL^2} , interindividualna varijabilnost za CL/F - varijansa; *Wp*, proporcionalna greška; *CI*, interval pouzdanosti.

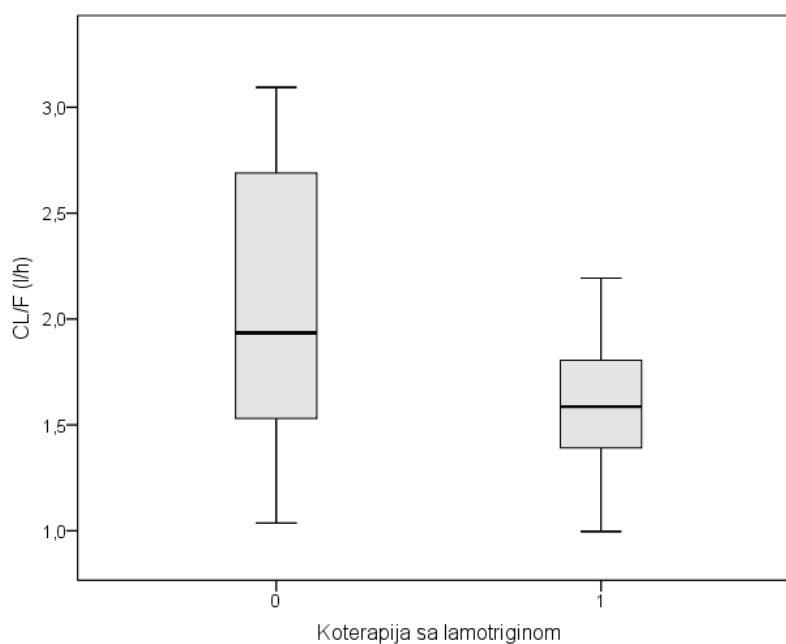
Tabela 6.1-31 Karakteristike sigmoidnog Emax modela sa dozom karbamazepina

<i>OFV</i>	θ_{CL} 95% <i>CI</i>	θ_V 95% <i>CI</i>	θ_{DCBZ50} 95% <i>CI</i>
204.922	1.50 1.41-1.59	0.559 0.47-0.648	0.689 -0.25-1.63
θ_7 95% <i>CI</i>	θ_8 95% <i>CI</i>	ω_{CL^2} 95% <i>CI</i>	<i>Wp</i> 95% <i>CI</i>
2.98 1.43-4.53	2.00 -1.18-5.18	0.0363 0.0212-0.0515	0.133 0.084-0.182

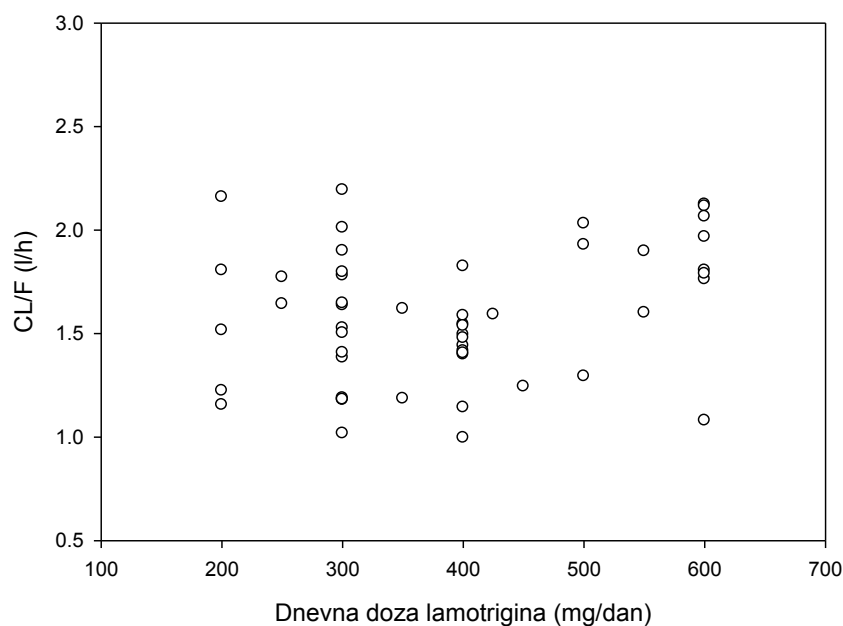
OFV, objektivna vrednost funkcije; θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_V , koeficijent za V/F (l/kg); θ_{DCBZ50} , doza karbamazepina (*DCBZ*) kod koje je indukcija 50% od maksimalne; θ_7 , maksimalan indukovani CL/F ; θ_8 , nagib u relaciji CL/F i *DCBZ*; ω_{CL^2} , interindividualna varijabilnost za CL/F - varijansa; *Wp*, proporcionalna greška; *CI*, interval pouzdanosti.

Broj signifikantnih mesta pri razvoju ovih modela je iznosio između 3.3 i 4.5. Performanse nisu bile bolje u odnosu na izabrani linearni model, koji je jednostavniji jer obuhvata manji broj parametara.

Uticaj prisustva *lamotrigina* u terapiji na CL/F *TPM* je prikazan na slici 6.1-17, dok je na slici 6.1-18 prikazan efekat doze ovog leka.



Slika 6.1-17 Zavisnost individualnih vrednosti oralnog klirensa (CL/F) i koterapije sa lamotriginom (1 - prisutan, 0 - nije prisutan)



Slika 6.1-18 Zavisnost individualnih vrednosti oralnog klirensa (CL/F) i dnevne doze lamotrigina

Efekat lamotrigina je ispitivan kao kategorička kovarijata koja je u jednačini (6.1-3) označena sa $BLTG$ (1-prisutan, 0-nije prisutan):

$$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{BLTG} \cdot BLTG) \quad (6.1-3)$$

Rezultati razvijenog unikovarijatnog modela su dati u tabeli 6.1-32.

Tabela 6.1-32 Karakteristike unikovarijatnog modela sa koterapijom lamotriginom

OFV	θ_{CL} 95% CI	θ_V 95% CI	θ_{BLTG} 95% CI	ω_{CL}^2 95% CI	Wp 95% CI
241.362	2.04 1.79-2.30	0.568 0.477-0.659	-0.245 -0.35 - -0.14	0.0646 0.0438-0.0853	0.131 0.083 - 0.179

θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_V , koeficijent za V/F (l/kg); θ_{BLTG} , uticaj kovarijate za koterapiju lamotriginom ($BLTG$); ω_{CL}^2 , interindividualna varijabilnost za CL/F - varijansa; Wp , proporcionalna greška; CI , interval pouzdanosti.

Pored toga što je ispitivan kao kategorička kovarijata, praćen je uticaj i dnevne doze ovog leka. Pri tome su razvijeni odgovarajući linearni, eksponencijalni i stepenovani model. Jednačine unikovarijatnih modela su prikazane u tabeli 6.1-33. Pri tome je doza

lamotrigina normalizovana na vrednost medijane. Rezultati analize ovih unikovarijantnih modela sa dozom lamotrigina su navedeni u tabeli 6.1-34.

Tabela 6.1-33 Jednačine unikovarijantnih modela sa dozom lamotrigina

Model	Jednačina
1	$TVCL = \theta_{CL} \cdot \exp(\theta_{DLTG} \cdot (DLTG/400))$
2	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{DLTG} \cdot (DLTG/400))$
3	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + (DLTG/400)^{\theta_{DLTG}})$

θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_{DLTG} , uticaj kovarijate za dozu lamotrigina ($DLTG$).

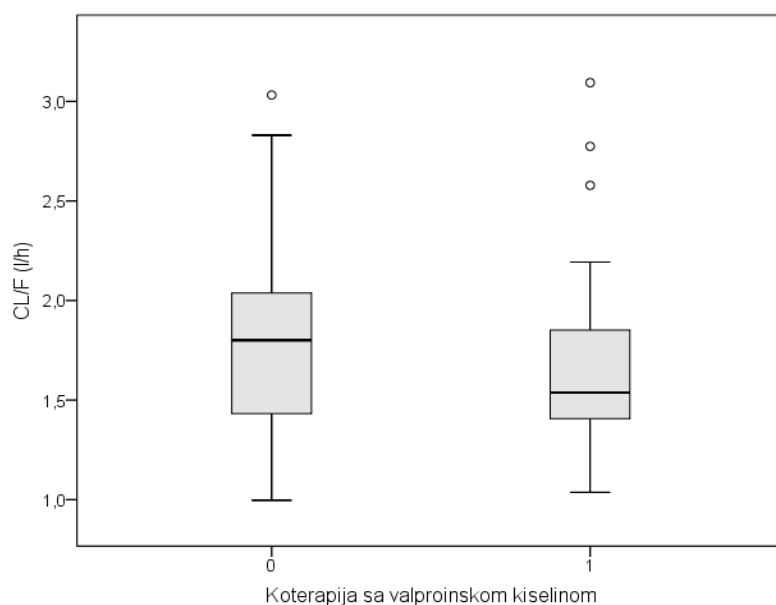
Tabela 6.1-34 Karakteristike unikovarijantnih modela sa dozom lamotrigina

Model	OFV	θ_{CL} 95% CI	θ_V 95% CI	θ_{DLTG} 95% CI	ω_{CL}^2 95% CI	Wp 95% CI
1	250.102	1.90 1.68-2.12	0.567 0.475-0.659	-0.183 -0.314 - -0.052	0.0737 0.0520-0.0953	0.131 0.083-0.179
2	250.901	1.88 1.68-2.08	0.567 0.474-0.66	-0.149 -0.244 - -0.54	0.0746 0.0527-0.0965	0.131 0.083-0.179
3	345.860	1.10 0.969-1.23	0.577 0.481-0.673	0.657 0.149-1.17	0.272 0.201-0.343	0.131 0.083-0.179

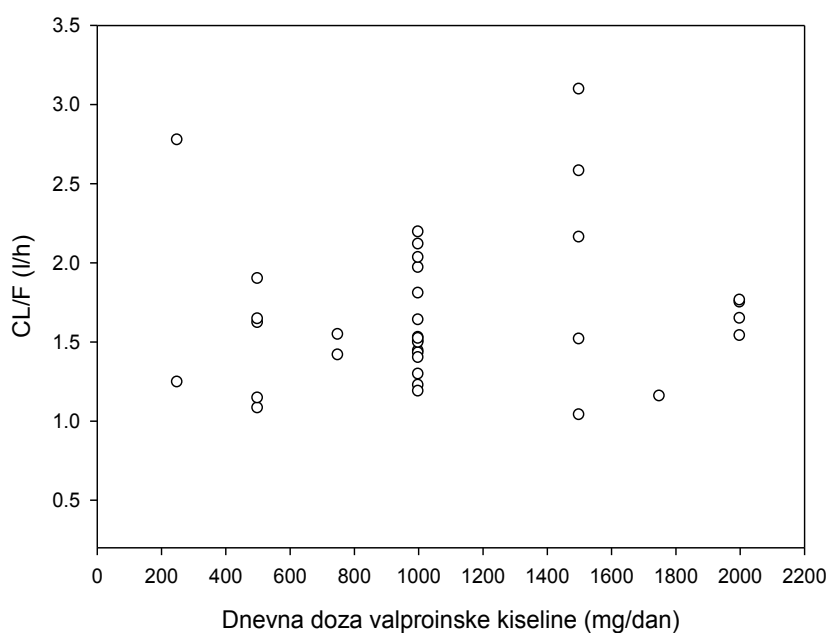
OFV , objektivna vrednost funkcije; θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_V , koeficijent za V/F (l/kg); θ_{DLTG} , uticaj kovarijate za dozu lamotrigina; ω_{CL}^2 , interindividualna varijabilnost za CL/F - varijansa; Wp , proporcionalna greška; CI , interval pouzdanosti.

Broj signifikantnih mesta pri razvoju ovih modela (Tabela 6.1-32 i 6.1-34) je iznosio između 3.2 i 3.9. Dobijeno je statistički značajno smanjenje OFV u odnosu na osnovni model kada se lamotrigin testira kao kategorička kovarijata (258.355 - 241.362 = 16.993) što je prikazano u tabeli 6.1-32. Slično se pri testiranju uticaja doze u okviru eksponencijalnog i linearnog modela, OFV značajno smanjila (za oko 7-8 jedinica), ali manje nego kada je testirana kategorička kovarijata (Tabela 6.1-34). Kod stepenovanog modela je čak došlo i do povećanja OFV i dobijen je suprotan uticaj kovarijate. Koterapija ovim antiepileptikom ne pokazuje značajnu korelaciju ni sa jednim drugim ispitivanim faktorom ($r < 0.5$), izuzev sa karbamazepinom. Imajući to u vidu, treba razmotriti mogućnost da je možda smanjenje OFV u ovom slučaju, povezano sa uticajem karbamazepina.

U nastavku je ispitivan uticaj *valproinske kiseline* na eliminaciju *TPM*. Na slici 6.1-19 je prikazana zavisnost individualnih vrednosti *CL/F TPM* od prisustva valproinske kiseline u terapiji. Zatim je na slici 6.1-20 predstavljen i uticaj doze ovog leka na parametar eliminacije *TPM*.



Slika 6.1-19 Zavisnost individualnih vrednosti oralnog klirensa (*CL/F*) i koterapije sa valproinskom kiselinom (1 - prisutan, 0 - nije prisutan)



Slika 6.1-20 Zavisnost individualnih vrednosti oralnog klirensa (*CL/F*) i dnevne doze valproinske kiseline

Valproinska kiselina je ispitivana kao kategorička kovarijata koristeći jednačinu (6.1-4), gde je označena sa $BVPA$ (1 - prisutan, 0 - nije prisutan):

$$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{BVPA} \cdot BVPA) \quad (6.1-4)$$

Pri tome se manifestuje blago, ali ne i statistički značajno smanjenje OFV ($258.355 - 255.908 = 2.447$), dok 95% CI parametra θ_{BVPA} obuhvata 0 (Tabela 6.1-35).

Tabela 6.1-35 Karakteristike unikovarijantnog modela sa valproinskom kiselinom

OFV	θ_{CL} 95% CI	θ_V 95% CI	θ_{BVPA} 95% CI	ω_{CL}^2 95% CI	Wp 95% CI
255.908	1.78 1.61-1.95	0.564 0.469-0.659	-0.102 -0.221-0.017	0.0803 0.0536-0.107	0.131 0.083-0.179

θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_V , koeficijent za V/F (l/kg); θ_{BVPA} , uticaj kovarijate za koterapiju valproinskom kiselinom ($BVPA$); ω_{CL}^2 , interindividualna varijabilnost za CL/F - varijansa; Wp , proporcionalna greška; CI , interval pouzdanosti.

Pored toga je praćen uticaj i dnevne doze ovog leka preko linearnog, eksponencijalnog i stepenovanog modela (Tabela 6.1-36). Doza valproinske kiseline je normalizovana na vrednost medijane. Rezultati analize ovih modela su prikazani u tabeli 6.1-37.

Tabela 6.1-36 Jednačine modela sa dozom valproinske kiseline

Model	Jednačina
1	$TVCL = \theta_{CL} \cdot \exp(\theta_{DVPA} \cdot (DVPA/1000))$
2	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{DVPA} \cdot (DVPA/1000))$
3	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + (DVPA/1000)^{\theta_{DVPA}})$

θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_{DVPA} , uticaj kovarijate za dozu valproinske kiseline ($DVPA$).

Broj signifikantnih mesta pri razvoju ovih modela (Tabela 6.1-35 i 6.1-37) je iznosio između 3.3 i 5.2. Ako se valproinska kiselina posmatra kao kategorička kovarijata ili kontinuirana kovarijata ne dolazi do značajnog sniženja OFV ili varijabilnosti u odnosu na osnovni model. Kod stepenovanog modela se čak povećala vrednost OFV . Takođe, 95% CI parametara koji su opisivali uticaj koterapije su obuhvatali 0 u svim modelima.

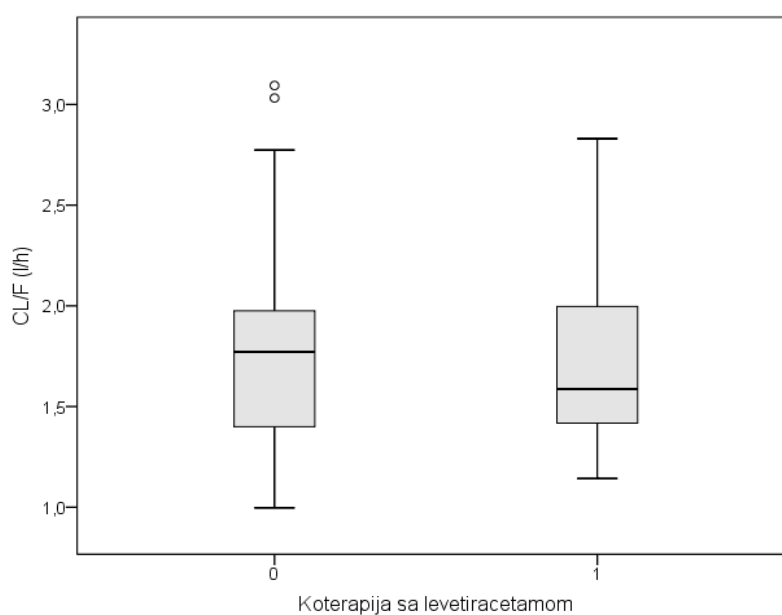
Pre testiranja je potvrđeno da koterapija sa valproinskom kiselinom ne pokazuje značajnu korelaciju ni sa jednim drugim faktorom koji se nezavisno ispituje ($r < 0.5$).

Tabela 6.1-37 Karakteristike unikovarijantnih modela sa dozom valproinske kiseline

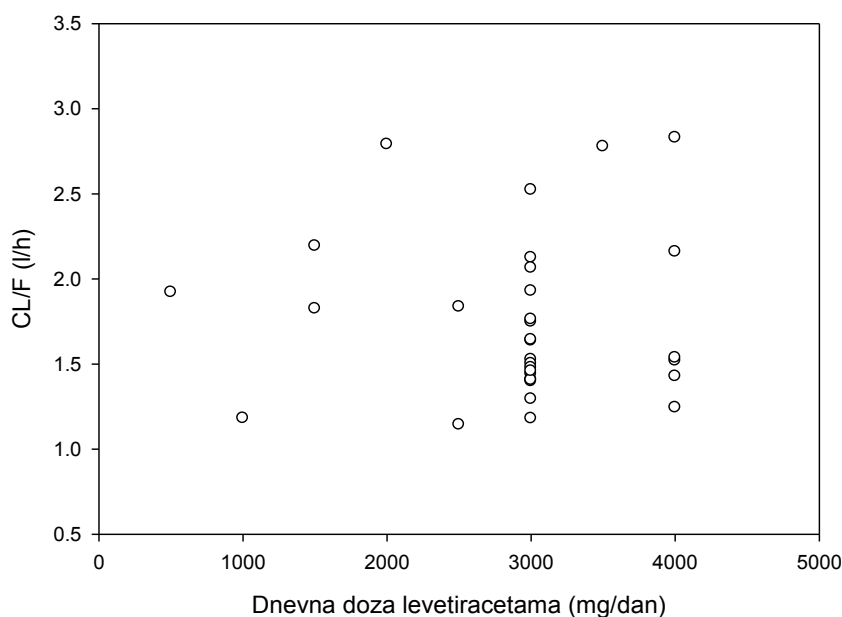
Model	OFV	θ_{CL} 95% CI	θ_V 95% CI	θ_{DVPA} 95% CI	ω_{CL}^2 95% CI	Wp 95% CI
1	257.283	1.74 1.59-1.90	0.564 0.469-0.659	-0.0568 -0.161-0.048	0.0819 0.553-0.109	0.131 0.084-0.178
2	257.320	1.74 1.59-1.89	0.564 0.469-0.659	-0.0525 -0.144-0.039	0.0820 0.0554-0.109	0.131 0.084-0.178
3	355.471	1.25 1.11-1.39	0.583 0.49-0.676	0.162 -0.338-0.662	0.237 0.182-0.292	0.131 0.083-0.179

OFV , objektivna vrednost funkcije; θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_V , koeficijent za V/F (l/kg); θ_{DVPA} , uticaj kovarijate za dozu valproinske kiseline; ω_{CL}^2 , interindividualna varijabilnost za CL/F - varijansa; Wp , proporcionalna greška; CI , interval pouzdanosti.

Uticaj prisustva *levetiracetama* u terapiji na CL/F TPM je prikazan na slici 6.1-21, dok je na slici 6.1-22 predstavljen i uticaj doze. Međutim, potrebno je ispitati i statistički da li dolazi do značajne promene pri uključivanju ove promenljive u model u formi kategoričke ili kontinuirane kovarijate.



Slika 6.1-21 Zavisnost individualnih vrednosti oralnog klirensa (CL/F) i koterapije sa levetiracetamom (1 - prisutan, 0 - nije prisutan)



Slika 6.1-22 Zavisnost individualnih vrednosti oralnog klirensa (CL/F) i dnevne doze levetiracetama

Uticaj koterapije levetiracetamom je ispitan kao kategorička kovarijata koja je u jednačini (6.1-5) označena sa $BLEV$ (1 - prisutan, 0 - nije prisutan):

$$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{BLEV} \cdot BLEV) \quad (6.1-5)$$

Rezultati razvijenog unokovarijatnog modela sa levetiracetamom su prikazani u tabeli 6.1-38.

Tabela 6.1-38 Karakteristike unikovarijatnog modela sa levetiracetamom

OFV	θ_{CL} 95% CI	θ_V 95% CI	θ_{BLEV} 95% CI	ω_{CL}^2 95% CI	Wp 95% CI
258.337	1.70 1.54-1.86	0.564 0.469-0.659	-0.00928 -0.146-0.127	0.0833 0.0567-0.110	0.130 0.083-0.177

θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_{BLEV} , uticaj kovarijate za koterapiju levetiracetamom ($BLEV$).

Pored toga je praćen uticaj i dnevne doze ovog leka preko linearnog, eksponencijalnog i stepenovanog modela (Tabela 6.1-39). Rezultati ova tri modela su prikazani u tabeli 6.1-40.

Tabela 6.1-39 Karakteristike modela sa dozom levetiracetama

Model	Jednačina
1	$TVCL = \theta_{CL} \cdot \exp(\theta_{DLEV} \cdot (DLEV / 3000))$
2	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{DLEV} \cdot (DLEV / 3000))$
3	$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + (DLEV / 3000)^{\theta_{DLEV}})$

θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_{DLEV} , uticaj kovarijate za dozu levetiracetama ($DLEV$).

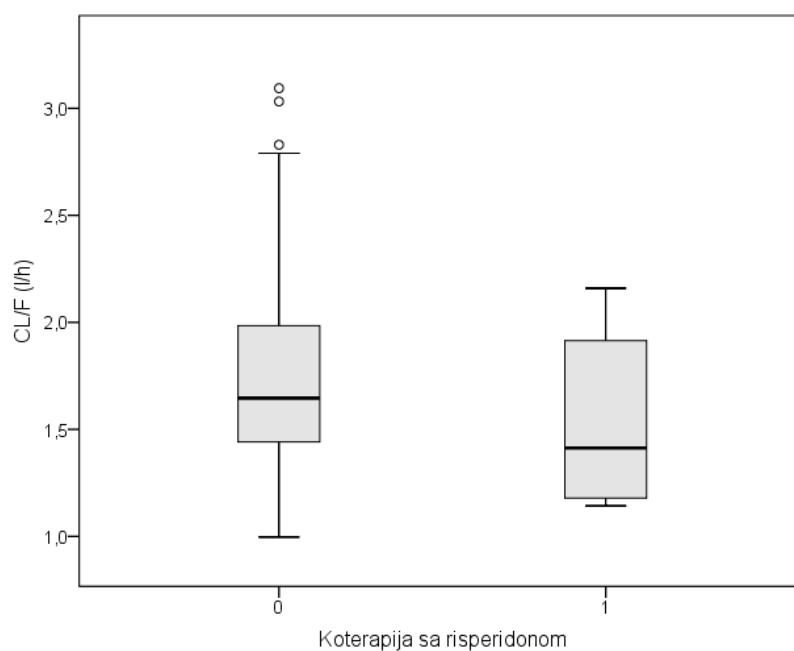
Tabela 6.1-40 Karakteristike unikovarijantnih modela sa levetiracetamom

Model	OFV	θ_{CL} 95% CI	θ_V 95% CI	θ_{DLEV} 95% CI	ω_{CL}^2 95% CI	Wp 95% CI
1	258.330	1.71 1.56-1.86	0.564 0.469-0.659	-0.0108 -0.141-0.12	0.0833 0.0566-0.110	0.130 0.083-0.177
2	258.330	1.70 1.55-1.85	0.564 0.469-0.659	-0.0107 -0.138-0.116	0.0833 0.0566-0.110	0.130 0.083-0.177
3	322.530	1.29 1.16-1.43	0.577 0.484-0.67	0.37 -0.251-0.991	0.199 0.149-0.250	0.131 0.083-0.179

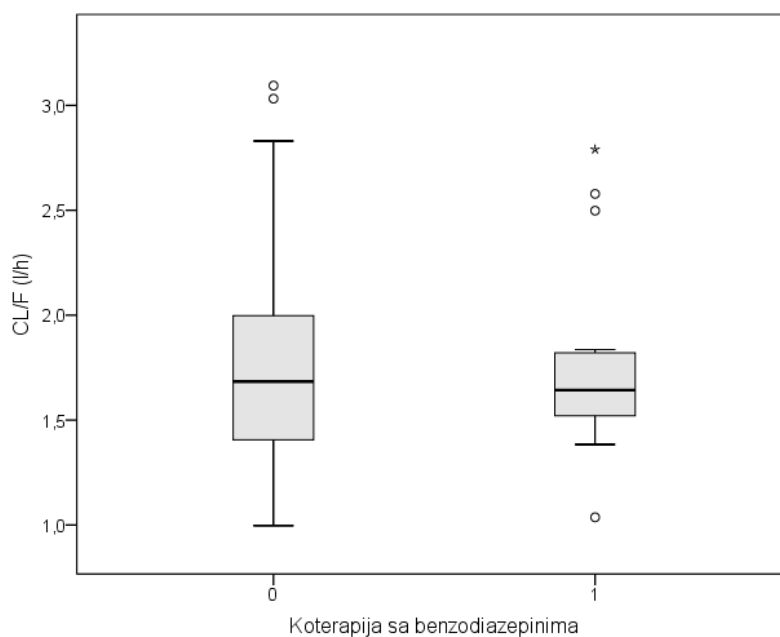
OFV , objektivna vrednost funkcije; θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_V , koeficijent za V/F (l/kg); θ_{DLEV} , uticaj kovarijate za dozu levetiracetama; ω_{CL}^2 , interindividualna varijabilnost za CL/F - varijansa; Wp , proporcionalna greška; CI , interval pouzdanosti.

Doza levetiracetama je normalizovana na vrednost medijane. Broj signifikantnih mesta pri razvoju ovih modela je iznosio između 3.1 i 3.9. U modelima sa kategoričkom i kontinuiranom kovarijatom, 95% CI parametra koji opisuje uticaj faktora obuhvata 0 (Tabela 6.1-38 i Tabela 6.1-40). Ispitivan uticaj nije doveo do značajnog sniženja OFV u odnosu na osnovni model, niti do značajne redukcije varijabilnosti. Dakle, u ispitivanoj populaciji pacijenata sa epilepsijom nije zabeležen značajan uticaj ovog leka na parametar eliminacije TPM . Pre testiranja je potvrđeno da koterapija sa levetiracetamom ne pokazuje značajnu korelaciju ni sa jednim drugim ispitivanim faktorom ($r < 0.5$).

Uticaj koterapije *risperidonom* i *benzodiazepinima* na parametar eliminacije TPM je prikazan na slikama 6.1-23 i 6.1-24. Ispitivane su samo kao kategoričke kovarijate, odnosno praćeno je samo prisustvo leka u terapiji a ne i uticaj doze. Prethodno je potvrđeno je da ove promenljive ne korelišu značajno sa drugim ispitivanim faktorima ($r < 0.5$).



Slika 6.1-23 Zavisnost individualnih vrednosti oralnog klirensa (CL/F) i koterapije sa risperidonom (1 - prisutan, 0 - nije prisutan)



Slika 6.1-24 Zavisnost individualnih vrednosti oralnog klirensa (CL/F) i koterapije sa benzodiazepinima (1 - prisutan, 0 - nije prisutan)

Koterapija risperidonom je ispitivana kao kategorička kovarijata putem jednačine (6.1-6), gde je obeležena sa $BRIS$ (1 - prisutan, 0 - nije prisutan).

$$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{BRIS} \cdot BRIS) \quad (6.1-6)$$

Rezultati analize unikovarijantnog modela su predstavljani u tabeli 6.1-41.

Tabela 6.1-41 Karakteristike unikovarijantnog modela sa risperidonom

<i>OFV</i>	θ_{CL} 95% <i>CI</i>	θ_V 95% <i>CI</i>	θ_{BRIS} 95% <i>CI</i>	ω_{CL^2} 95% <i>CI</i>	<i>Wp</i> 95% <i>CI</i>
256.893	1.72 1.60-1.84	0.563 0.467-0.659	-0.145 -0.334-0.044	0.0816 0.0555-0.108	0.130 0.083-0.177

OFV, objektivna vrednost funkcije; θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_V , koeficijent za V/F (l/kg); θ_{BRIS} , uticaj kovarijate za koterapiju risperidonom; ω_{CL^2} , interindividualna varijabilnost za CL/F - varijansa; *Wp*, proporcionalna greška; *CI*, interval pouzdanosti.

Uticaj koterapije benzodiazepinima je ispitivan na isti način, kao kategorička kovarijata koja je u jednačini (6.1-7) označena sa *BBDZ*:

$$TVCL = \theta_{CL} \cdot (1 + \theta_{BBDZ} \cdot BBDZ) \quad (6.1-7)$$

Rezultati analize unikovarijantnog modela sa benzodiazepinima su prikazani u tabeli 6.1-42.

Tabela 6.1-42 Karakteristike unikovarijantnog modela sa benzodiazepinima

<i>OFV</i>	θ_{CL} 95% <i>CI</i>	θ_V 95% <i>CI</i>	θ_{BBDZ} 95% <i>CI</i>	ω_{CL^2} 95% <i>CI</i>	<i>Wp</i> 95% <i>CI</i>
258.315	1.69 1.56-1.82	0.565 0.469-0.661	0.0176 -0.146-0.181	0.0832 0.0567-0.110	0.130 0.083-0.177

OFV, objektivna vrednost funkcije; θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); θ_V , koeficijent za V/F (l/kg); θ_{BBDZ} , uticaj kovarijate za koterapiju benzodiazepinima; ω_{CL^2} , interindividualna varijabilnost za CL/F - varijansa; *Wp*, proporcionalna greška; *CI*, interval pouzdanosti.

Broj signifikantnih mesta je bio 3.5 za model sa risperidonom, odnosno 4.1 za model sa benzodiazepinima. Nije zabeležena značajna promena *OFV* vrednosti i 95% *CI* parametara koji opisuju uticaj kovarijata obuhvata 0. Pri tome nije zabeležena značajna redukcija varijabilnosti.

Uticaj svake kovarijate je testiran stepenovanim građenjem kovarijantnog modela. U procesu uključivanja svaka kovarijata je testirana u odnosu na osnovni model ili prethodno dobijene modele. Jedino je uvođenje karbamazepina i *eGFR* u model dovelo do statistički značajne razlike u odnosu na prethodni model ($p < 0.001$). U tabeli 6.1-43

su navedene odabrane relacije za testiranje za svaki ispitivani faktor i statistička značajnost pri uključivanju kovarijata u model.

Tabela 6.1-43 Testirani faktori u procesu uključivanja u model, njihove odabrane relacije i nivo značajnosti uključenih faktora u potpuni model

Redni broj	Ispitivani faktor	Opis zavisnosti	<i>p</i> vrednost
1	Pušački status	Kategorička kovarijata	NZ
2	<i>eGFR</i>	Eksponecijalna	<0.001
3	Albumin	Eksponecijalna	NZ
4	Ukupni proteini	Linearna	NZ
5	Bilirubin	Stepenovana	NZ
6	<i>AST</i>	Eksponecijalna	NZ
7	<i>ALP</i>	Stepenovana	NZ
8	Holinesteraza	Eksponecijalna	NZ
9	Doza karbamazepina	Linearna	<0.001
10	Lamotrigin	Kategorička kovarijata	NZ
11	Valpoinjska kiselina	Kategorička kovarijata	NZ
12	Levetracetam	Kategorička kovarijata	NZ
13	Risperidon	Kategorička kovarijata	NZ
14	Benzodiazepini	Kategorička kovarijata	NZ

eGFR, procenjena brzina glomerularne filtracije; *AST*, aspartat aminotransferaza; *ALP*, alkalna fosfataza; NZ, nije značajno.

Kada se prikaže postupno proces uključivanja kovarijata (Tabela 6.1-44), vidi se da je u prvom koraku svaka kovarijata testirana u odnosu na osnovni model. Prvo je uključena doza karbamazepina jer je dovela do najvećeg smanjenja *OFV* za 52.573 u odnosu na osnovni model. U drugom koraku su testirane preostale kovarijate u odnosu na unikovarijatni model sa dozom karbamazepina. Uključena je i zadržana *eGFR* jer dovodi do smanjenja *OFV* za 17.379 u odnosu na prethodni model. U trećem koraku su testirane preostale kovarijate u odnosu na bikovarijatni model sa dozom karbamazepina i *eGFR*. Međutim, daljim uvođenjem kovarijata nije dolazilo do statistički značajne promene *OFV* u odnosu na prethodni model. Stoga se ovaj bikovarijatni model smatra potpunim modelom. Promena *OFV* pri uključivanju kovarijata sa značajnim uticajem je označena boldovanim brojevima u tabeli 6.1-44.

Tabela 6.1-44 Koraci pri uključivanju faktora u model

Redni broj	Efekat	ΔOFV		
		Korak 1	Korak 2	Korak 3
1	Pušački status	0.622	0.177	0.00667
2	<i>eGFR</i>	26.343	17.379	-
3	Albumin	0.346	2.599	3.20
4	Ukupni proteini	0.504	0.0103	0.365
5	Bilirubin	0.079	0.153	0.530
6	<i>AST</i>	1.057	1.854	2.163
7	<i>ALP</i>	5.174	0.00299	0.279
8	Holinesteraza	0.434	0.925	0.00116
9	Doza karbamazepina	52.573	-	-
10	Lamotrigin	16.993	0.109	2.726
11	Valpoinjska kiselina	2.447	1.01	0.0158
12	Levetracetam	0.018	0.167	0.881
13	Risperidon	1.462	0.116	0.0551
14	Benzodiazepini	0.04	0.192	0.320

eGFR, procenjena brzina glomerularne filtracije; *AST*, aspartat aminotransferaza; *ALP*, alkalna fosfataza; ΔOFV , razlika objektivne vrednosti funkcije u odnosu na prethodni model.

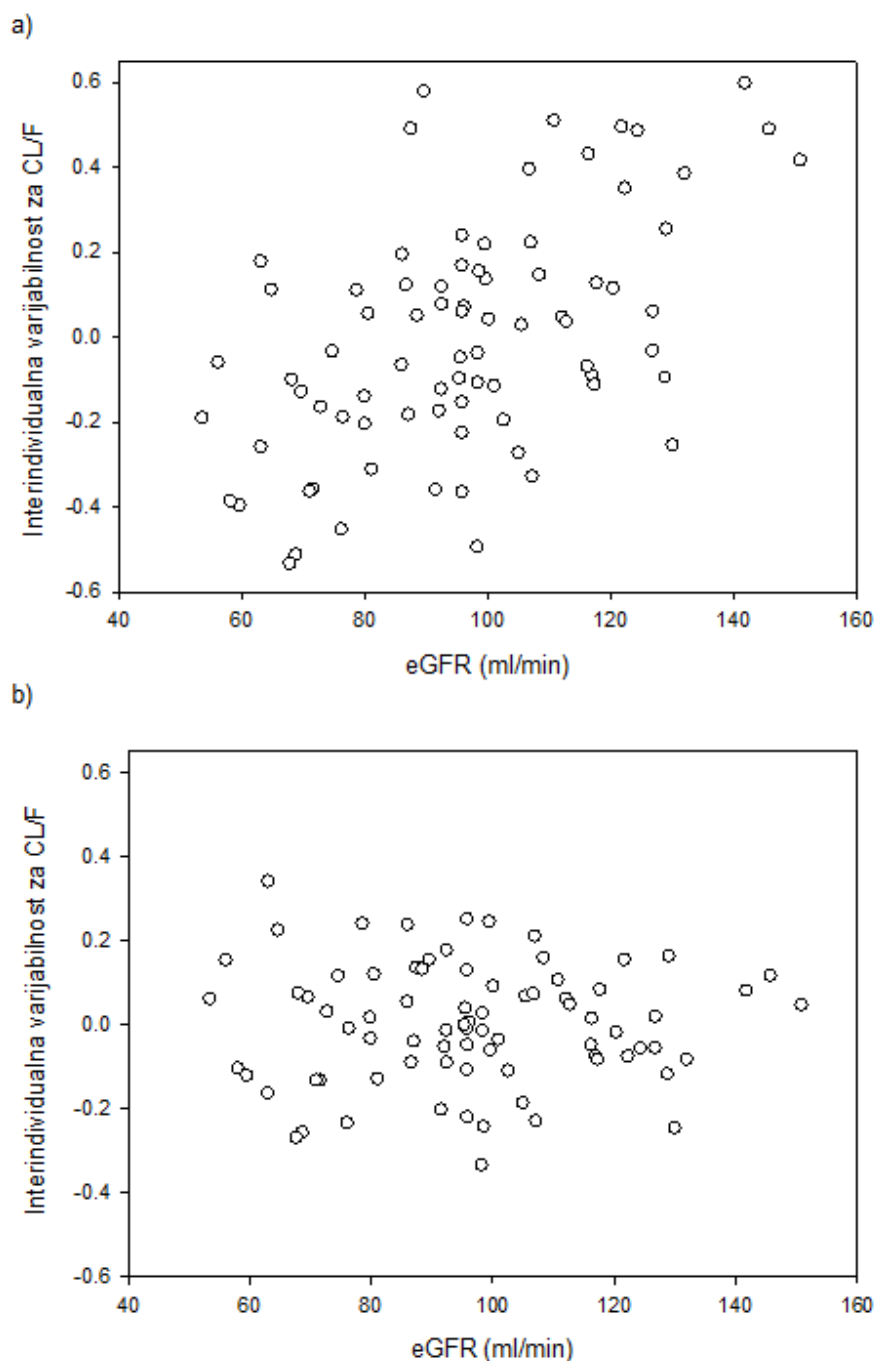
U poslednjem koraku se ispituju kovarijate po strožem kriterijumu. Kada se isključi uticaj kovarijate dobija se redukovani model koji se poredi sa potpunim. Ako je promena veća od 6.63 ($p < 0.01$) onda se zadržava u finalnom modelu. Rezultati koji se dobijaju pri isključivanju kovarijata iz potpunog modela *TPM* su prikazani u tabeli 6.1-45. U ovom primeru isključivanje iz potpunog modela je potvrdilo značajan uticaj obe kovarijate. Pri isključivanju *eGFR* (redukovani model 1) *OFV* se povećava za 17.379. Imajući u vidu navedene kriterijume ova kovarijata se zadržava u finalnom modelu. Slično, pri isključivanju doze karbamazepina (redukovani model 2), *OFV* se povećava za 43.610 tako da je u finalnom modelu zadržan uticaj i ovog faktora.

Tabela 6.1-45 Isključivanje faktora iz potpunog modela

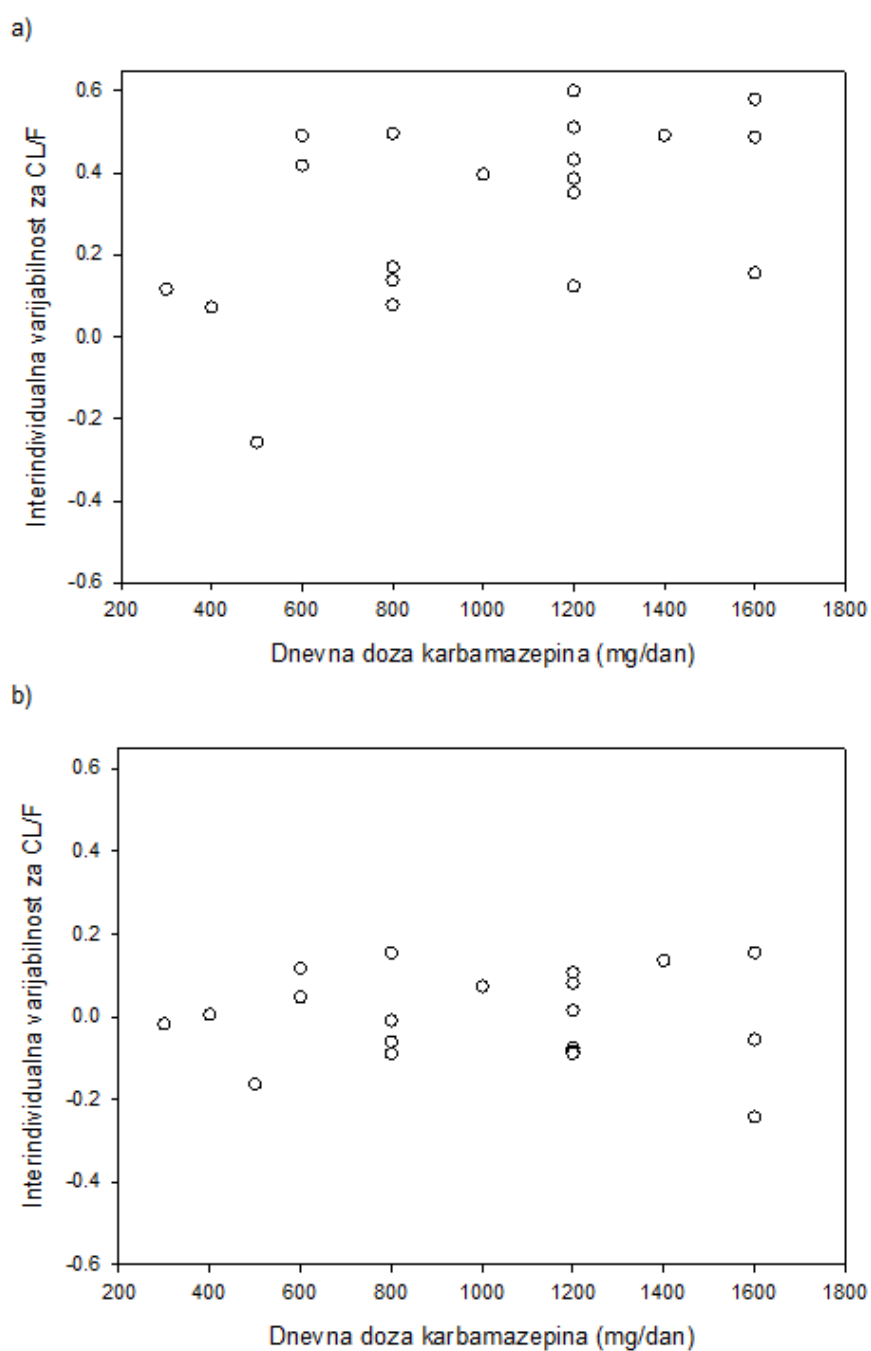
Model		ΔOFV	<i>p</i> vrednost
Redukovani model 1	Isključen <i>eGFR</i>	-17.379	<0.001
Redukovani model 2	Isključena doza karbamazepina	-43.610	<0.001

eGFR, procena brzine glomerularne filtracije; ΔOFV , razlika objektivne vrednosti funkcije između finalnog i redukovanog modela.

Uticaj $eGFR$ i doze karbamazepina je potvrđen i poređenjem grafika zavisnosti η sa odabranom kovarijatom za osnovni i finalni model (Slika 6.1-25 i Slika 6.1-26). Kao što se može videti, trend se gubi kada se kovarijata uključi u model.



Slika 6.1-25 Zavisnost interindividualne varijabilnosti za oralni klirens (η_{CL}) i procenjene brzine glomerularne filtracije ($eGFR$) za osnovni (a) i finalni model (b)



Slika 6.1-26 Zavisnost interindividualne varijabilnosti za oralni klirens (η_{CL}) i dnevne doze karbamazepina za osnovni (a) i finalni model (b)

6.1.3 Finalni populacioni model topiramata i validacija

Finalni populacioni farmakokinetički model za *TPM* se može prikazati jednačinom (6.1-8) za CL/F (l/h) i jednačinom (6.1-9) za V/F (l):

$$CL/F = 1.53 \cdot (1 + 0.476 \cdot \frac{DCBZ}{1000}) \cdot \exp[0.00476 \cdot (eGFR - 95.72)], \quad (6.1-8)$$

$$V/F = 0.575 \cdot WT, \quad (6.1-9)$$

gde je *DCBZ* kontinuirana kovarijata koja se odnosi na dnevnu dozu karbamazepina (mg/dan), *eGFR* je procenjena brzina glomerularne filtracije (ml/min), a *WT* (*weight*) je oznaka za kontinuiranu kovarijatu za telesnu masu izraženu u kg. Za pacijenta koji nije na koterapiji karbamazepinom i *eGFR* je 95.72 ml/min, finalni model procenjuje CL/F u proseku na 1.53 l/h. U jednačini (6.1-9) se vidi da je V/F procenjena u proseku na 0.575 l/kg. *OFV* vrednost finalnog modela *TPM* iznosi 188.402. Korak minimizacije i kovarijanse su bili uspešni. Pored toga, nisu se javljali problemi sa graničnim vrednostima i 0 gradijentom. Broj signifikantnih mesta je iznosio 3.8. Procenjene vrednosti parametara finalnog modela su prikazane sumarno u tabeli 6.1-46.

Tabela 6.1-46 Procenjene vrednosti parametara finalnog modela topiramata

Parametar	Procenjena vrednost	Standardna greška	95% CI
$\theta_{k_{res}}$	2 FIX	-	-
θ_{CL}	1.53	0.0419	1.45 - 1.61
$\theta_{CL,DCBZ}$	0.476	0.0721	0.335 - 0.617
$\theta_{CL,eGFR}$	0.00476	0.00111	0.00258 - 0.00694
ω_{CL}^2	0.0273	0.00683	0.0139 - 0.0407
$\omega_{CL} - CV_{CL}$ (%)	16.5	-	11.8 - 20.2
θ_V	0.575	0.0388	0.499 - 0.651
W_p	0.134	0.0258	0.083 - 0.185

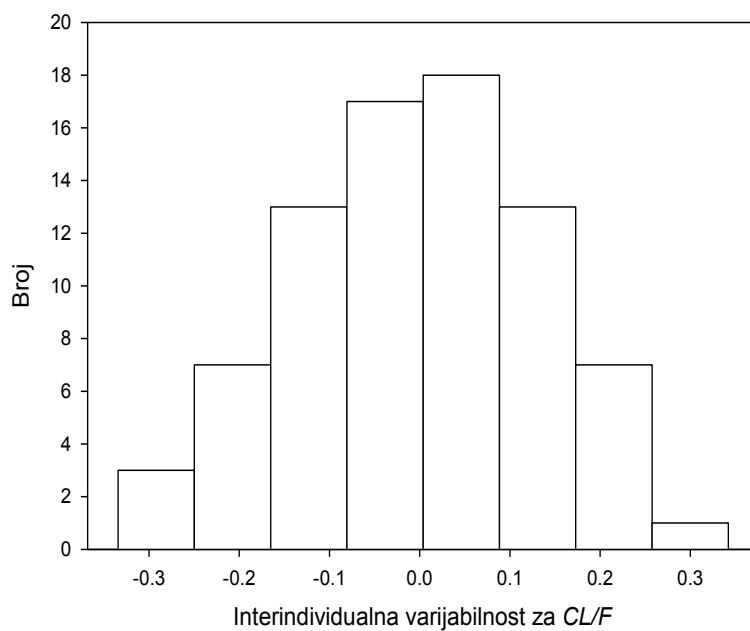
$\theta_{k_{res}}$, koeficijent za k_{res} (1/h), θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); $\theta_{CL,DCBZ}$, uticaj kovarijate za dozu karbamazepina; $\theta_{CL,eGFR}$, uticaj procenjene brzine glomerularne filtracije (*eGFR*); ω_{CL}^2 , interindividualna varijabilnost za CL/F - varijansa; ω_{CL} , interindividualna varijabilnost za CL/F prikazana kao koeficijent varijacije - CV_{CL} (%); θ_V , koeficijent za V/F (l/kg); W_p , proporcionalna greška; *CI*, interval pouzdanosti.

Prilikom procene CL/F i V/F u finalnom modelu dobijene su vrednosti *RSE* od 2.7% i od 6.7%. Interindividualna varijabilnost je redukovana u finalnom modelu na 0.0273, pri čemu *RSE* iznosi 25%. Proporcionalna greška je procenjena na vrednost

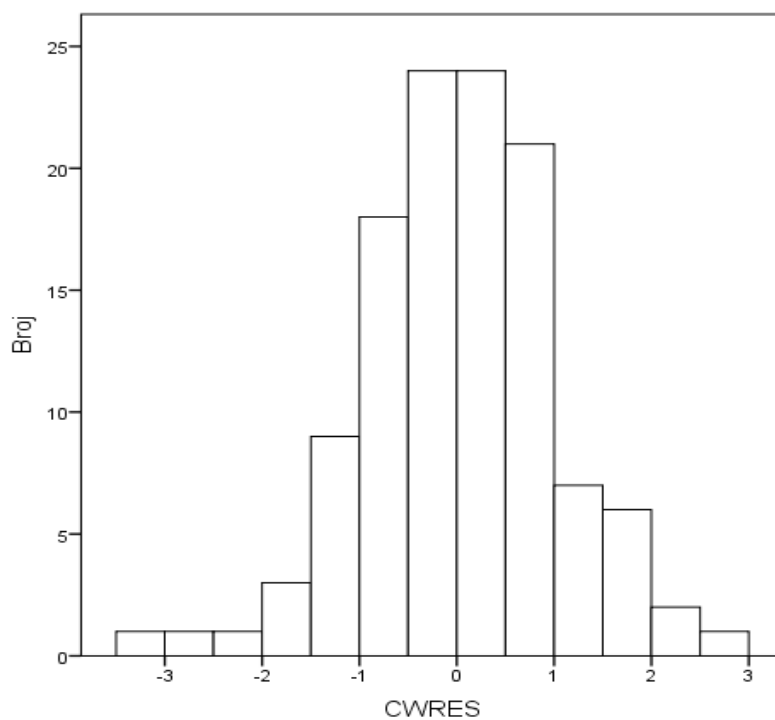
0.134, a vrednost RSE iznosi 19.3%. Uticaj doze karbamazepina je procenjena sa relativnom preciznošću $RSE = 15.1\%$, dok je uticaj $eGFR$ sa $RSE = 23.3\%$. Gradijent za svaki od procenjenih parametara je bio u prihvatljivim granicama i različit od 0. U prilogu 4 je prikazan izlazni izveštaj dobijen u programu *Pirana*[®], gde se sumarno nalaze najvažniji podaci o finalnom modelu.

Povećanje CL/F pod uticajem doze karbamazepina i $eGFR$ je najbolje opisano linearnim i eksponencijalnim modelom, što se može videti u tabeli 6.1-43. Prema jednačini 6.1-8, kod pacijenta koji ima $eGFR$ 95.72 ml/min, CL/F se u proseku povećava za 47.6% u slučaju prisutne doze karbamazepina od 1000 mg, u odnosu na situaciju kada nije uveden ovaj lek. Štaviše, prosečan CL/F TPM kod pacijenata na koterapiji sa karbamazepinom, ispitivanih u ovoj studiji je bio 2.46 l/h, što je za 60.8% veće nego kod pacijenata koji nisu uzimali taj lek. Sa druge strane, prema jednačini 6.1-8, kod pacijenta koji nije na koterapiji karbamazepinom i ima $eGFR$ od 95.72 ml/min vrednost CL/F iznosi u proseku 1.53 l/h. CL/F se u proseku menja srazmerno vrednosti $\exp(0.00476 \cdot n)$, pri čemu n predstavlja broj odstupanja $eGFR$ od medijane. Preciznije, pri vrednosti $eGFR$ od 105.72 ml/min vrednost CL/F bi iznosila 1.605 l/h ($1.53 \cdot \exp(0.00476 \cdot 10)$), dok bi pri vrednosti od 85.72 ml/min iznosila 1.459 l/h ($1.53 \cdot \exp(0.00476 \cdot (-10))$). Dakle, uključivanje kovarijata u osnovni model je dovelo do redukcije neobjašnjene interindividualne varijabilnosti sa 28.9% na 16.5%, odnosno smanjila se za 12.4%. OFV je veća za osnovni model (258.355) u odnosu na finalni (188.402) za 69.953 ($p < 0.001$).

Elementi korelacionog matriksa ukazuju da su sve procene parametara razumno nezavisne od ostalih. Na slici 6.1-27 dat je histogram raspodele interindividualne varijabilnosti u CL/F (η_{CL}), koji pokazuje normalnu raspodelu sa srednjom vrednošću 0. Srednja vrednost individualnih procena η_{CL} se statistički ne razlikuje značajno od 0 na osnovu p vrednosti koja iznosi 0.9682. Normalna distribucija je potvrđena odgovarajućim testovima i za $CWRES$ vrednosti (Slika 6.1-28).



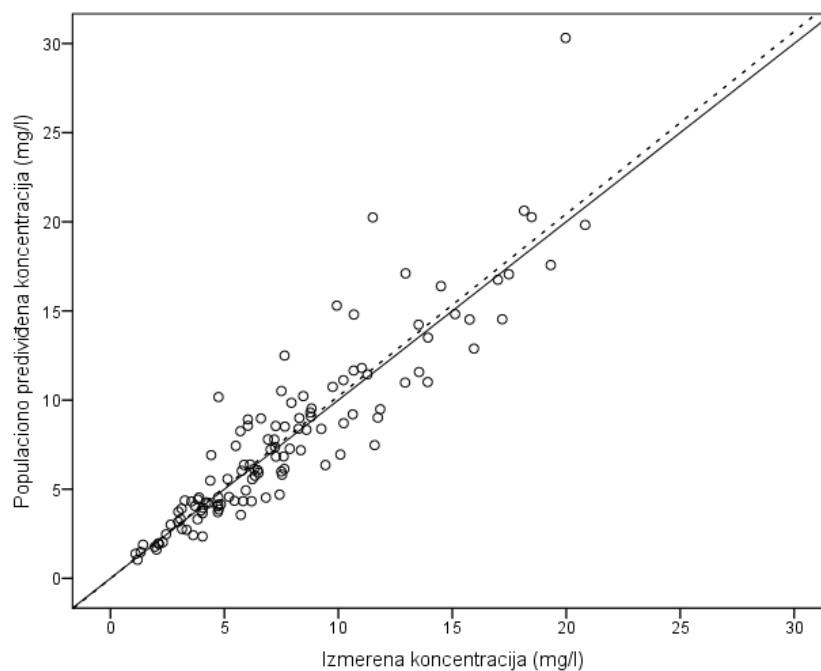
Slika 6.1-27 Histogram raspodele interindividualne varijabilnosti za CL/F (η_{CL}) topiramata za finalni model



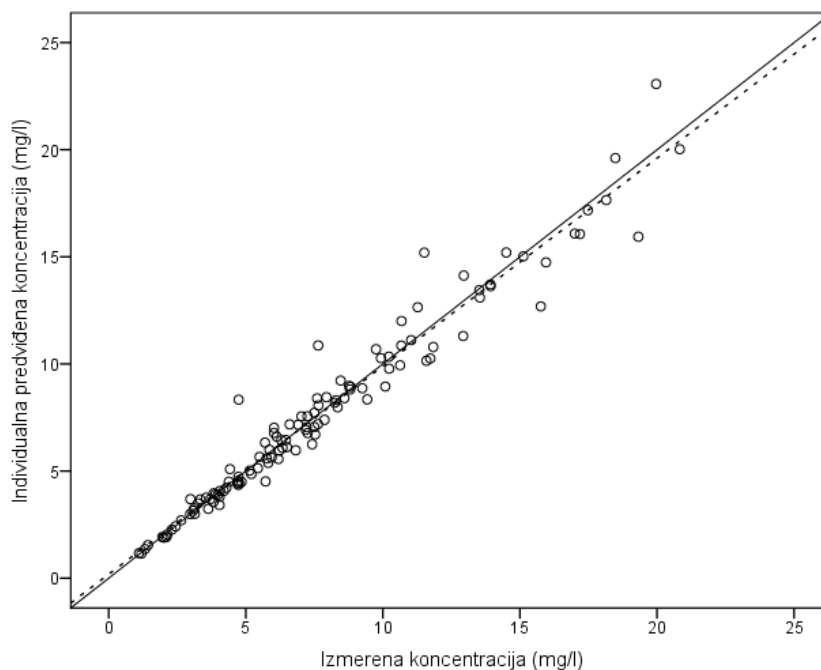
Slika 6.1-28 Histogram raspodele kondicionalnih ponderisanih reziduala ($CWRES$) za finalni model

Zavisnost $PRED$, $IPRED$ od izmerene vrednosti može se videti na graficima 6.1-29 i 6.1-30. Pored toga, za finalni model prikazan je i grafik $CWRES$ u odnosu na vreme

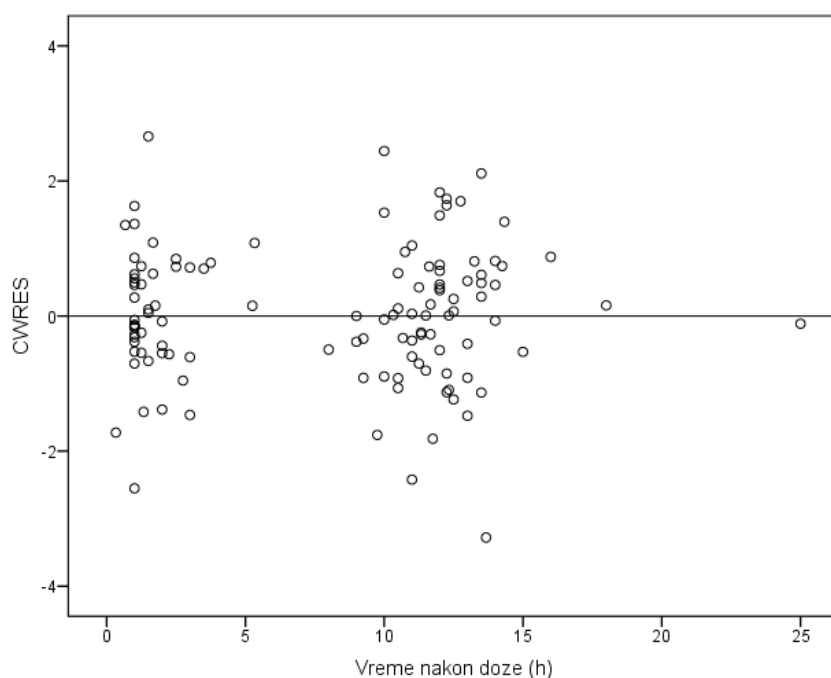
nakon poslednje doze (Slika 6.1-31). Vrednosti ε -skupljanje i η -skupljanje u finalnom modelu su iznosile 27.4% i 13.9% (prilog 4) i stoga je bilo korisno sprovesti i druge dijagnostičke metode.



Slika 6.1-29 Zavisnost populacionih predviđenih koncentracija i izmerenih koncentracija topiramata za finalni model. Linija identiteta (puna), regresiona (isprekidana) linija.



Slika 6.1-30 Zavisnost individualnih predviđenih koncentracija i izmerenih koncentracija topiramata za finalni model. Linija identiteta (puna), regresiona (isprekidana) linija.



Slika 6.1-31 Zavisnost kondicionalnih ponderisanih reziduala (*CWRES*) i vremena nakon doze topiramata. Prikazana je linija identiteta ($y=0$).

Procena stabilnosti je vršena *bootstrap* metodom (Tabela 6.1-47).

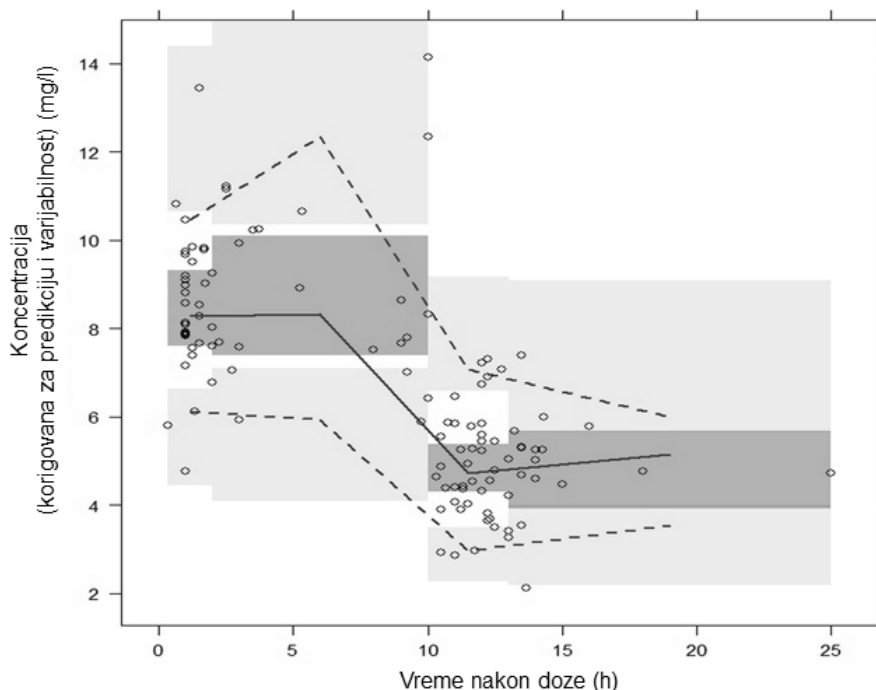
Tabela 6.1-47 Vrednosti parametara finalnog modela dobijenih *bootstrap* analizom

Parametar	Srednja vrednost	95% <i>CI</i> *
θ_{CL}	1.53	1.45 - 1.61
$\theta_{CL,DCBZ}$	0.484	0.334 - 0.618
$\theta_{CL,eGFR}$	0.00472	0.00259 - 0.00693
$\omega_{CL} - CV_{CL}$ (%)	16.2	11.8 - 20.2
θ_V	0.581	0.499 - 0.651
W_p	0.129	0.074 - 0.194
Parametar	Medijana	2.5 - 97.5 percentil
θ_{CL}	1.53	1.45 - 1.62
$\theta_{CL,DCBZ}$	0.481	0.336 - 0.622
$\theta_{CL,eGFR}$	0.00472	0.0025 - 0.00687
$\omega_{CL} - CV_{CL}$ (%)	16.2	11.1 - 19.8
θ_V	0.581	0.507 - 0.656
W_p	0.131	0.080 - 0.183

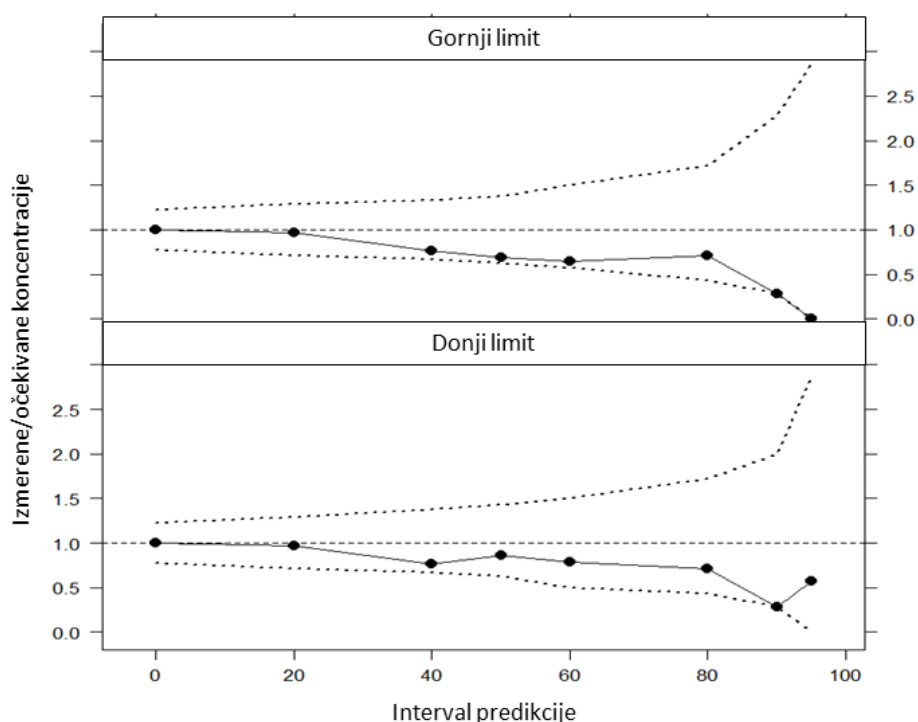
θ_{CL} , koeficijent za CL/F (l/h); ω_{CL} , interindividualna varijabilnost za CL/F prikazana kao koeficijent varijacije - CV_{CL} (%); $\theta_{CL,DCBZ}$, uticaj kovarijate za dozu karbamazepina; $\theta_{CL,eGFR}$, uticaj procenjene brzine glomerularne filtracije ($eGFR$); θ_V , koeficijent za V/F (l/kg); W_p , proporcionalna greška; *CI*, interval pouzdanosti; *Dobijen preko procenjene vrednosti u finalnom modelu.

U okviru komandi je zahtevano da se iz originalnog seta podataka slučajnim uzorkovanjem sa ponavljanjem napravi 1000 novih setova (uzoraka) podataka, što se može videti na primeru u prilogu 5. *Bootstrap* analizom su procenjene vrednosti slične onima koje su dobijene na originalnim podacima (Tabela 6.1-46 i Tabela 6.1-47). Dobijeni rezultat ukazuje na stabilnost finalnog modela.

Prediktivne karakteristike finalnog modela su takođe praćene i na grafiku *pvcVPC* (Slika 6.1-32). Puna i isprekidana linija predstavljaju medijanu, 5. i 95. percentil izmerenih koncentracija, dok se osenčeni deo odnosi na 95% *CI* odgovarajućih percentila baziranih na simulacijama. Vrednosti medijane, 5. i 95. percentila iz originalnih podataka se u velikoj meri nalaze u okviru 95% *CI* simuliranih predikcija. Primer dela simulacija (ukupno 1000 uzoraka) izrađenih za ovu svrhu je prikazan u prilogu 6. Pored toga, za izradu *NPC* grafika su korišćene koncentracije merene neposredno pre jutarnje doze, kao i za osnovni model. Na slici 6.1-33 su prikazani 95% *CI* za donje i gornje granice različitih intervala predikcije - 0% (medijana), 20, 40, 50, 60, 80, 90 i 95% intervali predikcije. Izmerene vrednosti su bile u okviru 95% *CI* simuliranih predikcija.



Slika 6.1-32 Vizuelna prediktivna procena (korigovana za predikciju i varijabilnost) za finalni model; izmerena koncentracija topiramata (korigovana za predikciju i varijabilnost) vs vreme nakon doze. Puna i isprekidane linije predstavljaju medijanu, 5. i 95. percentil izmerenih podataka sa osenčenim 95% *CI* za odgovarajuće intervale predikcije bazirane na simulacijama.



Slika 6.1-33 Numerička prediktivna procena finalnog populacionog modela topiramata. Krugovi predstavljaju donje i gornje granice intervala predikcije (%) dobijenih na originalnim podacima. Isprekidana linija predstavlja 95% CI donje i gornje granice intervala predikcije baziranog na simulacijama (%).

Validirani populacioni farmakokinetički model, u kombinaciji sa izmerenom koncentracijom, može da se koristi kao *a priori* informacija za individualizaciju režima doziranja, koja se zasniva na Bajesovoj analizi. Recimo, računajući individualne vrednosti CL/F , može se preračunati doza potrebna za dobijanje i održavanje željene koncentracije u stanju ravnoteže. Informacija može biti korisna za razmatranje režima doziranja *TPM* kod pacijenata sa epilepsijom, ali samo kao vodič, pored obaveznog praćenja kliničkog efekta. Pored toga, i sama jednačina u finalnom modelu kvantifikuje uticaj značajnih kovarijata, koje je potrebno razmotriti prilikom postavljanja ili korigovanja režima doziranja. Kao što je navedeno u literaturi, na osnovu razvijenog modela se može predvideti nivo leka i na populacionom i na individualnom nivou (*PRED*, *IPRED*) (Mould i Upton, 2012).

6.2 ISPITIVANJE FAKTORA KOJI DOPRINOSU BEZBEDNOSTI TERAPIJE - UTICAJ NA NIVO BIKARBONATA I KALIJUMA

U ovaj deo istraživanja je bilo uključeno ukupno 59 pacijenata, za koje su bili dostupni podaci o nivou bikarbonata i kalijuma. Karakteristike biohemijskih parametara pacijenata su prikazane u tabeli 6.2-1. Karakteristike terapije *TPM* i dodatne antiepileptičke terapije ovih pacijenata su navedene u tabeli 6.2-2. Međutim, samo kod 54 pacijenata je bio dostupan podatak o nivou koncentracije *TPM* u stanju ravnoteže dobijen pre jutarnje doze leka (C_{trough}).

Tabela 6.2-1 Demografske karakteristike i biohemijski parametri pacijenata

Karakteristika		Broj / srednja vrednost $\pm Sd$
Pol	Muški	30
	Ženski	29
Starost (godine)		38.2 \pm 10.3
Telesna masa (kg)		73.7 \pm 15.6
Nivo bikarbonata (mmol/l)		22.7 \pm 3.15
Nivo kalijuma (mmol/l)		4.40 \pm 0.42
Serumski kreatinin (μ mol/l)		78.5 \pm 15.1

Sd, standardna devijacija.

Tabela 6.2-2 Karakteristike antiepileptičke terapije

Karakteristika	Broj / srednja vrednost $\pm Sd$
<i>TPM</i> terapija	
Doza <i>TPM</i> (mg/dan)	322.9 \pm 194.6
Ravnotežna koncentracija, neposredno pre jutarnje doze (mg/l)	54 / 6.71 \pm 4.41
Dužina terapije <i>TPM</i> (meseći)	57.57 \pm 29.75
Koterapija	
Lamotrigin (mg/dan)	36 / 403.5 \pm 123.1
Valproinska kiselina (mg/dan)	29 / 1069 \pm 476.7
Levetiracetam (mg/dan)	24 / 3083 \pm 619.7
Karbamazepin (mg/dan)	15 / 973.3 \pm 414.8
Pregabalin	2
Fenobarbiton	1

Sd, standardna devijacija; *TPM*, topiramet.

Pacijenti su bili podeljeni u 2 grupe na osnovu dužine trajanja terapije *TPM*. Kao kriterijum za podelu je uzeto srednje vreme trajanja terapije koje je iznosilo oko 5 godina (Tabela 6.2-2). U grupi A je bilo 28 pacijenata koji su na terapiji kraće (ili jednako) od 5 godina. Sa druge strane, u grupi B je bio uključen 31 pacijent na terapiji *TPM* koja je trajala duže od 5 godina. Srednja vrednost nivoa bikarbonata u grupi A je iznosila 23.6 ± 2.77 mmol/l, dok je u grupi B iznosila 21.8 ± 3.29 mmol/l. Rezultati su pokazali statistički značajnu razliku ($p < 0.05$) između ove dve grupe. Jednakost varijanse je potvrđena odgovarajućim testom (Levenov test za jednakost/homogenost varijanse). Vrednosti bikarbonata su bile normalno distribuirane u svakoj grupi, što je potvrđeno odgovarajućim statističkim testovima. Nisu zabeležene značajne kliničke manifestacije kod pacijenata sa nižim nivoom bikarbonata.

Rezultati multiple regresione analize su prikazani u tabeli 6.2-3. U prvom koraku je testiran uticaj svih varijabli na nivo bikarbonata. Godine i doza *TPM* nisu pokazale značajan uticaj i uklonjene su iz modela ($p > 0.05$). Finalni model je uključivao samo uticaj dužine trajanja terapije *TPM* ($p < 0.01$). Dakle, može se reći da od ispitivanih varijabli jedino dužina terapije statistički značajno predviđa nivo bikarbonata. Odgovarajući koeficijenti i *SE* su prikazani u tabeli 6.2-3. Pri tome 95% *CI* za koeficijente u finalnom modelu ne obuhvataju vrednost 0. Odgovarajući reziduali finalnog modela su bili normalno distribuirani. Nisu detektovane vrednosti koje značajno odstupaju pri proceni uticaja različitih faktora na nivo bikarbonata. Standardizovani reziduali su bili uglavnom raspoređeni u opsegu od -2 do 2. Pri tome vrednost *r* iznosi 0.38, ukazujući na nizak stepen korelacije. Posmatrajući r^2 (i korigovan r^2) možemo reći da dužina trajanja terapije objašnjava samo 14.3% (12.8%) varijacije u nivou bikarbonata. Bez obzira, testiranjem značajnosti ovog parametra dobijena je $p < 0.05$, što ukazuje na odbacivanje nulte hipoteze. Nivo bikarbonata (mmol/l) kao funkcija dužine trajanja terapije *TPM* (meseci) se može opisati jednačinom (6.2-1):

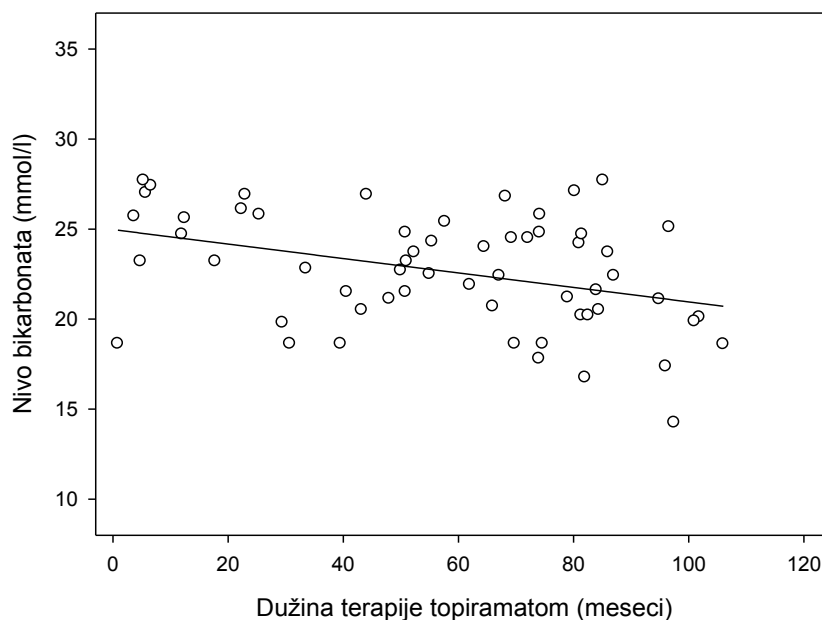
$$\text{Bikarbonati} = 25 - 0.04 \cdot \text{Dužina terapije} . \quad (6.2-1)$$

Ova zavisnost je prikazana i na slici 6.2-1. Pored toga, multipla regresiona analiza nije pokazala značajnu vezu između ispitivanih faktora (godine, doza ili dužina terapije *TPM*) i nivoa kalijuma (Tabela 6.2-3).

Tabela 6.2-3 Rezultati multiple regresione analize

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Koeficijent	Standardna greška	<i>p</i> vrednost
Prvi korak				
Nivo bikarbonata (mmol/l)	Dužina terapije <i>TPM</i> (meseći)	-0.034	0.014	0.02
	Doza <i>TPM</i> (mg/dan)	-0.003	0.002	0.115
	Starost (godine)	-0.057	0.037	0.133
	Odsečak	27.9	1.79	<0.001
Finalni korak				
Nivo bikarbonata (mmol/l)	Dužina terapije <i>TPM</i> (meseći)	-0.04	0.013	0.003
	Odsečak	25	0.84	<0.001
Prvi/finalni korak				
Nivo kalijuma (mmol/l)	Dužina terapije <i>TPM</i> (meseći)	-0.002	0.002	0.267
	Doza <i>TPM</i> (mg/dan)	0.0002	0.0003	0.475
	Starost (godine)	-0.003	0.005	0.578
	Odsečak	4.58	0.262	<0.001

TPM, topiramatom.



Slika 6.2-1 Zavisnost nivoa bikarbonata i dužine trajanja terapije topiramatom, predstavljena jednačinom ($y=25-0.04x$, $r=0.38$)

Linearna regresiona analiza je korišćena za analizu veze između C_{trough} TPM i ispitivanih elektrolita (Tabela 6.2-4). Međutim, nije zabeležena statistički značajna linearna zavisnost između navedenih varijabli. Ovaj rezultat je očekivan imajući u vidu visoku korelaciju između doze TPM i C_{trough} ($r = 0.83$, $p < 0.001$).

Tabela 6.2-4 Rezultati linearne regresione analize

Zavisna varijabla	Nezavisna varijabla	Koeficijent	Standardna greška	<i>p</i> vrednost
Nivo bikarbonata (mmol/l)	TPM koncentracija (mg/l)	-0.103	0.091	0.259
	Odsečak	23.6	0.726	<0.001
Nivo kalijuma (mmol/l)	TPM koncentracija (mg/l)	0.012	0.013	0.370
	Odsečak	4.31	0.106	<0.001

TPM, topiramet.

7 DISKUSIJA

U okviru ovog istraživanja sprovedeno je ispitivanje faktora varijabilnosti *TPM* kod odraslih pacijenata sa epilepsijom. U prvom delu diskusije biće komentarisana razvijen populacioni farmakokinetički model iz podataka o koncentraciji *TPM* koji identifikuje i kvantifikuje faktore varijabilnosti. U drugom delu diskusije fokus je na određenim aspektima bezbednosnog profila, odnosno na ispitivanim faktorima koji potencijalno utiču na nivo elektrolita kao što su bikarbonati i kalijum.

Populacioni pristup analizi podataka, pored značaja u registraciji novih lekova, ima prepoznatu ulogu u optimizaciji terapije već registrovanih lekova. Posebno je nelinearno modelovanje kombinovanih efekata pogodno za analizu oskudnih podataka u populaciji, kada je protokol dobijanja uzoraka biološkog materijala neujednačen i heterogen. Klinički relevantne informacije o dispoziciji leka mogu biti dobijene u populaciji od interesa, omogućavajući uvid u faktore varijabilnosti potencijalno značajne za doziranje lekova. Dakle, ispitivanje populacije sa aspekta intrinzičkih i ekstrinzičkih kovarijata koji utiču na farmakokinetiku, a samim tim i koncentraciju leka, kao i predviđanje istih na osnovu kvantifikovanog uticaja, pružaju korisne informacije za sprovođenje racionalne terapije (Byon i sar., 2013; McLachlan, 1996). Upravo je i cilj ovog istraživanja bio razvijanje populacionog farmakokinetičkog modela *TPM* na osnovu podataka dobijenih u realnim kliničkim uslovima od odraslih pacijenata sa epilepsijom, zatim karakterizacija farmakokinetičkih karakteristika leka i kvantifikacija izvora varijabilnosti. Prethodne populacione studije *TPM* su uglavnom sprovedene u populaciji pedijatrijskih pacijenata ili kombinovano u populaciji odraslih pacijenata i dece (Bouillon-Pichault i sar., 2011; Girgis i sar., 2010; Vovk i sar., 2010). Zatim su razvijeni modeli na populaciji zdravih dobrovoljaca radi procene korelacije sa određenim neželjenim reakcijama (Ahmed i sar., 2015) ili simuliranja odstupanja u doziranju kod različitih formulacija preparata (Brittain i Wheless, 2015).

Pre analize podataka esencijalno je sprovođenje adekvatno osmišljenog protokola istraživanja, sakupljanje podataka i njihova priprema. Za farmakokinetičku analizu se mogu koristiti od 1 do više uzoraka pre primene doze ili veći broj uzorka u različitim

vremenima u cilju dobijanja potpunog farmakokinetičkog profila (FDA, 1999; Sun i sar., 1999). Pri tome Booth i Gobburu su prezentovali procenu CL/F i njegove varijabilnosti samo na osnovu C_{trough} podataka (Booth i Gobburu, 2003). Pokazano je da povećanje broja ispitanika unapređuje procenu parametara u većem stepenu nego povećanje broja uzoraka po ispitaniku, pa je otuda bolje imati oskudne podatke od velikog broja pacijenata nego veći broj uzoraka od manjeg broja ispitanika (Bonate, 2006). Imajući to u vidu, protokol ove studije je podrazumevao većinom uzorkovanje neposredno pre primene jutarnje doze kod pacijenata koji su minimalno 7 dana na nepromenjenoj terapiji radi postizanja stanja ravnoteže. U studiju su uključeni pacijenti kojima je uzet uzorak biološkog materijala pre doze, ali i/ili nakon jutarnje doze (do 6 h). Pri tome, protokol uzorkovanja biološkog materijala je bio u skladu sa preporukama za sprovođenje *TDM*-a antiepileptika. Kao što je objašnjeno u poglavlju 2.6, optimalno je raspolagati sa uzorkom krvi dobijenim pre doze, jer predstavlja karakteristike faze eliminacije (preko CL i $t_{1/2}$). Dodatno, od značaja može biti i drugi uzorak biološkog materijala, nakon primenjene doze, kada se očekuje maksimalna vrednost nivoa leka (Patsalos i sar., 2008; Vučićević i sar., 2012). Uzimajući u obzir da su parametri eliminacije osnova korigovanja režima doziranja, jasno je koliki je značaj odrediti vrednosti individualnog CL . Zato se često *TDM* podaci koriste za kvantifikovanje varijabilnosti kroz razvoj populacionog farmakokinetičkog modela i primenjuju u individualizaciji režima doziranja (Vučićević i sar., 2012).

Da bi se obrađivali podaci od određenog ispitanika, zahtevano je postojanje vrednosti o vremenu uzorkovanja biološkog materijala, vremenu poslednje doze, režimu doziranja i izmerenoj koncentraciji. Kod pojedinih ispitanika su nedostajale informacije u vezi sa nekom/im kovarijatama. Ipak, oni nisu isključeni iz analize jer bi to dovelo do smanjenja broja ispitanika. Postoje različiti načini pristupanja takvim podacima, a jedna od mogućnosti je dodeliti određene vrednosti kovarijatama koje nedostaju (unos medijane, srednje vrednosti ili moda). Stoga su kod tih pacijenata implementirane vrednosti medijane izračunate iz grupe podataka gde su date kovarijate poznate (Barrett, 2002; FDA, 1999; Sun i sar., 1999). Pored toga, sve izmerene koncentracije *TPM* primenom *HPLC* metode i fluorescentne detekcije, su bile u opsegu koncentracija iz kalibracione krive (0.1 - 20 mg/l), izuzev jedne (20.83 mg/l) koja je precizno i tačno

određena nakon razblaženja (poglavlje 5.3.1). Takođe, potvrđeno je tokom usmenog razgovora da su se svi pacijenti pridržavali uputstva o režimu doziranja.

Proces populacionog farmakokinetičkog modelovanja *TPM* je sproveden kroz nekoliko koraka. Građenje modela je uključivalo, pre svega razvoj osnovnog modela, zatim ispitivanje uticaja kovarijata i dobijanje finalnog modela. Pored toga, izvršena je procena i validacija modela. Nelinearno modelovanje kombinovanih efekata je sprovedeno korišćenjem *NONMEM*[®] programa uz odgovarajuće druge programe podrške.

U prvom koraku je razvijen **osnovni farmakokinetički model**, prema uputstvu datom u poglavlju 3.2.1. Kako je put primene bio *per os*, kao strukturalni model je odabran jednodimenzionalni model sa linearnim procesima resorpcije i eliminacije, u koji su se uklapale i izmerene koncentracije. Stoga je bilo opravdano koristiti subrutinu *ADVAN2/TRANS2*, u koju su implementirane odgovarajuće jednačine. Analogno je i u prethodnoj populacionoj studiji gde je iz faze eliminacije bio dostupan jedan uzorak biološkog materijala, korišćen jednodimenzionalni model sa resorpcijom prvog reda (Vovk i sar., 2010). Suprotno tome, u studijama sa većim brojem uzoraka po pacijentu, pogodan je bio dvodimenzionalni model za opisivanje podataka (Ahmed i sar., 2015; Brittain i Wheless, 2015; Girgis i sar., 2010).

Nakon dobijanja adekvatnog strukturalnog modela, razvijen je statistički model, tj. model za interindividualnu i rezidualnu varijabilnost. Da bi se došlo do modela koji najbolje opisuje rezidualnu varijabilnost, ispitani su: aditivni, proporcionalni i kombinovani modeli. Svi modeli su imali uspešnu minimizaciju i korak kovarijanse, a rezultati su prikazani u tabelama 6.1-3, 6.1-4 i 6.1-5. Na osnovu datih vrednosti, jasno je da aditivni pristup ima veći *OFV* u odnosu na ostale. *RSE* za procenu parametara su bile slične između modela, iako je za *V/F* nešto povoljnija kod proporcionalnog (8.6%) u odnosu na aditivni model (12.9%). Pored toga, vrednosti kod kombinovanog se praktično nisu razlikovale od proporcionalnog modela. Imajući sve to u vidu, za opisivanje koncentracija *TPM* je odabran proporcionalni model kao jednostavniji od kombinovanog. Dodatno, proporcionalna greška je pogodnija od aditivne za opisivanje farmakokinetičkih podataka kada je opseg koncentracija veći od jednog reda veličine (Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Interindividualna varijabilnost je ispitivana za parametar eliminacije *CL/F*.

Vrednost k_{res} je fiksirana na 2 h^{-1} tako da nije ispitivana ni interindividualna varijabilnost u resorpciji. Dodatno, procena interindividualne varijabilnosti V/F je rezultirala u velikom ε -skupljanju. Stoga je ispitivana samo vrednost parametra distribucije, ali ne i njegoa varijabilnost. Uticaj telesne mase na V/F je inkorporiran već u osnovnom modelu. Za ispitivanje interindividualne varijabilnosti CL/F su pored eksponencijalnog modela (Tabela 6.1-4) ispitani i aditivni (Tabela 6.1-6) i proporcionalni model (Tabela 6.1-7). Ipak, eksponencijalni model je imao najnižu vrednost OFV i rezidualnu varijabilnost, dok je interindividualna bila skoro najniža. Stoga je eksponencijalni model odabran za dalje opisivanje varijabilnosti u $CL/F \text{ TPM}$ među pacijentima sa epilepsijom.

Sumarno, osnovni model je uključivao strukturalni (jedonoprostorni sa linearnom resorpcijom i eliminacijom), eksponencijalni model za interindividualnu varijabilnost i proporcionalni model za rezidualnu varijabilnost. Procena farmakokinetičkih parametara je vršena *FOCE-I* metodom, koja predstavlja sofisticiraniju verziju *FOCE* i uzima u obzir interakciju između interindividualnih i rezidualnih slučajnih efekata. Generalno, izbor metode procene zavisi od mnogih faktora uključujući broj podataka, raspoloživo vreme za modelovanje i stepen nelinearnosti slučajnih efekata u modelu. Iako je *FO* aproksimacija zbog jednostavnosti i najbrža metoda, doprinosi pojavi netačnosti (*bias*) pogotovo u slučaju visoke interindividualne i rezidualne varijabilnosti (Bonate, 2006). U jednom istraživanju, *FO* metoda je uglavnom bila adekvatnija sa aspekta tačnosti i preciznosti pri korišćenju 1 podatka po pacijentu koji odražava minimalnu koncentraciju leka. Dodavanje podataka ili procena samo CL/F vodila je ka poboljšanju u proceni kondicionalnih metoda (Booth i Gobburu, 2003). U simulacijama različitog broja uzoraka (2-6 ili 14) po pacijentu zabeležena je bolja procena CL/F i V/F od strane kondicionalnih metoda, procena varijabilnosti nije bila tako konzistentna, a za rezidualnu varijansu je najbolja bila *FOCE-I* metoda (Bonate, 2006). Wahlby i saradnici su ispitivali grešku tipa I kod *FO* aproksimacije, kondicionalnih metoda procene za kovarijatne modele i uključivanje varijanse u model. Generalno, *FO* aproksimacija je uglavnom rezultovala u većoj grešci tipa I nego kondicionalne metode, ali zavisno od uticaja faktora kao što su veličina uzorka, broj opservacija po ispitaniku, šema uzorkovanja, veličina rezidualne greške. Što se kovarijata tiče, stvarni nivo značajnosti za uključivanje u model je bio veći od nominalnog (lažno pozitivna kovarijata) u većini situacija. Sa druge strane, *FOCE-I* je imala grešku tipa I blizu nominalnim vrednostima u većini slučajeva (Bonate, 2005;

Wahlby i sar., 2001, 2002). Zbog svega navedenog se za razvoj modela najčešće koriste kondicionalne metode, pogotovo *FOCE-I* (Bonate, 2006). Iako je u ovom istraživanju korišćena *FOCE-I* aproksimacija, slične procene parametara su dobijene i sa *FOCE* i *FO* metodom (nije prikazano zbog obima disertacije).

Za procenu adekvatnosti i validaciju osnovnog modela je korišćeno više pristupa. Pre svega su procenjeni standardni dijagnostički grafici. Predviđene koncentracije su bile slične sa izmerenim, i na populacionom i na individualnom nivou (Slika 6.1-1 i Slika 6.1-2). Prilikom tumačenja ne treba stavljati r u prvi plan, s obzirom da ima određena ograničenja, jer opisuje stepen asocijacije oko najbolje linije, a ne stvarnu bliskost predviđenih i stvarnih vrednosti (Sheiner i Beal, 1981). Pored toga, na grafiku *CWRES* u zavisnosti od vremena nakon doze (Slika 6.1-3) je uočljivo da je većina reziduala raspoređena između vrednosti -2 i +2. Stabilnost modela je potvrđena *bootstrap* tehnikom. Vrednosti dobijene *bootstrap* analizom (Tabela 6.1-9) su bile slične stvarnim podacima (Tabela 6.1-8). Pored navedenih korišćene su i simulacione tehnike za procenu modela, kao *pvcVPC* (Slika 6.1-4) i *NPC* (Slika 6.1-5). Na slici 6.1-4 se zapaža da su vrednosti medijane, 5. i 95. percentila iz originalnih podataka uglavnom u okviru *CI* baziranih na simuliranim podacima. Sa druge strane, za izradu *NPC* grafika korišćene su samo koncentracije dobijene neposredno pre primene jutarnje doze. Napravljeno je 1000 simulacija, kao i za *VPC*. Na slici 6.1-5 su predstavljene donje i gornje granice različitih intervala predikcije dobijene na stvarnim podacima i odgovarajući 95% *CI* dobijeni na simulacijama. Vrednosti su delom odgovarajuće, izuzev odstupanja od 95% *CI* donjeg limita nekoliko intervala predikcije (40, 50, 60, 80, 90 i 95%).

U drugom koraku građenja populacionog modela ispitivan je **uticaj kovarijata** na vrednost *CL/F TPM*. Značaj se ogleda u identifikovanju i kvantifikovanju razlika između grupa pacijenata, na osnovu kojih se mogu bazirati preporuke o prilagođavanju režima i uvođenju predostrožnosti sa aspekta doziranja u određenim subpopulacijama pacijenata (Barrett, 2002). Pri tome se ispituju intrinzičke kovarijate (nasledne i genetski određene), generalno nepromenljive u kratkom vremenskom periodu ili uopšte, i ekstrinzičke (određene spoljašnjim uticajima) koje se mogu promeniti mnogo puta u toku studije (Bonate, 2006).

U ovom istraživanju za građenje kovarijatnih modela su razmatrane demografske karakteristike pacijenta, pušački status, biohemijske karakteristike i koterapija. Proverene su korelacije za sve faktore koji se nezavisno ispituju u unikovarijatnim modelima i u većini slučajeva je bila manje od 0.5. Takođe, prikazana je zavisnost individualnog CL/F i ispitivanih faktora varijabilnosti, koji su predstavljali polaznu tačku u razvoju kovarijatnih modela. Ipak, svaka kovarijata je i statistički testirana stepenovanim pristupom pri građenju kovarijatnih modela što podrazumeva njeno uključivanje/isključivanje u/iz modela. Generalno, postoji nekoliko metoda za procenu kovarijata u okviru populacione analize. Međutim, iako se *GAM* (*generalized additive modeling*) često koristi, ispitivanje kovarijata direktno u *NONMEM*[®]-u na stepenovani način predstavlja zlatni standard, pa je i ovde odabran (Bonate, 2006; Wahlby i sar., 2002). Takođe, proveravani su i dobijeni 95% *CI* razmatrajući vrednost nulte hipoteze. Štaviše, na kraju su značajne kovarijate testirane i preko zavisnosti neobjašnjene varijabilnosti izražene preko η i kovarijate (EMEA, 2007; Mould i Upton, 2013).

Dakle, svaka kovarijata je testirana u odnosu na prethodni model, što se može videti sumarno u tabeli 6.1-43 i po koracima u tabeli 6.1-44. Iako je zabeleženo značajno smanjenje kod nekoliko faktora, najveća redukcija *OFV* (52.573) u prvom koraku je dobijena pri uvođenju doze karbamazepina u model. U drugom koraku su testirani preostali faktori u odnosu na model sa karbamazepinom. Bez obzira da li su pokazale značajan efekat u prvom koraku, sve preostale kovarijate su i dalje testirane jer postoji mogućnost da u nekim od narednih koraka modelovanja pokažu uticaj. Najveći značaj je dobijen pri uključivanju *eGFR*, jer je *OFV* smanjena za 17.379 u odnosu na prethodni model. Pri tome, kovarijate koje su pokazivale uticaj u prethodnom koraku nisu dovele do značajne promene. To važi i za lamotrigin, što je verovatno posledica činjenice da većina pacijenata koji ga nisu primenjivali su bili na koterapiji karbamazepinom. U trećem koraku su testirani preostali faktori u odnosu na model sa uključenom dozom karbamazepina i *eGFR*. Ipak, daljim uvođenjem kovarijata nije zabeležena statistički značajna promena *OFV*. Prema tome, ovaj bikovarijatni model je predstavljao potpuni model u analizi stepenovanog građenja kovarijatnih modela. U poslednjem koraku isključivanja, kovarijate su testirane po strožem kriterijumu (Tabela 6.1-45). S obzirom da je pri isključivanju odabranih varijabli došlo do promene veće od 6.63 ($p < 0.01$), obe su zadržane u finalnom modelu. Pri isključivanju *eGFR* (redukovani model 1), *OFV* se

povećava za 17.379, dok se pri isključivanju doze karbamazepina (redukovani model 2) povećava za 43.610.

Uticaj odabranih varijabli je testiran i potvrđen poređenjem grafika za osnovni i finalni model, koji predstavlja zavisnost η od odgovarajuće kovarijate. Na slici 6.1-25 se zapaža da se gubi trend kada se kovarijata *eGFR* nalazi u finalnom modelu. Slično se na slici 6.1-26 prepoznaje da uvođenjem doze karbamazepina u finalni model dolazi do smanjenja trenda koji je vidljiv u osnovnom modelu.

Procene parametara **finalnog farmakokinetičkog modela** su prikazane u tabeli 6.1-46. Dobijena populaciona vrednost *CL/F* iznosi 1.53 l/h, dok za *V/F* iznosi 0.575 l/kg, što je uglavnom u skladu sa prethodnim studijama i literaturnim podacima (Bialer, 1993; Cross i Riney, 2009; Easterling i sar., 1988; FDA-Topamax; Garnett, 2000; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; Perucca i Bialer, 1996; Rosenfeld, 1997a; Sachdeo i sar., 1996; SKL-Topamax; SPC-Topamax; Vovk i sar., 2010). Finalni populacioni farmakokinetički model za *TPM* je prikazan jednačinama 6.1-8 i 6.1-9, u okviru kojih je kvantifikovan uticaj faktora varijabilnosti. Uključivanjem kovarijata u osnovni model redukovana je neobjašnjena interindividualna varijabilnost za 12.4% i vrednost *OFV* za 69.953 ($p < 0.001$). Rezultati analize kovarijata su pokazali da *CL/F TPM* zavisi od bubrežne funkcije i koterapije karbamazepinom, što je u skladu sa prethodnim saznanjima (Bouillon-Pichault i sar., 2011; Contin i sar., 2002; Cross i Riney, 2009; FDA-Topamax; Ferrari i sar., 2003; Garnett, 2000; May i sar., 2002; SKL-Topamax). Međutim, dobijen model dodatno omogućava kvantifikaciju efekata ovih faktora na eliminaciju *TPM* (jednačina 6.1-8). Kao što se može videti povećanje *CL/F* pod uticajem doze karbamazepina i *eGFR* je najbolje opisano linearnim i eksponencijalnim modelom (Tabela 6.1-43). Prema finalnoj jednačini, *CL/F* se u proseku povećava za 47.6% u slučaju prisutne doze karbamazepina od 1000 mg/dan, u odnosu na situaciju kada nije uveden ovaj lek. Štaviše, prosečan *CL/F TPM* kod ispitivanih pacijenata na koterapiji karbamazepinom je bio za 60.8% veći nego kod pacijenata koji nisu uzimali taj lek. Međutim, iako su identifikovana dva značajna faktora varijabilnosti, tokom procesa građenja modela je razmatrano više potencijalnih koji opisuju demografske karakteristike, pušački status, biohemijske karakteristike i koterapiju. Stoga je u nastavku napravljen osvrt na sve razmatrane kovarijate sa aspekta fiziološke osnove ispitivanja, rezultata ispitivanja i njihovog tumačenja i poređenja sa prethodnim analizama.

Ispitan je uticaj **pušačkog statusa**, s obzirom da u određenom stepenu može uticati na metabolizam nekih lekova i dovesti do povećanja vrednosti CL/F (Miller, 1989; Pokrajac, 2007; Shargel i sar., 2005). Međutim, preliminarni grafik zavisnosti CL/F TPM i pušačkog statusa (Slika 6.1-6) ne upućuje jasno na uticaj ovog faktora, ali svakako da se ne vidi povećanje parametra eliminacije. To je ispitano i odgovarajućom analizom (Tabela 6.1-10), pri čemu nije zabeležena statistički značajna promena u OFV ili interindividualnoj varijabilnosti, prilikom uvođenja pušačkog statusa kao kategoričke kovarijate u model. Štaviše, 95% CI za parametar koji povezuju CL/F i ispitivani faktor obuhvata 0.

Od **demografskih karakteristika** najčešće se ispituju godine, pol, telesna masa i rasa kao faktori farmakokinetičke varijabilnosti. Godine pacijenta, kao intrinzička kovarijata su često istraživane u populacionim analizama jer mnogi fiziološki procesi zavise od njih. Tako se, recimo, i renalna i hepatička funkcija (i telesna masa) menjaju značajno sa godinama, što može voditi ka potrebi za korigovanjem brzine primene leka. Mnoge druge karakteristike koje utiču na farmakokinetiku leka zavise od godina života, uključujući volumen telesnih tečnosti, sadržaj masnog tkiva, mišićne mase, albumina, protok krvi i drugo (Bonate, 2006; Pokrajac, 2007; Rowland i Tozer, 2011). Pored uzrasta, telesna masa je jedna od najčešće identifikovanih kovarijata. Svi parametri strukturalnog modela, izuzev onih koji se odnose na resorpciju, mogu biti pod uticajem telesne mase. Kako veličina organa, protok krvi i brzina metabolizma zavise od telesne mase, sledi da će i farmakokinetički parametri koji zavise od veličine organa i protoka krvi biti funkcija ove varijable, što predstavlja osnovu alometrije (Bonate, 2006). Štaviše, kod nekih lekova se i razlike u farmakokinetici između polova navode kao mogućnost. Razlike potiču od jedinstvene ženske anatomije i fiziologije, kao i hormonskih fluktuacija tokom životnog ciklusa žena. Recimo, primećena je razlika u aktivnosti određenih enzima i transportnog P-gp između žena i muškaraca. Pored toga, kod žena je generalno manja telesna masa i veličina organa, veći procenat masnog tkiva, niža vrednost GFR i različit motilitet gastrointestinalnog trakta u odnosu na muškarce (Meibohm i sar., 2002; Pokrajac, 2007). Tako je, recimo, zabeležen uticaj pola na V TPM , jer su detektovane niže vrednosti kod žena (SKL-Topamax; SPC-Topamax). Sa druge strane, rasa je bila značajna determinanta samo kod pojedinih lekova, i to često zbog genetičkih razlika u

metabolizmu (Bonate, 2006). U ovom istraživanju starost, pol, telesna masa i visina nisu ispitivani kao nezavisni faktori za parametar eliminacije jer su pored serumskog kreatinina, korišćeni za računanje *eGFR*. Jedino je telesna masa inkorporirana u model i to u jednačinu za *V/F* (jednačina 6.1-9). S obzirom da je slična zavisnost prepoznata i u prethodnim populacionim studijama uključujući i one sa *TPM*, uticaj telesne mase na parametar distribucije je inkorporiran već u okviru građenja osnovnog modela (Ahmed i sar., 2015; Bonate, 2006; Girgis i sar., 2010; Vovk i sar., 2010). Dodatno, prepoznat je u nekim studijama i efekat telesne mase na parametar eliminacije (Ahmed i sar., 2015; Brittain i Wheless, 2015; Girgis i sar., 2010). Što se tiče pola i rase, uglavnom nije evidentiran uticaj na *CL TPM* u dostupnoj literaturi (FDA-Topamax; Vovk i sar., 2010). Međutim, Huh i saradnici su u multiploj regresionoj analizi pored doze (izražene po kg telesne mase) i koterapije, pokazali i uticaj pola na nivo *TPM*, dok se godine nisu izdvojile među bitnim faktorima, verovatno jer nije bila uključena pedijatrijska populacija (Huh i sar., 2013). Ipak kada je u pitanju starost pacijenata, tu su rezultati konkretniji i konzistentniji u zaključivanju da su godine bitan faktor varijabilnosti. Tako je u brojnim prethodnim studijama pokazana ubrzana eliminacija *TPM* u pedijatrijskoj populaciji, dok su vrednosti *CL/F* (ml/h/kg) uglavnom bile veće nego kod odraslih pacijenata (Battino i sar., 2005; Bourgeois, 2000; Cross i Riney, 2009; Ferrari i sar., 2003; Italiano i Perucca, 2013; Johannessen Landmark i sar., 2012a; Johannessen i Landmark, 2008; Perucca, 1997, 2006; Rosenfeld i sar., 1999). Sa druge strane, kod starijih pacijenata je generalno primećeno smanjenje u vrednosti *CL/F* (Cross i Riney, 2009; Italiano i Perucca, 2013; Johannessen i Landmark, 2008; Perucca i Bialer, 1996). May i saradnici su ispitivali potencijalni uticaj doze (izražene po kg telesne mase), starosti, pola i koterapije na nivo leka. Potvrđen je značajan uticaj svih varijabli izuzev pola. Pri tome je dobijena pozitivna korelacija između godina i nivoa leka (May i sar., 2002). Slično je i u drugim studijama primećena pozitivna veza između nivoa *TPM* i godina (Adin i sar., 2004; Ferrari i sar., 2003). Sa druge strane, Vovk i saradnici su u okviru populacionog modela prikazali pozitivnu korelaciju između godina i *CL/F* (l/h), koristeći podatke od 26 ispitanika (8-54 godine). Međutim kada se koriguje po telesnoj masi, dobije se u proseku za 50% veći *CL/F* kod dece nego odraslih (Vovk i sar., 2010). U okviru homogenije pedijatrijske populacije negativna korelacija sa korigovanim *CL/F* po telesnoj masi je dokumentovana (Battino i sar., 2005; Dahlin i Ohman, 2004). Bouillon-Pichault i saradnici su u populaciji

dece (6 meseci-4 godine) razvili finalni model koji je pored uticaja induktora na parametar eliminacije, uključivao i efekat telesne mase i godina na V/F (Bouillon-Pichault i sar., 2011). Girgis i saradnici su opisali u populacionom modelu da dispozicija TPM pored telesne mase i koterapije, zavisi i od godina na prethodno opisan način (Girgis i sar., 2010). Međutim, pored toga što su u našem istraživanju godine iskorišćene za računanje $eGFR$, pa nisu ispitivane kao nezavisna varijabla, ograničavajući faktor je činjenica da nije bila uključena neka druga starosna kategorija.

Pored telesne mase, **renalna funkcija** je verovatno najčešći faktor koji se može primetiti u populacionim modelima, jer bubrezi predstavljaju jedan od glavnih puteva eliminacije lekova. Kako se većina lekova delimično ili potpuno eliminiše putem urina, funkcija bubrega je jedan od glavnih parametara za prilagođavanje režima doziranja lekova. Pri tome, pokazano je da oslabljena renalna funkcija može uticati i na druge farmakokinetičke procese. Iako postoje ograničenja koja su u vezi sa interindividualnom varijabilnošću u nivou serumskog kreatinina u zavisnosti od mišićne mase, godina, pola, ipak se koristi kao takav i za preračunavanje parametara procene funkcije bubrega (Rowland i Tozer, 2011; Verbeeck i Musuamba, 2009). Zato je u ovom istraživanju merena vrednost serumskog kreatinina kod pacijenata uključenih u populacionu analizu, što je kasnije poslužilo za preračunavanje $eGFR$. Imajući u vidu da je renalni put dominantan u eliminaciji TPM , očekivano je bilo da se ispita i zabeleži renalna funkcija kao faktor varijabilnosti CL/F ovog leka. Već se na slici 6.1-7 može videti trend u podacima, odnosno vrednosti individualnog CL/F su veće pri višim vrednostima $eGFR$. Takođe, važno je da nije pokazana značajna korelaciju ni sa jednim faktorom koji se nezavisno ispituje u unikovarijatnim modelima ($r < 0.5$). Pri statističkoj analizi je pokazano da je kod svih modela značajno smanjena vrednost OFV (Tabela 6.1-12). Za dalju analizu je odabran eksponencijalni model, koji najbolje opisuje uticaj $eGFR$ i dovodi do najvećeg sniženja vrednosti OFV (za 26.343) i varijabilnosti u CL/F (za 5.1%) u odnosu na osnovni model. U tabelama 6.1-43 - 6.1-45 su prikazani koraci stepenovanog građenja populacionog modela, gde se može videti da je $eGFR$ uključena u potpuni model kao druga kovarijata zbog značajnog smanjenja OFV od 17.379 ($p < 0.001$). U poslednjem koraku je ova kovarijata testirana po strožem kriterijumu. Kada se isključi njen uticaj, dobija se redukovani model kome se OFV promenila za više od 6.63 ($p <$

0.01), što je rezultovalo zadržavanjem ovog faktora u finalnom modelu (Tabela 6.1-45). Štaviše, uticaj $eGFR$ je potvrđen i poređenjem grafika zavisnosti sa η za osnovni i finalni model (Slika 6.1-25). Pri tome se može videti da se trend koji je bio prisutan u osnovnom modelu gubi nakon uvođenja ovog faktora. Iz finalne jednačine (6.1-8) se može kvantifikovati promena u CL/F uzimajući u obzir odstupanje $eGFR$ od vrednosti medijane.

Kao što je već rečeno posmatran efekat o uticaju renalne funkcije nije iznenađujući s obzirom da je i u postojećim izvorima informacija zabeležen značaj ovog faktora varijabilnosti. U prethodnoj studiji CL/F TPM je bio smanjen čak za 42% kod umerenog i za 54% kod ozbiljnog oštećenja renalne funkcije (Cross i Riney, 2009; FDA-Topamax; Garnett, 2000). Preporuka je da kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min) TPM treba davati sa oprezom (SKL-Topamax; SPC-Topamax). Takođe, može se razmotriti korigovanje doze prema bubrežnoj funkciji individualnog pacijenta (Cross i Riney, 2009; Garnett, 2000; Johannessen Landmark i sar., 2012b; Perucca, 1997). Međutim, u mnogim populacionim studijama nije ispitivan ovaj faktor. Vovk i saradnici su ispitivali uticaj CL_{CR} na CL/F , međutim nije došlo do značajnog smanjenja OFV vrednosti, verovatno zbog uskog opsega vrednosti kod pacijenata (Vovk i sar., 2010).

Za lekove koji se eliminišu na nivou jetre, pre svega farmakokinetički parametri eliminacije zavise od njene funkcije. Štaviše, jetra ima centralnu ulogu u resorpciji i dispoziciji velikog broja lekova. Smanjena hepatska funkcija dovodi do sveukupnog smanjenja metabolizma velikog broja lekova, zavisno od zastupljenosti u ukupnoj eliminaciji leka (Shargel i sar., 2005; Verbeeck, 2008). TPM se manjim delom metaboliše i to uglavnom putem CYP izoenzima na nivou jetre (Cross i Riney, 2009; Patsalos, 2005; Perucca, 1997). Pri tome, spada u grupu lekova sa niskom hepatskom ekstrakcijom (<30%), koji se u malom procentu vezuje za proteine plazme. Kod takvih lekova se u cirozi jetre ne očekuju krupne promene u biološkoj raspoloživosti, ali CL može biti redukovano (Delco i sar., 2005). Može se reći da su lekovi sa hepatskim CL (CL_H) ograničenog kapaciteta kojima je slobodna frakcija velika, generalno neosetljivi na stepen vezivanja za proteine (Burton i sar., 2006; Delco i sar., 2005; Shargel i sar., 2005; Verbeeck, 2008; Verbeeck i Horsmans, 1998).

Kao markeri funkcije jetre mogu se koristiti sledeći parametri **albumin**, **bilirubin**, **odgovarajući hepatski enzimi** i drugi (Bonate, 2006). U ovom istraživanju su bili ispitani

dostupni parametri, koji se prate u laboratorijama i mogu biti manje ili više izmenjeni u bolestima jetre (Mayo Clinic; Spasić i sar., 2003). Međutim, treba imati u vidu da za razliku od procene funkcije bubrega, indikatori oslabljene funkcije jetre ne predstavljaju kvantitativne parametre procene sposobnosti jetre da metabolizuje pojedinačne lekove (Delco i sar., 2005). U sprovedenom istraživanju pre ispitivanja ovih faktora provereno je da nema značajne korelacije ($r < 0.5$) sa drugim ispitivanim kovarijatama.

Uticao albumina je ispitivan putem eksponencijalnih, linearnih i stepenovanog modela. Slično su ispitani i ukupni proteini, iako se ovaj parametar ređe koristi (Bonate, 2006; Mayo Clinic; Spasić i sar., 2003). Na slici 6.1-8 i 6.1-9 se ne primećuje zavisnost između parametra eliminacije i ovih faktora. Takođe, 95% *CI* parametra koji opisuje efekat albumina i ukupnih proteina, u svim modelima obuhvata 0, što implicira da kod nekih pacijenata ispitivana kovarijata nema uticaja na *CL/F* leka. Pošto nije identifikovana statistički značajna promena u *OFV* ili interindividualnoj varijabilnosti, izvesno je da nema uticaja (Tabela 6.1-14 i Tabela 6.1-16).

Na isti način je ispitan i uticaj bilirubina, pri čemu su i dobijeni slični rezultati. Na grafiku se ne vidi trend u predstavljenim podacima (Slika 6.1-10). U skladu sa tim su i rezultati analize prikazani u tabeli 6.1-18. 95% *CI* parametra koji opisuje efekat bilirubina u svim modelima obuhvata 0. U skladu sa tim nije identifikovana ni statistički značajna promena u parametrima od interesa, potvrđujući da nema uticaja ovog faktora u ispitivanoj populaciji.

U narednom koraku je ispitivan uticaj enzima jetre na eliminaciju *TPM*. Preliminarni grafik zavisnosti *CL/F* i *AST* (Slika 6.1-11) ne ukazuje na značajnu relaciju. 95% *CI* parametra koji opisuje uticaj *AST* u svim modelima obuhvata 0. Takođe, nije zabeležena statistički značajna promena u vrednosti *OFV* u odnosu na osnovni model. Štaviše, nije zabeležena ni značajna redukcija interindividualne varijabilnosti, što dodatno potvrđuje izostanak uticaja *AST* na parametar eliminacije (Tabela 6.1-20).

Zatim je ispitivan uticaj enzima *ALP* na parametar eliminacije *TPM*. Na slici 6.1-12, nije uočljiva značajna relacija između ispitivanih varijabli. Međutim, u tabeli 6.1-22 se može videti da je redukcija *OFV* veća od 3.84 za sve ispitivane unikovarijantne modele. Pri tome je stepenovani model doveo do najveće promene u *OFV* (za 5.174). Jedino je u modelu 4, 95% *CI* parametra koji opisuje efekat kovarijate obuhvatao vrednost 0. Zbog svega navedenog za dalju analizu je odabran stepenovani model. Međutim, pri narednim

koracima stepenovanog modelovanja (Tabela 6.1-44) ova kovarijata nije ostala značajna, odnosno pri poređenju bikovarijatnih modela sa unikovarijatnim modelom, uticaj više nije bio primetan.

Poslednji enzim jetre koji je ispitivan je holinesteraza. Na slici 6.1-13 nije uočljiva značajna relacija sa parametrom eliminacije ispitivanog antiepileptika. U okviru svih ispitivanih unikovarijatnih modela (Tabela 6.1-24) 95% *CI* parametra efekta holinesteraze obuhvata 0. Pored toga, nije zabeležena ni statistički značajna promena u vrednosti *OFV*, niti je zabeležena značajna redukcija interindividualne varijabilnosti. Prema tome, rezultati potvrđuju da enzim holinesteraza nema uticaj na eliminaciju *TPM* u ispitivanoj populaciji pacijenata sa epilepsijom.

Finalni model sugerše da je *CL/F TPM* nezavisan od efekta enzima jetre u ispitivanoj populaciji pacijenata sa epilepsijom. Pored toga, nisu se značajnim izdvojili ni parametri poput bilirubina, albumina i ukupnih proteina. Postoji mogućnost da bi promena bila uočljiva kod ozbiljnih oštećenja jetre, odnosno kada bi u ispitivanoj populaciji bilo više pacijenata sa većim promenama u praćenim parametrima. U prethodnim populacionim modelima *TPM*, takođe, nisu bili značajni ovi parametri ili nisu čak ni ispitivani (Ahmed i sar., 2015; Bouillon-Pichault i sar., 2011; Girgis i sar., 2010; Vovk i sar., 2010). Vovk i saradnici su ispitivali uticaj *AST* i *ALT* na eliminaciju *TPM*, pri čemu uvođenje ovih kovarijata u model nije dovelo do statistički značajnog sniženja *OFV* (Vovk i sar., 2010). Jedino je kod pacijenata sa umerenim i ozbiljnim oštećenjem jetre zabeležena redukcija *CL/F* za oko 26% i posledično veća koncentracija leka. Ipak ove promene nisu razmatrane kao klinički značajne i uglavnom se kod doziranja *TPM* preporučuje oprez, a ne redukcija doze (Cross i Riney, 2009; SKL-Topamax; SPC-Topamax).

Lekovi koji se uzimaju u kombinaciji sa ispitivanim se razmatraju kao ekstrinzičke kovarijate. Populaciona farmakokinetička analiza je često uspešno primenjivana za identifikaciju i kvantifikaciju lek-lek interakcija (Bonate, 2006). U ovom istraživanju je ispitan efekat svih korišćenih antiepileptika i nekih psihoaktivnih lekova na farmakokinetiku *TPM*. Za sve ispitivane faktore koterapije prethodno je testirana asocijacija sa drugim nezavisnim kovarijatama i skoro u svim slučajevima nije bila značajna korelacija ($r < 0.5$). Što se tiče doze *TPM*, s obzirom na njegov farmakokinetički profil i činjenicu da uticaj nije evidentiran u prethodnoj populacionoj studiji (Vovk i sar.,

2010), odlučeno je da se ne ispituje kao faktor varijabilnosti. U prilog tome ide i prikaz na slici 6.1-14, gde se ne zapaža trend između doze TPM i CL/F . Međutim, Battino i saradnici su zabeležili određen efekat doze na CL/F u pedijatrijskoj populaciji, kao i multiplom regresionom analizom u sjedinjenoj populaciji dece i odraslih. Ova neočekivana pozitivna korelacija se često sreće kod TDM podataka i objašnjava se time da pacijenti sa većim CL/F verovatno imaju niže koncentracije, što iziskuje propisivanje većih doza (Battino i sar., 2005).

U okviru populacione farmakokinetičke analize je bilo ukupno 20 (25.64%) pacijenata kojima je **karbamazepin** bio uključen u terapiju. Uticaj koterapije karbamazepinom je prvo ispitan kao kategorička kovarijata i bio je značajan što se može videti i na preliminarnom grafiku (Slika 6.1-15) i u okviru rezultata analize (Tabela 6.1-25). Na grafiku je jasno uočljivo povećanje parametra eliminacije u prisustvu koterapije sa ovim induktorom, a zatim je i analizom potvrđeno značajno smanjenje OFV od 46.403 u odnosu na osnovni model. Zbog toga je u narednom koraku ispitan uticaj doze karbamazepina koristeći eksponencijalni, linearni, log-linearni i stepenovani model (Tabela 6.1-26). Pri tome se i na slici 6.1-16 uočava porast CL/F TPM sa povećanjem doze karbamazepina. Pri tome su svi modeli pokazali značajan uticaj na eliminaciju TPM što je prikazano u tabeli 6.1-27, implicirajući da je ova interakcija dozno zavisna. Najveće smanjenje vrednosti OFV u odnosu na osnovni model (za 52.573) i interindividualne varijabilnosti (za 9.7%) je ostvario linearni model, koji je i izabran za dalju analizu. Dodatno su ispitani i modeli karakteristični za pojavu saturacije (Tabela 6.1-28). Modeli su rezultovali u značajnoj redukciji OFV , ali generalno karakteristike nisu bile bolje u odnosu na prethodno izabrani linearni model, pre svega zbog većeg broja parametara koji moraju da se ispituju, što je prikazano u tabelama 6.1-29 - 6.1-31. Takođe, uzeta je u obzir i preporuka da se koristi kada god je moguće jednostavniji model (Bonate, 2006). Iako je u prethodnim populacionim studijama potvrđen povećan CL/F , uticaj karbamazepina, odnosno induktora enzima jetre je bio ispitan samo kao kategorička kovarijata (Bouillon-Pichault i sar., 2011; Brittain i Wheless, 2015; Girgis i sar., 2010; Vovk i sar., 2010). Tako su, recimo, Vovk i saradnici pronašli da je CL/F TPM veći u slučaju koterapije karbamazepinom za prosečno 70% (Vovk i sar., 2010). S obzirom da proces indukcije zahteva sintezu novih enzima, vremenski tok indukcije, i proces nakon

uklanjanja induktora, zavisi od brzine sinteze enzima odnosno njegove degradacije, i vremena potrebnog za postizanje stanja ravnoteže induktora. Može se reći da je generalno indukcija postepen i dozno zavistan proces (Brodie i sar., 2013; Patsalos i Perucca, 2003; Pokrajac, 2007; Vučićević i sar., 2011). Istraživanje u okviru ove doktorske disertacije je verovatno prva populaciona studija gde je veza između doze karbamazepina (kontinuirana varijabla) i $CL/F\ TPM$ kvantifikovana (jednačina 6.1-8). Treba napomenuti da tokom ispitivanja korelacije doze karbamazepina sa drugim faktorima, nije zabeležena značajna korelacija ($r < 0.5$), izuzev sa koterapijom lamotriginom. Međutim, ovo je verovatno posledica činjenice da su pacijenti primali ili jedan ili drugi lek (kod oko 85% pacijenata), a vrlo retko su bili primenjivani u kombinaciji.

U literaturi je dobro poznato da se pod uticajem induktora enzima jetre može očekivati povećanje $CL/F\ TPM$, što je potvrđeno u kliničkim studijama (Bialer i sar., 2004; Contin i sar., 2002; FDA-Topamax; Ferrari i sar., 2003; Huh i sar., 2013; Johannessen Landmark i sar., 2012a; May i sar., 2002; Patsalos, 2013a; Patsalos i Bourgeois, 2010; Perucca i Bialer, 1996; SKL-Topamax; Zaccara i Perucca, 2014). Tako se pretpostavlja da je interakcija sa karbamazepinom u vezi sa indukcijom hepatičkih enzima i kasnijim povećanjem metabolizma TPM (Drug Interaction Checker). Konkretno, u kliničkim studijama je zabeleženo povećanje $CL/F\ TPM$ skoro dva puta u prisustvu karbamazepina, dok je u pojedinim čak evidentiran i porast CL_R (Britzi i sar., 2005; Mimrod i sar., 2005; Sachdeo i sar., 1996). Sachdeo i saradnici su zabeležili niže C^{ss} za oko 40% u slučaju koterapije karbamazepinom. Pri tome, CL_{NR} je bio veći skoro tri puta, dok se CL_R nije menjao u slučaju koterapije karbamazepinom (Sachdeo i sar., 1996). Međutim, Britzi i saradnici su pored povećanja CL/F , zabeležili i statistički značajno povećanje CL_R . Takođe, rezultati ukazuju da se izloženost organizma najzastupljenijim metabolitima i njihovo izlučivanje povećavaju u prisustvu karbamazepina. Odnos PIK -ova za metabolit i nepromenjeni lek se povećao oko 3 puta za 2,3-diol- TPM , odnosno 2 puta za 10-OH- TPM . Ova zapažanja sugerišu na mogućnost da je enzim odgovoran za formiranje ovih metabolita odgovoran za karbamazepinom posredovanu indukciju (Britzi i sar., 2005). Slične rezultate su zabeležili Mimrod i saradnici u grupi pacijenata na koterapiji karbamazepinom u odnosu na kontrolnu grupu, pre svega u vrednosti CL/F (2.1 vs 1.2 l/h, $p < 0.05$). Razlika u CL/F je bila povezana sa značajnim povećanjem CL_{NR} , ali je u grupi pacijenata sa karbamazepinom došlo do

porasta i CL_R (Mimrod i sar., 2005), kao i prethodno na zdravim ispitanicima. Međutim, iako Sachdeo i saradnici nisu zabeležili promenu u CL_R (Sachdeo i sar., 1996), rezultati ove dve studije upućuju na mogućnost da renalni put eliminacije ostaje značajan u prisustvu induktora enzima jetre (Britzi i sar., 2005; Mimrod i sar., 2005). Mehanizam nije objašnjen, ali su autori razmatrali kao objašnjenje eventualni uticaj karbamazepina na transportne proteine, kao što je P-glikoprotein (P-gp), i mogućnost da je TPM supstrat za P-gp posredovan transport (Giessmann i sar., 2004; Lexi-Comp; Luna-Tortos i sar., 2009; Mimrod i sar., 2005; Sills i sar., 2002; Zaccara i Perucca, 2014). Sa druge strane, trend u povećanju renalnog izlučivanja glavnih metabolita i odnosa PIK -ova metabolita i nepromenjenog leka je nastavljen u grupi pacijenata, pri čemu su određeni aspekti i izraženiji. Rezultati studija ukazuju da se indukcija karbamazepinom može opisati, barem delom, stimulacijom oksidativnih puteva (Mimrod i sar., 2005; Patsalos, 2013a).

Imajući u vidu rezultate ovog istraživanja i prethodnih studija jasno je da uvođenje ili povlačenje karbamazepina u/iz terapije može zahtevati prilagođavanje režima doziranja. U skladu sa tim je i preporuka iz *Lexi-Comp* baze interakcija gde je označena kao ozbiljna i pripada kategoriji D. Pri tome se preporučuje praćenje redukcije kontrole napada i po potrebi korigovanje doze TPM (Lexi-Comp). S obzirom da je u razvijenom modelu kvantifikovan uticaj faktora varijabilnosti, pre svega doze karbamazepina, rezultati mogu biti korisni upravo kao vodič u odabiru i preračunavanju potrebne doze TPM .

Kombinacija TPM sa **lamotriginom** je bila često zastupljena u ispitivanoj populaciji u ovoj analizi, preciznije kod 50 (64.10%) pacijenata. Efekat na eliminaciju TPM je ispitivan kao kategorička i kontinuirana varijabla. Na slici 6.1-17 gde je predstavljena zavisnost individualnog CL/F TPM i prisustvo lamotrigina u terapiji se može uočiti blago smanjenje parametra eliminacije, dok se na slici 6.1-18 gubi uticaj lamotrigina kad se prikaže kao doza. U prvom koraku analize je dobijeno statistički značajno smanjenje OFV za sve ispitivane unikovarijatne modele. Pri tome, do najvećeg sniženja OFV dolazi kada se lamotrigin posmatra kao kategorička kovarijata, gde je zabeležena promena od 16.993 (Tabela 6.1-32 i Tabela 6.1-44). Pri tome, parametar koji opisuje uticaj faktora ima negativan predznak, navodeći na zaključak da se CL/F TPM smanjuje u prisustvu lamotrigina, što odgovara i trendu na grafiku. Slično, pri testiranju uticaja doze kao eksponencijalni i linearni model, OFV se smanjila statistički značajno

ali ne u tolikoj meri kao kada je ispitivana kategorička kovarijata (Tabela 6.1-34). Čak je u stepenovanom modelu došlo i do povećanja *OFV* i dobijen je suprotan uticaj kovarijate. Zbog toga je kategorička kovarijata odabrana za stepenovano građenje kovarijatnih modela. Međutim, već u drugom koraku nakon uvođenja doze karbamazepina, uticaj ovog faktora se gubi (Tabela 6.1-44). Interesantno je da koterapija lamotriginom ne pokazuje značajnu korelaciju ni sa jednim drugim ispitivanim faktorom ($r < 0.5$), izuzev sa karbamazepinom. Imajući to u vidu, postoji mogućnost da je možda smanjenje *OFV* u ovom slučaju, bilo povezano sa uticajem karbamazepina, što je objašnjeno prethodno u okviru diskusije o ovom leku. Dakle, uticaj koterapije lamotriginom na *CL/F TPM* nije prepoznat, što je u skladu sa prethodnim rezultatima i publikacijama (Adin i sar., 2004; Doose i sar., 2003a; May i sar., 2002; Zaccara i Perucca, 2014). Tako su Doose i saradnici ispitivali farmakokinetiku *TPM* u prisustvu lamotrigina na 13 pacijenata sa epilepsijom. Zabeležene su slične vrednosti *CL/F TPM* u odsustvu i prisustvu lamotrigina (Doose i sar., 2003a). Takođe, ni u istraživanjima koja su ispitivala uticaj više antiepileptika na farmakokinetički profil *TPM*, nije primećen statistički značajan uticaj lamotrigina (Adin i sar., 2004; May i sar., 2002). S obzirom da nije detektovana farmakokinetička interakcija, jedino se tokom kombinovane primene ova dva leka preporučuje praćenje aditivnih *CNS* depresivnih efekata (Lexi-Comp).

Kombinacija **valproinske kiseline** i *TPM* je veoma česta kod pacijenata koji ne odgovaraju na monoterapiju. U ispitivanoj populaciji je ova kombinacija bila primećena kod 34 pacijenata (43.59%). Zbog toga je praćen uticaj valproinske kiseline i kao kategoričke i kontinuirane varijable na eliminaciju *TPM*. Na slici 6.1-19 se prepoznaje blago smanjenje *CL/F TPM* u prisustvu valproinske kiseline, dok su na slici 6.1-20 podaci rasuti i ne primećuje se uticaj doze leka. Kada se ispitivala kategorička kovarijata, došlo je do sniženja (za 2.447, $p > 0.05$), ali ne i statistički značajne promene *OFV*, dok 95% *CI* parametra koji opisuje uticaj koterapije obuhvata 0 (Tabela 6.1-35). Tokom ispitivanja eventualnog efekta doze, promena je bila još manja nego kada je posmatrana kategorička kovarijata (Tabela 6.1-37). Dakle, u ispitivanoj populaciji odraslih pacijenata sa epilepsijom nije pokazan značajan uticaj valproinske kiseline na farmakokinetiku *TPM* što je u skladu sa većinom prethodno publikovanih rezultata (Adin i sar., 2004; Contin i sar., 2002; Huh i sar., 2013; May i sar., 2002; Mimrod i sar., 2005; Vovk i sar., 2010).

Recimo, u istraživanjima koja su ispitivala istovremeno uticaj više antiepileptika, valproinska kiselina nije izdvojena kao lek koji značajno utiče na koncentraciju *TPM* (Adin i sar., 2004). Međutim, Rosenfeld i saradnici su zabeležili veće vrednosti *CL/F* (29.8 vs 25.9 ml/min, $p < 0.05$) u grupi pacijenata na koterapiji valproinskom kiselinom. Zbog toga je izloženost *TPM* bila manja, pa su C_{max} (5.8 vs 6.8 $\mu\text{g/ml}$, $p < 0.05$) i $PIK_{0 \rightarrow 12}$ (56.8 vs 66.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $p < 0.05$) nakon normalizacije na odgovarajuću dozu, imale niže vrednosti u toku koterapije. Pri tome, vrednost CL_R , iako veća, nije bila značajno drugačija u grupi ispitanika na koterapiji, dok je CL_{NR} bio povećan za skoro 22%. Autori ovog rada su razmatrali da ove promene mogu biti posledica indukcije metabolizma leka ili redukovane resorpcije (Rosenfeld i sar., 1997b). Sa druge strane, Mimrod i saradnici su primetili da su CL/F i CL_R u grupi pacijenata na koterapiji valproinskom kiselinom, vrlo slični kontrolnoj grupi potvrđujući da valproinska kiselina nema uticaj na farmakokinetiku *TPM* sa kliničkim značajem. Dizajn ove studije verovatno nije bio adekvatan da se detektuju male promene u CL_{NR} kao u prethodnoj studiji. Ipak, potencijalan uticaj na metabolizam je u ovoj studiji povezan sa pojavom trenda ka višim koncentracijama većine metabolita *TPM* i povećanjem odnosa *PIK*-ova metabolita i nepromenjenog leka za 2,3-diol-*TPM* i statistički značajno za 10-OH-*TPM* (Mimrod i sar., 2005). Jedna nedavno publikovana studija je ispitivala farmakokinetičku varijabilnost nekih novijih antiepileptika sa posebnim osvrtom na uticaj induktora i inhibitora metabolizma. Rezultati ukazuju na umerenu redukciju CL/F *TPM* od skoro 25% u slučaju koterapije valproinskom kiselinom (Johannessen Landmark i sar., 2012a). Iako efekat valproinske kiseline ne izgleda da je klinički značajan, oprez se preporučuje kada se kombinuju ova dva leka, jer *TPM* takođe može uticati na eliminaciju valproinske kiseline (Bialer i sar., 2004; Rosenfeld i sar., 1997b; Vucicevic i sar., 2009). Takođe, ni u *Lexi-Comp* bazi interakcija se ne preporučuje praćenje koncentracije lekova, već samo pojave neželjenih reakcija favorizovanih u kombinaciji ova dva leka, što je označeno kao umerena interakcija kategorije C (*Lexi-Comp*).

U ovoj studiji efekat koterapije sa ***levetiracetamom***, ***benzodiazepinima*** i ***risperidonom*** na CL/F *TPM* nije detektovan. To je u skladu sa prethodnim podacima pronađenim u odgovarajućoj literaturi (Drug Interaction Checker; Huh i sar., 2013; *Lexi-Comp*; Patsalos, 2013a; Vovk i sar., 2010; Zaccara i Perucca, 2014). S obzirom da je

kombinacija sa levetiracetamom bila česta (31 pacijent, odnosno 39.74%) u ovom istraživanju, ispitivana je kao kategorička i kontinuirana kovarijata. Na slikama 6.1-21 i 6.1-22, nije uočljiva značajna relacija sa CL/F TPM . Prilikom ispitivanja uticaja levetiracetama kao kategoričke i kontinuirane varijable, 95% CI parametra koji opisuju uticaj faktora obuhvata 0. Ispitivani modeli nisu doveli do značajnog sniženja OFV u odnosu na osnovni model, niti do značajne redukcije varijabilnosti. Sa druge strane, uticaj koterapije sa risperidonom i benzodiazepinima je ispitivan samo kao kategorička kovarijata. Primena risperidona je evidentirana kod 6 pacijenata (7.69%) dok je primena različitih benzodiazepina (bromazepam, klobazam, klonazepam, diazepam, lorazepam) zabeležena kod 14 pacijenata (17.95%). Grafici zavisnosti sa individualnim vrednostima CL/F ne ukazuju na značajnu asocijaciju (Slika 6.1-23 i Slika 6.1-24). Nije zabeležena značajna promena OFV vrednosti, dok 95% CI uticaja obe kovarijate obuhvata 0 (Tabela 6.1-41 i Tabela 6.1-42). Takođe, ni u *Lexi-Comp* bazi se ne prepoznaje farmakokinetička interakcija sa ovim lekovima. U slučaju kombinacije sa levetiracetamom i benzodiazepinima savetuje se praćenje aditivnog CNS depresivnog efekta. Sa druge strane, u kombinaciji sa risperidonom treba biti oprezan zbog antiholinergičkog efekta koji povećava rizik za neke neželjene reakcije na TPM (*Lexi-Comp*).

S obzirom da je samo 1 pacijent bio na koterapiji fenobarbitonom, uticaj na eliminaciju TPM nije mogao biti ispitivan. Takođe, pregabalin je korišćen u terapiji kod svega 2 pacijenta i kako prema prethodnim informacijama ne utiče na farmakokinetički profil TPM , nije ni bilo potrebno ispitivati njegov uticaj (*Lexi-Comp*). Tako su Huh i grupa autora pratili efekat različite koterapije na nivo TPM , pri čemu razlika nije bila značajna među pacijentima na monoterapiji i koterapiji sa neinduktorima uključujući i pregabalin pored lamotrigina, valproinske kiseline i levetiracetama. Pri tome uticaj fenobarbitona je zabeležen, ali nije bio statistički značajan (Huh i sar., 2013). Nakon detaljnog opisa ispitivanja svih kovarijata i odabira značajnih za finalni model pristupa se njegovoj proceni i validaciji.

Primena modela zavisi velikim delom od njegove validacije. Kada se model koristi u deskriptivne svrhe, poželjno je proceniti standardne dijagnostičke grafike, pouzdanost i stabilnost modela. Pouzdanost analize se proverava procenom dijagnostičkih grafika, parametara, SE i drugim pristupima, dok se stabilnost potvrđuje najčešće *bootstrap*

analizom. Sa druge strane prediktivni modeli imaju za cilj primenu na pacijentima koji su van populacije korišćene za analizu. U tu svrhu je potrebno proceniti prediktivne karakteristike modela (Ette i Williams, 2007; Mould i Upton, 2012).

Procena adekvatnosti i validacija modela je sprovedena sa nekoliko pristupa. Pre svega, treba istaći da je preciznost procene parametara finalnog modela bila u skladu sa preporukama. Vrednosti *RSE* za *CL/F* i *V/F* su bile znatno ispod prihvatljive granice od 25-30%, pri čemu su i parametri koji opisuju uticaj kovarijata bili u okviru preporuka. Sa druge strane, parametri slučajnog efekta se često dobijaju sa manje preciznosti, i vrednosti ispod 40-50% se generalno smatraju razumnim (Ette i sar., 2004c; Mould i Upton, 2013; Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Imajući to u vidu kao i rezultate za finalni model (poglavlje 6.1.3), možemo zaključiti da su parametri slučajnih efekata takođe adekvatno procenjeni. Zatim, treba istaći da su gradijenti za svaki od procenjenih parametara bili u prihvatljivim granicama i različiti od 0. Na kraju su proverene pretpostavke modela i odgovarajućim testovima je potvrđena normalna distribucija η_{CL} i *CWRES*, što se može videti na odgovarajućim histogramima (Slika 6.1-27 i Slika 6.1-28). Takođe, bitno je napomenuti da je većina *CWRES* bila raspoređena između -2 i +2, što je u skladu sa preporukama (Mould i Upton, 2013).

U nastavku su analizirani odgovarajući grafici, slično kao i za osnovni model. Predviđene koncentracije su se dobro slagale sa izmerenim vrednostima, i na populacionom i na individualnom nivou (Slika 6.1-29 i Slika 6.1-30). Na graficima se vidi da su vrednosti uglavnom bile ravnomerno raspoređene sa obe strane linije identiteta. Prilikom tumačenja *PRED vs DV* grafika, treba uzeti u obzir da rasipanje oko linije identiteta generalno može zavisiti i od neobjašnjene rezidualne varijabilnosti, neobjašnjene varijabilnosti u parametrima, opsega doza, prilagođavanja doze (npr. titracija do odgovarajućeg odgovora), itd. Sa druge strane, kod *IPRED vs DV* grafika neobjašnjena varijabilnost u parametrima nema uticaj na interpretaciju. Međutim, korisnost ovog grafika zavisi od toga da li su individualni podaci dovoljno informativni. U slučaju oskudnih podataka, *IPRED* se skuplja ka pravim vrednostima („*perfect fit*“ fenomen), što se proverava putem vrednosti ϵ -skupljanja. Posledično se smanjuje korist ovog grafika za procenu modela i vrednost ne bi trebalo da prelazi 20-30% (Karlsson i Savic, 2007; Savic i Karlsson, 2009). U finalnom modelu *TPM* vrednost ϵ -skupljanja je visoka (27.4%), ali ipak niža od donje granične vrednosti od 30%. Imajući sve u vidu ne

treba se u potpunosti oslanjati na dobijeni grafik sa *IPRED* (Bonate, 2006). Dodatno, visoke vrednosti se odražavaju i na dijagnostičku moć grafika sa *IWRES* koji se koristi za procenu rezidualnog modela (Savic i Karlsson, 2009). Ovako dobijena vrednost u populacionom modelu *TPM* se može objasniti oskudnim podacima, s obzirom da su bili dostupni od 1 do 2 uzorka po pacijentu, kod ukupno 78 ispitanika. Sa druge strane, zabeležena vrednost η -skupljanja u finalnom modelu (13.9%) je bila znatno niža. Dakle, može se pretpostaviti da oskudno uzorkovanje i ograničen broj pacijenata nije uticao na procenu efekata kovarijata. Pored navedenih standardnih grafika, prikazana je zavisnost *CWRES* i vremena nakon poslednje doze (Slika 6.1-31) za finalni model. Može se videti da je većina reziduala raspoređena između vrednosti -2 i +2, što je u skladu sa preporukama (Mould i Upton, 2013). Takođe, urađene su i dodatne metode validacije obzirom na prethodno navedena ograničenja.

U daljem ispitivanju je urađena *bootstrap* analiza, što je danas neizostavni pristup u populacionom modelovanju za procenu stabilnosti razvijenog modela. Dakle, programirano je da se izradi 1000 novih setova (uzoraka) podataka, iz originalnog seta podataka slučajnim uzorkovanjem sa ponavljanjem (prilog 5). Zatim su iz uspešno dobijenih uzoraka preračunate vrednosti parametara, kako centralne tendencije tako i parametri disperzije podataka (Tabela 6.1-47), i bile su slične onima dobijenim na stvarnim podacima (Tabela 6.1-46). To implicira da se finalni model ne menja značajno bez obzira da li u uzorku nedostaje određeni pacijent (podatak), odnosno da je finalni model stabilan.

Karakteristike finalnog modela su procenjene i primenom simulacionih tehnika. Iako su ove metode ranije predstavljale prestiž u modelovanju, danas su osnovni i skoro obavezni aspekt validacije modela. Generalno, *VPC* procenjuje da li model opisuje centralnu tendenciju i varijabilnost u izmerenim podacima, tako što ih poredi sa simuliranim vrednostima (Byon i sar., 2013). U ovom istraživanju, *pvcVPC* za finalni model (Slika 6.1-32) prikazuje da se vrednosti medijane, 5. i 95. percentila iz originalnih podataka u velikoj meri nalaze u okviru 95% *CI* simuliranih predikcija. Imajući sve to u vidu, možemo zaključiti da rezultati ukazuju na zadovoljavajuće performanse modela. Takođe, u poređenju sa osnovnim modelom, *pvcVPC* za finalni model ukazuje na bolju predikciju (Slika 6.1-4 i Slika 6.1-32). Medijana izmerenih podataka je u većem opsegu vremena u okviru simuliranih *CI* i sa tog aspekta je finalni bolji nego osnovni model. Pri

tome, imajući u vidu najčešći režim doziranja za ovaj lek i vreme uzorkovanja, najveći broj merenja se upravo može očekivati u periodu za koji grafik pokazuje dobro slaganje izmerenih i simuliranih podataka.

Iako je *VPC* značajno dijagnostičko sredstvo, ima određenih nedostataka i procena grafika zavisi od samog istraživača (Post i sar., 2008). Validacija modela pomoću *VPC*-a može biti dvosmislena kada se vrednosti doze, vremena doziranja, uzorkovanja i merenja i/ili vrednosti kovarijate razlikuju između ispitanika ili kada nisu dostupni svi podaci za svakog ispitanika, kao na primer kod oskudnog uzorkovanja (Karlsson i Savic, 2007; Owen i Fiedler-Kelly, 2014; Post i sar., 2008). Mali broj uzoraka ograničava mogućnost dobijanja potpunog *C-t* profila leka i smanjuje pouzdanost ako se samo *VPC* koristi za procenu modela. U ovom istraživanju je radi regulisanja razlika koje potiču od varijacija u nezavisnoj varijabli (npr. doza, vreme, vrednost kovarijata) urađena korekcija za predikciju i varijabilnost (*pvcVPC*) i za osnovni i finalni model. Pored toga, pripremljen je *NPC* grafik, pri čemu su korišćena merenja dobijena pre primene jutarnje doze leka, jer se te vrednosti mogu predviđati na osnovu finalnog populacionog modela *TPM* za *CL/F*. Intervali predikcije izmerenih podataka i simuliranih podataka se porede i uključuju *CI* za simulirane podatke. Prednost u odnosu na *VPC* je što se mnogi intervali predikcije mogu ispitivati u isto vreme (Holford i Karlsson, 2008). U vezi sa tim su prikazane donje i gornje granice različitih intervala predikcije (0, 20, 40, 50, 60, 80, 90 i 95%) dobijenih na originalnim podacima i odgovarajući 95% *CI* dobijeni na simulacijama. Na slici 6.1-33 je prikazan *NPC* finalnog populacionog modela *TPM*, gde se može videti da su izmerene vrednosti bile u okviru 95% *CI* simuliranih predikcija. Nasuprot tome, *NPC* osnovnog populacionog modela (Slika 6.1-5) pokazuje odstupanja kod donjeg limita skoro svih intervala predikcije (40, 50, 60, 80, 90 i 95%). Dakle, kada se porede modeli pre i posle uvođenja kovarijata, jasno je da finalni model ima bolje karakteristike, jer nema uočenih odstupanja.

Prilikom validiranja i procene modela, treba imati u vidu da se ne može dobiti potpuno tačan model za biološki sistem, jer su oni sami po sebi često nelinearni i kompleksni. Ambiciozno je očekivati da se pomoću ograničenog broja ispitanika i prikupljenih opservacija po pojedincu, može dobiti pravi model i procena parametara sa odgovarajućim stepenom preciznosti. Ipak, moguće je dobiti razumnu aproksimaciju ili pojednostavljenje pravog modela, koja bi bila prihvatljiva. Box je izjavio na vrhuncu

razvoja modelovanja „svi modeli su pogrešni, ali su neki korisni“. Možemo reći da su neki modeli bolji od drugih, ali treba imati u vidu da su generalno zavisni od ugla analize razmatranja posmatrača (Bonate, 2006).

Ograničenje ovog istraživanja je pre svega oskudna strategija uzorkovanja biološkog materijala koja je onemogućila evaluaciju varijabilnosti u V/F i procenu parametara resorpcije. Zatim, zabeležena je relativno visoka vrednost ε -skupljanja, ali opet u granicama prihvatljivosti. Bez obzira na nedostatke, rezultati studije potvrđuju izvodljivost procene CL/F TPM , ključnog parametra za definisanje brzine primene leka, pri oskudnom uzorkovanju krvi, kao i procenu uticaja različitih faktora na eliminaciju leka. Osim toga, dobijeni populacioni model treba posmatrati sa aspekta razmatranja preporuka za režima doziranja u odgovarajućim situacijama.

Generalno, kada je ukupna interindividualna varijabilnost u parametrima mala, mogu se očekivati slični $C-t$ profili među pacijentima. Tada će i doza potrebna da se postigne određeni opseg koncentracija biti slična. Međutim, kada značajna razlika u parametrima postoji, primena istog režima doziranja rezultuje u značajnim varijacijama u profilima između pacijenata. Ipak, u meri u kojoj varijacija može biti objašnjena merljivim kovarijatama, režim doziranja se može individualno prilagoditi tako da bude verovatnije da se dobije željeni opseg koncentracija (Owen i Fiedler-Kelly, 2014). Upravo se u tome ogleda veliki značaj razvijenog populacionog modela TPM . Ne samo da su u finalnom modelu identifikovane i kvantifikovane značajne kovarijate, već je i neobjašnjena varijabilnost smanjena na samo 16.5%. Da bi se postigla individualna procena, validirani populacioni farmakokinetički model se može koristiti kao *a priori* informacija, u kombinaciji sa izmerenom koncentracijom. Uz pomoć Bajesove analize se određuju individualni parametri uzimajući u obzir podatke od pacijenta i dostupne informacije o populacionoj farmakokinetičkoj analizi leka (Burton i sar., 2006; Rosenbaum i sar., 1995). Dakle, ovaj model omogućava individualizaciju režima doziranja TPM u kliničkoj praksi. Informacija može biti korisna kao vodič u razmatranju režima doziranja, uz praćenja kliničkog efekta. To je pre svega potrebno kod pojedinaca čiji farmakokinetički parametri odstupaju od tipične populacione vrednosti (Rosenbaum i sar., 1995), što se u ovom slučaju očekuje posebno kod pacijenata koji su na koterapiji karbamazepinom. Pored toga, i sama jednačina modela sa kvantifikovanim efektima

kovarijata daje podršku i osnovu za oprez pri doziranju kod određenih pacijenata sa prisutnim faktorima varijabilnosti. Štaviše, validirani model se može upotrebiti i za odgovarajuće simulacije radi ispitivanja potencijalnih kliničkih situacija (Bonate, 2006; Ette i sar., 2004c; Mould i Upton, 2012; Owen i Fiedler-Kelly, 2014).

Sa aspekta merenja koncentracija leka i prilagođavanja režima doziranja, populaciona farmakokinetička analiza nedvosmisleno daje doprinos u boljoj interpretaciji rezultata i donošenju zaključaka. Generalno situacije u kojima bi praćenje antiepileptika verovatno bilo od koristi su nakon početka terapije ili prilagođavanja doze, za uspostavljanje individualnog terapijskog opsega, kao pomoć u dijagnostici kliničke toksičnosti, za procenu adherence, kada se predviđa potencijalno značajna farmakokinetička promena i drugo (Huh i sar., 2013; Johannessen i Landmark, 2008; Johannessen i Tomson, 2006; Patsalos i sar., 2008). Iako se *TPM* rutinski ne prati, zbog farmakokinetičke varijabilnosti u određenim situacijama može biti korisno praćenje. Posebna pažnja je potrebna prilikom uvođenja ili povlačenja leka koji indukuje enzime jetre, jer se očekuju promene u koncentraciji *TPM* (Huh i sar., 2013). Ipak, ne treba zaboraviti preporuke da se doza nikada ne prilagođava samo na osnovu koncentracije leka u serumu, već prvenstveno to treba da bude opravdano pažljivom procenom pacijentovog kliničkog stanja. Konkretno, dozu ne treba modifikovati kod pacijenata koji imaju adekvatnu kontrolu bolesti, bez napada, samo zato što su koncentracije ispod referentnog opsega, niti kod pacijenata koji je sa kliničkog aspekta dobro uprkos činjenici da su koncentracije iznad ovog opsega (Patsalos i sar., 2008).

Može se zaključiti da rezultati ove doktorske disertacije potvrđuju moguću primenu populacionog modelovanja, a samim tim i farmakometrije u kliničkoj praksi. Iako je neosporan značaj u racionalnoj terapiji pacijenata u smislu pružanja podrške i preporuka za doziranje, važno je istaći dobro poznatu korist farmakometrije u procesu razvoja leka (Byon i sar., 2013; EMEA, 2007; Pillai i sar., 2005; Rosenbaum i sar., 1995). Farmakometrijski principi se koriste tokom razvoja leka kao model zasnovana analiza, što je postalo standardna komponenta dokumentacije za registraciju leka. Populaciona farmakokinetika, kao integralni deo farmakometrije, ima za cilj karakterizaciju farmakokinetičkih karakteristika leka i kvantifikaciju izvora varijabilnosti procenom uticaja intrinzičkih i ekstrinzičkih kovarijata. Zato su rezultati modelovanja često uključeni u informacije o leku, kao podrška preporukama o doziranju u posebnim

populacijama pacijenata kao i klinički značajnim lek-lek interakcijama (Byon i sar., 2013). Priznata je od strane *FDA* i Evropske agencije za lekove (*EMEA*), koji su publikovali odgovarajuće vodiče (*EMEA*, 2007; *FDA*, 1999).

Sa druge strane, pored farmakokinetičkih podataka često se modeluju i farmakodinamičke karakteristike, dok u poslednje vreme sve veću pažnju privlače i modeli za tok bolesti. Zbog toga se može reći da se poseban naučni doprinos modelovanja ogleda u mogućnosti ka sveobuhvatnom pristupu i sagledavanju karakteristika pacijenta, razvoja bolesti i primene terapije. Nema sumnje da se upotreba pristupa zasnovanih na modelu kompleksna oblast u razvoju i ekspanziji, predstavljajući i svojevrsan izazov naučnoj zajednici. Tako je proces sticanja znanja kontinuiran za sve učesnike bez obzira na stepen ekspertize (Ette i Williams, 2007; Mould i Upton, 2012). Imajući to u vidu, možemo reći i da svako istraživanje predstavlja izvestan doprinos razvoju i upotrebi ovog pristupa, uključujući i populacioni farmakokinetički model u ovoj disertaciji.

Efikasnost terapije *TPM* treba da bude uravnotežena sa njegovim bezbednosnim profilom. Ne treba zanemariti činjenicu da neželjeni efekti antiepileptičkih lekova predstavljaju jedan od najznačajnijih prediktora pogoršanja kvaliteta života nezavisno od ishoda napada (Perucca i Gilliam, 2012). U okviru *SANAD* studije, na pacijentima najčešće sa parcijalnim napadima, zabeležen je barem jedan neželjeni događaj kod njih 53% na monoterapiji *TPM* (Marson i sar., 2007a).

Razne neželjene reakcije na *TPM* su evidentirane, obično u vezi sa nervnim sistemom, kao što su vrtoglavica, zamor, psihomotorna usporenost i druge. Tako recimo postoji jasna veza između primene *TPM* i kognitivnih neželjenih reakcija. Treba imati u vidu da se verovatno kod većine pacijenata ovi efekti mogu minimizirati sporim i opreznim uvođenjem leka, kao i izbegavanjem politerapije. *TPM* takođe pokazuje negativan efekat na raspoloženje, dok su i simptomi psihoze registrovani kod određenih pacijenata (Ahmed i sar., 2015; Cross i Riney, 2009; *FDA*-Topamax; Lee i sar., 2003; Lexi-Comp; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; Mula i sar., 2003; Patsalos i Bourgeois, 2010; Perucca i Gilliam, 2012; Shank i Maryanoff, 2008; *SKL*-Topamax; *SPC*-Topamax; Vovk i sar., 2010). Sa druge strane, neželjene reakcije na *TPM* se mogu odnositi na razne druge sisteme organa uključujući gastrointestinalne i hepatobilijarne poremećaje,

oftamološke probleme, poremećaje metabolizma i ishrane, poremećaje na nivou bubrega i mnoge druge, kojima doprinose različiti mehanizmi nastanka (Cross i Riney, 2009; FDA-Topamax; Lexi-Comp; SKL-Topamax; SPC-Topamax). Tako se recimo parestezije često sreću kod pacijenata na terapiji *TPM*, što je verovatno povezano sa inhibicijom *CA* (Cross i Riney, 2009; Shank i Maryanoff, 2008). Iako je ova inhibicija slabija u odnosu na efekat acetazolamida i ne smatra se važnom komponentom antiepileptičkog dejstva, mnoge od neželjenih reakcija na *TPM* se povezuju sa ovim mehanizmom (SKL-Topamax; SPC-Topamax). Pored već navedenog, inhibicija ovog enzima se dovodi u vezu sa pojavom metaboličke acidoze, kamena u bubregu, hipohidroze (Cross i Riney, 2009; Kuo i sar., 2002; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; Patsalos i Bourgeois, 2010; Philippi i sar., 2002; Sacre i sar., 2006; Shaju i Abraham, 2013; Shank i Maryanoff, 2008; Welch i sar., 2006). Terapija *TPM* je uglavnom povezivana sa pojavom hiperhloremijske acidoze sa normalnim anjonskim „gap“-om (smanjenje nivoa bikarbonata uz odsustvo hronične respiratorne alkaloze), pogotovo kod dece. Iako se metabolička acidoza uglavnom javlja na početku lečenja, može se javiti bilo kada u toku terapije. Smanjenje bikarbonata je uglavnom blago do umereno i nije praćeno značajnim simptomima, pri čemu su promene reverzibilne prirode (Cross i Riney, 2009; Dell'Orto i sar., 2014; FDA-Topamax; Lexi-Comp; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; SKL-Topamax; Spasić i sar., 2003; SPC-Topamax).

Generalno postoje dva moguća uzroka ovog oblika metaboličke acidoze. Prvi je gubitak bikarbonata iz gastrointestinalnog trakta, dok se drugi odnosi na selektivni poremećaj u renalnoj reapsorpciji bikarbonata ili ekskreciji vodonikovog jona, što se označava kao renalna tubularna acidoza. Što se tiče metaboličke acidoze indukovane *TPM*, bila je u vezi i sa alkalnim urinom i pozitivnim anjonskim „gap“-om u urinu u nekim studijama slučaja (Izzedine i sar., 2004; Mirza i sar., 2009; Sacre i sar., 2006). Uzimajući to u obzir i isključujući prvu mogućnost, pretpostavlja se da je metabolička acidoza rezultat poremećaja u renalnoj regulaciji acido-bazne ravnoteže, odnosno da je posledica renalne tubularne acidoze (Mirza i sar., 2009).

Proksimalna renalna tubularna acidoza (tip 2) se javlja usled nesposobnosti da se reapsorbuje filtrirani bikarbonat. Kako se 85-90% filtriranog bikarbonata normalno reapsorbuje u proksimalnom tubulu, ovo vodi ka povećanom dopremanju bikarbonata u distalni deo nefrona. On postaje preopterećen, pa se bikarbonati izlivaju u finalni urin što

dovodi do acidoze. Distalna renalna tubularna acidoza (tip 1) vodi ka poremećaju u ekskreciji kiselina, rezultujući u progresivnom zadržavanju vodonikovog jona i padu plazma bikarbonata (Mirza i sar., 2009). Karakteristike renalne tubularne acidoze indukovane *TPM* zabeležene u kliničkim studijama, ukazuju na poremećaj i proksimalnog i distalnog mehanizma acidifikacije, odnosno na mešoviti tip (Mirza i sar., 2009; Sacre i sar., 2006; Warner i sar., 2008; Welch i sar., 2006). U bubrezima je dominantan oblik *CA* II i ima osnovnu ulogu u reapsorpciji bikarbonata u proksimalnom tubulu i acidifikaciji urina u distalnom tubulu. Ovaj oblik čini oko 95% aktivnosti u bubrezima, dok se preostali udeo uglavnom odnosi na *CA* IV i XII (Mirza i sar., 2009; Purkerson i Schwartz, 2007). U literaturi se navodi različita aktivnost na navedene tipove, između ostalog se *TPM* predstavlja kao potentan inhibitor tipa II i XII, ali sa slabijim uticajem na oblik IV (De Simone i sar., 2009; FDA-Topamax; Mirza i sar., 2009; Winum i sar., 2009). Međutim, druga grupa istraživača koju predvodi Maryanorff je ispitivajući uticaj na izoenzim II, zabeležila znatno nižu aktivnost (Maryanoff i sar., 2005).

Posledice inhibicije izoenzima *CA* i metaboličke acidoze, bilo da je akutna ili hronična, mogu biti minorne, ali i klinički značajne. Iako su promene često asimptomatske, značajno smanjenje bikarbonata može biti praćeno nizom kliničkih simptoma uključujući hiperventilaciju, umor, anoreksiju, srčanu aritmiju i stupor, što može biti precipitirano stanjima koja predisponiraju acidozu (sistemske bolesti, operacije, ketogena dijeta ili određena terapija) (FDA-Topamax; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; Mirza i sar., 2009; Mirza i sar., 2011; Walia i sar., 2004). Hronična metabolička acidoza povećava rizik od nastanka kamena u bubregu i potencijalno može dovesti do osteomalacije i/ili osteoporoze, dok kod dece može usporiti rast (Cross i Riney, 2009; FDA-Topamax; Kuo i sar., 2002; Lexi-Comp; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; Mirza i sar., 2009; Mirza i sar., 2011; SKL-Topamax). Incidenca kamena u bubregu je oko 1.5% kod pacijenata na hroničnoj terapiji *TPM*, a zabeležena je i veća u slučaju prisutnih faktora rizika (FDA-Topamax; Goyal i sar., 2009; Lyseng-Williamson i Yang, 2007; Mirza i sar., 2009; Shaju i Abraham, 2013; Shank i Maryanoff, 2008). U studiji novijeg datuma na odraslim pacijentima na dugotrajnoj terapiji, prevalenca simptomatske nefrolitijaze je bila 10.7% i asimptomatske 20% (Maalouf i sar., 2011). Adekvatna hidratacija tokom primene *TPM* je veoma važna jer tako može da se smanji rizik od nefrolitijaze (Lyseng-

Williamson i Yang, 2007; SKL-Topamax; SPC-Topamax). Kuo i saradnici su među prvima opisali dva slučaja nefrolitijaze kod pacijenata na terapiji *TPM*, već tada navodeći mogućnost kombinacije proksimalne renalne tubularne acidoze (tip 2) i poremećaja distalne acidifikacije (tip 1) (Kuo i sar., 2002). To može biti u vezi sa povećanjem pH urina uprkos sistemske acidozi i smanjenoj ekskreciji citrata u urin, odnosno hipocitraturiji. Kako je urinarni citrat dobro poznat inhibitor urolitijaze, u kombinaciji sa smanjenom acidifikacijom urina, doprinosi se stvaranju sredine koja stimuliše precipitaciju kalcijumovih soli, pogotovo kalcijum fosfata (FDA-Topamax; Goyal i sar., 2009; Kuo i sar., 2002; Mirza i sar., 2009; Shank i Maryanoff, 2008; Welch i sar., 2006). Dakle, ovi faktori dovode do stvaranja kamena, što je još više izraženo i pogoršano u prisustvu drugih faktora rizika kao što su povećana ekskrecija kalcijuma, natrijuma i oksalata (Dell'Orto i sar., 2014; Kuo i sar., 2002; Lamb i sar., 2004; Lyseng-Williamson i Yang, 2007). Hronična metabolička acidoza povećava resorpciju kostiju, što je faktor rizika za hiperkalciuriju (Goyal i sar., 2009; Wiederkehr i Krapf, 2001). Iako postoje pretpostavke i objašnjenja o uticaju *TPM* na kosti, potrebno je sprovesti adekvatne studije za procenu uticaja dugotrajne terapije (Mirza i sar., 2009). Na kraju, treba istaći da neki autori čak i hipohidrozu i hipertermiju objašnjavaju lokalnom inhibicijom *CA* na nivou znojnih žlezda, što može biti značajno pogotovo kod dece (Lyseng-Williamson i Yang, 2007; Shank i Maryanoff, 2008).

Pojava snižene vrednosti bikarbonata kod pacijenata koji uzimaju *TPM* je opisana u nekoliko studija slučaja (Cheng i sar., 2013; Groeper i McCann, 2005; Malik i Iacoune, 2003; Stowe i sar., 2000) i potvrđena u odgovarajućim kliničkim studijama (Belotti i sar., 2010; Garris i Oles, 2005; Mirza i sar., 2011; Takeoka i sar., 2001; Welch i sar., 2006). Recimo, Stowe i saradnici su publikovali slučaj 20-godišnjeg muškarca kome se nakon povlačenja *TPM* regulisala metabolička acidoza i promenilo mentalno stanje (Stowe i sar., 2000). Philippi i saradnici su primetili razvoj metaboličke acidoze kod osam od devetoro praćene dece nakon 8-26 dana terapije *TPM* (Philippi i sar., 2002). U retrospektivnoj kohortnoj studiji kod 26 od 54 (48%) pacijenata na terapiji *TPM* su zabeležene snižene vrednosti bikarbonata. Prosečna serumska koncentracija bikarbonata pre terapije je bila 26.8 (opseg = 21-36) mEq/l, odnosno 21.7 (opseg = 13-29) mEq/l tokom primene *TPM*. Ipak, nije došlo do klinički značajnih problema ni kod jednog

pacijenata (Garris i Oles, 2005). U populaciji dece je zabeleženo smanjenje nivoa bikarbonata za više od 10% tokom terapije *TPM* kod 21 od 30 pacijenata. Prosečna vrednost smanjenja u okviru ovih 70% ispitanika je 4.7, a maksimalno je bila 10 mEq/l (Takeoka i sar., 2001). U populaciji pacijenata na ketogenoj dijeti je zabeležena značajno veća redukcija plazma bikarbonata. Interesantno je da je značajnije smanjenje u slučaju dodavanja ketogene dijete na već postojeću terapiju *TPM* nego obrnuto (Takeoka i sar., 2002). Belotti i saradnici su zapisali u proseku niže vrednosti nivoa bikarbonata i kalijuma i više vrednosti hlorida, kod dece i adolescenata na dugotrajnoj terapiji *TPM* u poređenju sa kontrolnom grupom (Belotti i sar., 2010). Mirza i saradnici su pratili razvoj acidoze kod pacijenata na terapiji *TPM* i zonisamidom (Mirza i sar., 2011). Pored praćenja nivoa bikarbonata, u ovoj i sličnim studijama je ispitivana i povezanost faktora terapije ili pacijenta sa vrednostima bikarbonata ili kalijuma (Belotti i sar., 2010; Mirza i sar., 2011; Takeoka i sar., 2001). Međutim nije prepoznata značajna veza sa dozom, koncentracijom, dužinom terapije ili godinama pacijenta. Slično je u okviru ove doktorske disertacije ispitivana povezanost sa navedenim faktorima u populaciji odraslih pacijenata sa epilepsijom.

U ovom istraživanju fokus je bio na ispitivanju **faktora koji doprinose bezbednosti terapije**, odnosno potencijalno utiču na vrednosti bikarbonata ili kalijuma. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na značajan uticaj trajanja terapije *TPM* na nivo bikarbonata i kvantifikuju ovaj efekat. Pre svega, dobijena je statistički značajno ($p < 0.05$) niža prosečna vrednost bikarbonata kod pacijenata na terapiji *TPM* dužoj od 5 godina (poglavlje 6.2). Dakle, postoji mogućnost da je ponekad potrebno duže vreme da se razvije značajan pad nivoa bikarbonata. Ipak, bez obzira na statistički značajnu razliku, nije zabeležena klinička značajna manifestacija kod ispitivanih pacijenata sa nižim nivoima bikarbonata. Iako je promena u prosečnoj vrednosti bikarbonata bila blaga, postoji mogućnost da progredira pogotovo u prisustvu nekog drugog faktora rizika. Značaj trajanja terapije je potvrđen u nastavku istraživanja primenom multiple regresione analize ($p < 0.01$), što je prikazano u tabeli 6.2-3. Novina u ovoj studiji je regresiona jednačina (6.2-1), koja omogućava kvantifikaciju efekta varijable, pri čemu koeficijent koji se odnosi na dužinu terapije u mesecima iznosi -0.04. Dakle, opisana je značajna linearna zavisnost dužine terapije i vrednosti bikarbonata što je prikazano i na slici 6.2-1.

Regresiona analiza omogućava predviđanje zavisne promenljive na osnovu vrednosti nezavisne varijable. Kao što se može videti na slici i iz jednačine, zavisnost je opadajućeg karaktera, odnosno duža terapija *TPM* se povezuje sa većom redukcijom nivoa bikarbonata. U prethodnoj studiji, Belotti i saradnici su zbog malog broja ispitanika koristili neparametarske testove u analizi podataka. Pri tome nisu dobili statistički značajnu korelaciju između karakteristika terapije *TPM* (dužina terapije, doza ili koncentracija) i bikarbonata ili kalijuma. U proseku je trajanje terapije bilo kraće i broj pacijenata manji nego u istraživanju u okviru ove doktorske disertacije (Belotti i sar., 2010). Dodatno, Mirza i saradnici nisu zabeležili značajnu povezanost između dužine trajanja terapije, doze leka ili godina pacijenta sa serumskim bikarbonatom kod odraslih ispitanika, primenom multiple regresione analize. Interesantno je da su uočili povezanost sa polimorfizmom u genu za *CA* (tip XII), ali nije bila dovoljno jaka da opstane nakon korekcije za višestruko testiranje. Takođe, ono što nije poznato u ovoj studiji je dužina terapije kod pacijenata sa odgovarajućim polimorfizmom (Mirza i sar., 2011).

Što se tiče uticaja doze *TPM* i godina pacijenta, ove varijable su isključene u okviru multiple regresione analize ($p > 0.05$), što se može videti u tabeli 6.2-3. U regresionoj analizi koju su sproveli Mirza i saradnici, pored dužine terapije nisu se značajnim pokazale ni doza ispitivanog leka ali ni starost pacijenta (Mirza i sar., 2011). Kao što je već pomenuto, Belotti i saradnici nisu prepoznali statistički značajnu korelaciju doze ili koncentracije *TPM* sa nivoom elektrolita u populaciji dece i adolescenata na dugotrajnoj terapiji (Belotti i sar., 2010). Dodatno, Takeoka i saradnici su istraživali ove promenljive regresionom analizom na populaciji dece, pri čemu nije zabeležena značajna relacija sa dozom ili koncentracijom leka. Oni su detektovali trend kada su pojedini ispitanici posmatrani pojedinačno, ali uticaj nije bio jasan na nivou cele grupe (Takeoka i sar., 2001). Ipak, u istraživanju u okviru ove doktorske disertacije je lineranom regresionom analizom pokazano na većem broju pacijenta odsustvo linearne zavisnosti između C_{trough} *TPM* i bikarbonata (Tabela 6.2-4).

Sa aspekta uticaja ispitivanih faktora na nivo kalijuma, u analizi u okviru ove doktorske disertacije nije zabeležena značajna povezanost sa ispitivanim karakteristikama terapije ili godinama pacijenata (Tabela 6.2-3 i Tabela 6.2-4). Slično su Belotti i saradnici ispitivali korelaciju sa dozom, koncentracijom leka i dužinom trajanja terapije. Pri tome

nisu zabeležili značajnu korelaciju, već su jedino primetili da je nivo kalijuma u proseku bio niži tokom terapije *TPM* u poređenju sa kontrolama, u ispitivanoj populaciji dece i adolescenata (Belotti i sar., 2010). Welch i saradnici su uočili niži nivo kalijuma kod odraslih ispitanika koji su primali *TPM* u odnosu na kontrolu, mada u longitudinalnoj studiji nisu zabeležili statistički značajnu promenu nakon 3 meseca terapije (Welch i sar., 2006). U analizi u okviru ove doktorske disertacije nije bio dostupan podatak o bazalnim ili drugim vrednostima za poređenje, pa ne možemo ni da isključimo mogućnost eventualne blaže promene ovog elektrolita, i u tom pravcu, kod nekih pacijenata.

Nedostatak ove studije je to što je broj pacijenata na terapiji *TPM* uključenih u analizu bio ograničen. Zatim, verovatno bi bilo korisnije pratiti duže vreme pacijente na terapiji *TPM*, radi ispitivanja razvoja i održavanja metaboličke acidoze. U našem istraživanju je bio dostupan samo jedan nivo bikarbonata i kalijuma po pacijentu. Stoga nije moglo da se vrši poređenje vrednosti elektrolita sa bazalnim ili ranije merenim vrednostima. Bez obzira, rezultati ove studije ističu da postoji značajna zavisnost nivoa bikarbonata i dužine terapije *TPM*, odnosno da se i sa vremenom može očekivati promena u vrednosti ovog elektrolita. Stoga je praćenje nivoa bikarbonata i kliničkih simptoma potrebno ne samo na početku terapije, već i kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji.

Dugotrajna terapija *TPM* je povezana sa blagim, ali statistički značajnim smanjenjem nivoa bikarbonata u sprovedenom istraživanju. Iako je smanjenje bilo malo, mogućnost klinički značajnih posledica postoji, jer hronično stanje može dovesti do posledica različitih u odnosu na akutne promene. Zdravstveni radnici moraju biti svesni povećanog rizika od hronične metaboličke acidoze, naročito kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji. Izloženost leku može trajati decenijama, jer su neki pacijenti na doživotnoj terapiji *TPM*. Oprez je posebno potreban u slučaju prisutnih faktora rizika za acidozu, kao što su respiratorne i bubrežne bolesti, ketogena dijeta, operacija, česte ozbiljne infekcije, sepsa i drugo. Praćenje nivoa bikarbonata pre i tokom terapije *TPM* može biti korisno, naročito kod pacijenata sa dodatnim faktorima rizika (Belotti i sar., 2010; Cross i Riney, 2009; Patsalos i Bourgeois, 2010; Takeoka i sar., 2001; Takeoka i sar., 2002). Proizvođači preporučuju odgovarajuću procenu pacijenta, u zavisnosti od osnovnog stanja, koja uključuje nivo bikarbonata. Odnosno, u slučaju pojave znaka i simptoma koji su indikativni za metaboličku acidozu, preporučuje se određivanje

navedenog parametra (SKL-Topamax; SPC-Topamax). Neki autori precizno navode i vreme praćenja, ističući merenje bazalnog nivoa i zatim periodično tokom terapije, na svakih 3-6 meseci (Lexi-Comp; Patsalos i Bourgeois, 2010; SKL-Topamax; SPC-Topamax). U skladu sa tim, rezultati ove studije upravo ukazuju na značaj praćenja ne samo na početku primene, već i kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji. Štaviše, treba pratiti simptome akutne acidoze i komplikacije usled hronične acidoze (Lexi-Comp). Sa tim u vezi, poželjno je objasniti pacijentu da se usled metaboličke acidoze može ponekad osetiti umor, gubitak apetita, promene u srčanim otkucajima i drugo (FDA-Topamax; SKL-Topamax). Ako se metabolička acidoza razvije i perzistira, treba razmotriti mogućnost smanjenja doze ili prekida terapije. U slučaju nastavka terapije i pojave simptoma, može se razmotriti pažljiva alkalna suplementacija (Dell'Orto i sar., 2014; Lexi-Comp; Mirza i sar., 2009; SKL-Topamax; SPC-Topamax; Takeoka i sar., 2001). Pored navedenog, generalno praćenje elektrolita, uključujući i kalijum, zatim drugih laboratorijskih parametara i neželjenih reakcija je u skladu sa preporukama za sprovođenjem racionalne i bezbedne farmakoterapije (Dell'Orto i sar., 2014; FDA-Topamax; Lexi-Comp; Patsalos i Bourgeois, 2010).

8 ZAKLJUČAK

Individualni pristup pacijentu predstavlja osnovu racionalne farmakoterapije i ima za cilj postizanje maksimalnog terapijskog efekta uz minimalne neželjene reakcije. Upravo rezultati ove doktorske disertacije daju određeni doprinos ka individualnom pristupu pacijentu na monoterapiji topiramatom ili kombinovanoj terapiji drugim antiepilepticima. Pre svega, doktorska disertacija se odlikuje sveobuhvatnim pristupom u ispitivanju farmakokinetičkih karakteristika topiramata, kao i identifikaciji i kvantifikaciji faktora farmakokinetičke varijabilnosti imajući u vidu potencijalni uticaj na nivo leka, a samim tim i na terapijski odgovor. U tu svrhu je primenjena najsavremenija metodologija u obradi podataka i ispitivanju varijabilnosti, odnosno populaciona farmakokinetička analiza. Dodatno, su praćeni i određeni aspekti bezbednosnog profila, sa posebnim osvrtom na ispitivanje faktora značajnih za pojavu specifične neželjene reakcije. Konkretno, imajući u vidu postavljene ciljeve i rezultate doktorske disertacije mogu se izdvojiti sledeći zaključci:

- Metod nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata je moguće primeniti za razvoj populacionog farmakokinetičkog modela uz korišćenje programa *NONMEM*[®], u analizi oskudnog broja podataka (1-2 merenja po pacijentu) dobijenih od odraslih pacijenata sa epilepsijom. Pri tome je moguća adekvatna procena populacionih i individualnih vrednosti farmakokinetičkih parametara, interindividualne i intraindividualne varijabilnosti.
- Primenom populacionog pristupa identifikovani su faktori farmakokinetičke varijabilnosti i kvantifikovan je njihov uticaj:
 - Finalni populacioni model opisuje uticaj dnevne doze karbamazepina na eliminaciju topiramata, odnosno na njegov oralni klirens. Pri tome, oralni klirens se povećava linearno sa povećanjem doze karbamazepina. U proseku se poveća za 47.6% u slučaju koterapije karbamazepinom u dozi od 1000 mg/dan, u odnosu na situaciju kada nije uveden ovaj lek. Povećanje se opisuje indukcijom efektom karbamazepina. Indukcija je dozno zavisna i ovim istraživanjem je kvantifikovana ta zavisnost.

- Finalni populacioni model opisuje procenu uticaja renalne funkcije ($eGFR$) na eliminaciju topiramata. Dakle, oralni klirens se smanjuje sa smanjenjem renalne funkcije, pri čemu je zavisnost najbolje opisana eksponencijalnim modelom. CL/F se u proseku menja srazmerno vrednosti $\exp(0.00476 \cdot n)$, pri čemu n predstavlja broj odstupanja $eGFR$ od 95.72 ml/min. Ovaj uticaj se objašnjava činjenicom da se topiramat dominantno eliminiše nepromenjen putem bubrega.
- Razvijen model topiramata ima odgovarajuće karakteristike što je potvrđeno primenom nekoliko internih metoda validacije.
- Primena populacionog modela topiramata omogućava dobijanje individualnih vrednosti klirensa, što omogućava preračunavanje režima doziranja topiramata potrebnog za dobijanje željenih koncentracija leka kod individualnog pacijenta. Shodno tome daje osnovu za razmatranje potrebe za korigovanjem režima doziranja u zavisnosti od uticaja kovarijata finalnog populacionog modela. Pri tome, dobijene preporuke treba koristiti samo kao vodič u cilju postizanja željenog terapijskog efekta i bezbedne primene leka.
- Rezultati ove doktorske disertacije daju bolji uvid u bezbednosni profil topiramata, opisujući uticaj dužine terapije topiramatom na nivo bikarbonata. Opisana je opadajuća linearna zavisnost, ukazujući da je praćenje bikarbonata i kliničkih simptoma korisno ne samo na početku lečenja, već i kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji.

9 LITERATURA

Aarons, L., 1999. Software for population pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacokinet.* 36, 255-264.

Adin, J., Gomez, M.C., Blanco, Y., Herranz, J.L., Armijo, J.A., 2004. Topiramate serum concentration-to-dose ratio: influence of age and concomitant antiepileptic drugs and monitoring implications. *Ther. Drug Monit.* 26, 251-257.

Ahmed, G.F., Marino, S.E., Brundage, R.C., i sar., 2015. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of intravenous and oral topiramate and its effect on phonemic fluency in adult healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 79, 820-830.

Aldaz, A., Ferriols, R., Aumente, D., i sar., 2011. Pharmacokinetic monitoring of antiepileptic drugs. *Farm. Hosp.* 35, 326-339.

Anderson, B.J., Holford, N.H., 2009. Mechanistic basis of using body size and maturation to predict clearance in humans. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 24, 25-36.

Anderson, G.D., 2008. Understanding the ramifications of switching among AEDs: What are the data? *Adv. Stud. Pharm.* 5, 146-151.

Andrew, T., Milinis, K., Baker, G., Wiesmann, U., 2012. Self reported adverse effects of mono and polytherapy for epilepsy. *Seizure* 21, 610-613.

Arroyo, S., Dodson, W.E., Privitera, M.D., i sar., 2005. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 112, 214-222.

Bahrami, G., Mohammadi, B., 2007. A novel high sensitivity HPLC assay for topiramate, using 4-chloro-7-nitrobenzofurazan as pre-column fluorescence derivatizing agent. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 850, 400-404.

Barrett, J.S., 2002. Population pharmacokinetics. In: Schoenwald, R.D. (Ed.), *Pharmacokinetics in drug discovery and development*. CRC Press, Boca Raton, pp. 315-356.

Barrett, J.S., Fossler, M.J., Cadieu, K.D., Gastonguay, M.R., 2008. Pharmacometrics: a multidisciplinary field to facilitate critical thinking in drug development and translational research settings. *J. Clin. Pharmacol.* 48, 632-649.

Battino, D., Croci, D., Rossini, A., Messina, S., Mamoli, D., Perucca, E., 2005. Topiramate pharmacokinetics in children and adults with epilepsy: a case-matched comparison based on therapeutic drug monitoring data. *Clin. Pharmacokinet.* 44, 407-416.

Beal, S.L., Sheiner, B.L., 1988. Heteroscedastic nonlinear regression. *Technometrics* 30, 327-338.

Beal, S.L., Sheiner, L.B., Boeckmann, A.J., Bauer, R.J., 1989–2011. *NONMEM Users Guides*. Icon Development Solutions, Ellicott City, Maryland, USA.

Belotti, E.A., Taddeo, I., Ragazzi, M., i sar., 2010. Chronic impact of topiramate on acid-base balance and potassium in childhood. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 14, 445-448.

Benedetti, M.S., 2000. Enzyme induction and inhibition by new antiepileptic drugs: a review of human studies. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 14, 301-319.

Berg, A.T., Berkovic, S.F., Brodie, M.J., i sar., 2010. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51, 676-685.

Berg, A.T., Scheffer, I.E., 2011. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia* 52, 1058-1062.

Bergstrand, M., Hooker, A.C., Wallin, J.E., Karlsson, M.O., 2011. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J* 13, 143-151.

Berry, D.J., Besag, F.M., Pool, F., Natarajan, J., Dose, D., 2002. Lack of an effect of topiramate on lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia* 43, 818-823.

Bialer, M., 1993. Comparative pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs. *Clin. Pharmacokinet.* 24, 441-452.

Bialer, M., Dose, D.R., Murthy, B., i sar., 2004. Pharmacokinetic interactions of topiramate. *Clin. Pharmacokinet.* 43, 763-780.

Biton, V., Montouris, G.D., Ritter, F., i sar., 1999. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Topiramate YTC Study Group. Neurology* 52, 1330-1337.

Bonate, P.L., 1999. The effect of collinearity on parameter estimates in nonlinear mixed effect models. *Pharm. Res.* 16, 709-717.

Bonate, P.L., 2005. Recommended reading in population pharmacokinetic pharmacodynamics. *AAPS J* 7, E363-373.

Bonate, P.L., 2006. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation*. Springer, New York.

Bond, C.A., Raehl, C.L., 2006. Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed antiepileptic drug therapy. *Pharmacotherapy* 26, 1369-1378.

- Booth, B.P., Gobburu, J.V., 2003. Considerations in analyzing single-trough concentrations using mixed-effects modeling. *J. Clin. Pharmacol.* 43, 1307-1315.
- Bouillon-Pichault, M., Nabbout, R., Chhun, S., i sar., 2011. Topiramate pharmacokinetics in infants and young children: contribution of population analysis. *Epilepsy Res.* 93, 208-211.
- Bourgeois, B.F., 2000. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of topiramate. *J. Child. Neurol.* 15 Suppl 1, S27-30.
- Brendel, K., Dartois, C., Comets, E., i sar., 2007. Are population pharmacokinetic and/or pharmacodynamic models adequately evaluated? A survey of the literature from 2002 to 2004. *Clin. Pharmacokinet.* 46, 221-234.
- Brittain, S.T., Wheless, J.W., 2015. Pharmacokinetic simulations of topiramate plasma concentrations following dosing irregularities with extended-release vs. immediate-release formulations. *Epilepsy Behav.* 52, 31-36.
- Britzi, M., Perucca, E., Soback, S., i sar., 2005. Pharmacokinetic and metabolic investigation of topiramate disposition in healthy subjects in the absence and in the presence of enzyme induction by carbamazepine. *Epilepsia* 46, 378-384.
- Britzi, M., Soback, S., Isoherranen, N., i sar., 2003. Analysis of topiramate and its metabolites in plasma and urine of healthy subjects and patients with epilepsy by use of a novel liquid chromatography-mass spectrometry assay. *Ther. Drug Monit.* 25, 314-322.
- Brodie, M.J., 1999. Monostars: an aid to choosing an antiepileptic drug as monotherapy. *Epilepsia* 40 Suppl 6, S17-22.
- Brodie, M.J., Mintzer, S., Pack, A.M., Gidal, B.E., Vecht, C.J., Schmidt, D., 2013. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia* 54, 11-27.
- Burton, M., Shaw, L., Schentag, J., Evans, W., 2006. Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics. Principles of therapeutic drug monitoring, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, London.
- Byon, W., Smith, M.K., Chan, P., i sar., 2013. Establishing best practices and guidance in population modeling: an experience with an internal population pharmacokinetic analysis guidance. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2, e51.
- Caldwell, G.W., Wu, W.N., Masucci, J.A., i sar., 2005. Metabolism and excretion of the antiepileptic/antimigraine drug, Topiramate in animals and humans. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 30, 151-164.
- Cheng, M., Wen, S., Tang, X., Zhong, Z., 2013. Hallucinations and comorbid renal tubular acidosis caused by topiramate in a patient with psychiatric history. *Gen. Hosp. Psychiatry* 35, 213 e1-e3.

- Christensen, J., Andreasen, F., Poulsen, J.H., Dam, M., 2003. Randomized, concentration-controlled trial of topiramate in refractory focal epilepsy. *Neurology* 61, 1210-1218.
- Christensen, J., Hojskov, C.S., Dam, M., Poulsen, J.H., 2001. Plasma concentration of topiramate correlates with cerebrospinal fluid concentration. *Ther. Drug Monit.* 23, 529-535.
- Clark, A.M., Kriel, R.L., Leppik, I.E., i sar., 2013a. Intravenous topiramate: safety and pharmacokinetics following a single dose in patients with epilepsy or migraines taking oral topiramate. *Epilepsia* 54, 1106-1111.
- Clark, A.M., Kriel, R.L., Leppik, I.E., i sar., 2013b. Intravenous topiramate: comparison of pharmacokinetics and safety with the oral formulation in healthy volunteers. *Epilepsia* 54, 1099-1105.
- Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1981. International League Against Epilepsy (ILAE), Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22, 489-501.
- Contin, M., Riva, R., Albani, F., Avoni, P., Baruzzi, A., 2002. Topiramate therapeutic monitoring in patients with epilepsy: effect of concomitant antiepileptic drugs. *Ther. Drug Monit.* 24, 332-337.
- Cross, J.H., Riney, C.J., 2009. Antiepileptic drugs: topiramate. In: Shorvon, S.D., Perucca, E., Engel J.Jr. (Eds.), *The treatment of epilepsy*. Blackwell Publishing Ltd., Oxford, pp. 673-683.
- Dahlin, M.G., Ohman, I.K., 2004. Age and antiepileptic drugs influence topiramate plasma levels in children. *Pediatr. Neurol.* 31, 248-253.
- Das, N., Dhanawat, M., Shrivastava, S.K., 2012. An overview on antiepileptic drugs. *Drug Discov. Ther.* 6, 178-193.
- De Simone, G., Scozzafava, A., Supuran, C.T., 2009. Which carbonic anhydrases are targeted by the antiepileptic sulfonamides and sulfamates? *Chem. Biol. Drug Des.* 74, 317-321.
- Delco, F., Tchambaz, L., Schlienger, R., Drewe, J., Krahenbuhl, S., 2005. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf.* 28, 529-545.
- Dell'Orto, V.G., Belotti, E.A., Goeggel-Simonetti, B., i sar., 2014. Metabolic disturbances and renal stone promotion on treatment with topiramate: a systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 77, 958-964.
- Doose, D.R., Brodie, M.J., Wilson, E.A., i sar., 2003a. Topiramate and lamotrigine pharmacokinetics during repetitive monotherapy and combination therapy in epilepsy patients. *Epilepsia* 44, 917-922.

Doose, D.R., Scott, V.V., Margul, B.L., Marriott, T.B., Nayak, R.K., 1988. Multiple - dose pharmacokinetics of topiramate in healthy male subjects. *Epilepsia* 29, 662.

Doose, D.R., Walker, S.A., Gisclon, L.G., Nayak, R.K., 1996. Single-dose pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of topiramate, a novel antiepileptic drug. *J. Clin. Pharmacol.* 36, 884-891.

Doose, D.R., Wang, S.S., Padmanabhan, M., Schwabe, S., Jacobs, D., Bialer, M., 2003b. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia* 44, 540-549.

Drug Interaction Checker, Cerner Multum, Inc., Denver, CO. Dostupno na: www.drugs.com/drug_interactions.html. (Pristupljeno: mart 2016).

Duffull, S.B., Wright, D.F., Winter, H.R., 2011. Interpreting population pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses - a clinical viewpoint. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 71, 807-814.

Eadie, M.J., 1998. Therapeutic drug monitoring-antiepileptic drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 46, 185-193.

Easterling, D.E., Zakszewski, T., Moyer, M.D., Margul, B.L., Marriott, T.B., Nayak, R.K., 1988. Plasma pharmacokinetics of topiramate, a new anticonvulsant in humans. *Epilepsia* 29, 662.

EMA, 2007. European Medicines Agency, Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), London, UK.

Epilepsy Society, Therapeutic drug monitoring. Dostupno na: http://www.epilepsysociety.org.uk/using-tdm-service#.Vn_0A79RJcF (Pristupljeno: mart 2016).

Ette, E.I., Williams, P.J., 2004a. Population pharmacokinetics I: background, concepts, and models. *Ann. Pharmacother.* 38, 1702-1706.

Ette, E.I., Williams, P.J., 2004b. Population pharmacokinetics II: estimation methods. *Ann. Pharmacother.* 38, 1907-1915.

Ette, E.I., Williams, P.J., 2007. *Pharmacometrics: the science of quantitative pharmacology*. John Wiley & Sons, Hoboken.

Ette, E.I., Williams, P.J., Kim, Y.H., Lane, J.R., Liu, M.J., Capparelli, E.V., 2003. Model appropriateness and population pharmacokinetic modeling. *J. Clin. Pharmacol.* 43, 610-623.

Ette, E.I., Williams, P.J., Lane, J.R., 2004c. Population pharmacokinetics III: design, analysis, and application of population pharmacokinetic studies. *Ann. Pharmacother.* 38, 2136-2144.

Faught, E., Wilder, B.J., Ramsay, R.E., i sar., 1996. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. *Neurology* 46, 1684-1690.

FDA-Topamax, Food and Drug Administration, Label information of Topamax, Dostupno na:

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#labelinfo (Pristupljeno: februar 2016).

FDA, 1999. Food and Drug Administration, Guidance for industry on population pharmacokinetics. US Department of Health and Human Services, Rockville, MD.

FDA, 2001. Food and Drug Administration, Guidance for industry. Bioanalytical method validation. U.S. Department of Health and Human Services, Rockville, MD.

FDA, 2010. Food and Drug Administration, Guidance for industry. Pharmacokinetics in patients with impaired renal function: study design, data analysis, and impact on dosing and labeling - druft guidance. U.S. Department of Health and Human Services, Silver Spring, MD.

Ferrari, A.R., Guerrini, R., Gatti, G., Alessandri, M.G., Bonanni, P., Perucca, E., 2003. Influence of dosage, age, and co-medication on plasma topiramate concentrations in children and adults with severe epilepsy and preliminary observations on correlations with clinical response. *Ther. Drug Monit.* 25, 700-708.

Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., i sar., 2014. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55, 475-482.

French, J.A., Kanner, A.M., Bautista, J., i sar., 2004a. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 62, 1252-1260.

French, J.A., Kanner, A.M., Bautista, J., i sar., 2004b. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 62, 1261-1273.

Garnett, W.R., 2000. Clinical pharmacology of topiramate: a review. *Epilepsia* 41 Suppl 1, S61-65.

- Garnett, W.R., 2001. Newer antiepileptic drugs. In: Murphy, J.E. (Ed.), *Clinical pharmacokinetics*, 2nd ed. American Society of Health-System Pharmacists, Inc.
- Garris, S.S., Oles, K.S., 2005. Impact of topiramate on serum bicarbonate concentrations in adults. *Ann. Pharmacother.* 39, 424-426.
- Gibaldi, M., Perrier, D., 2007. *Pharmacokinetics*, 2nd, revised and expanded ed. Informa Healthcare, New York.
- Gidal, B.E., Lensmeyer, G.L., 1999. Therapeutic monitoring of topiramate: evaluation of the saturable distribution between erythrocytes and plasma of whole blood using an optimized high-pressure liquid chromatography method. *Ther. Drug Monit.* 21, 567-576.
- Giessmann, T., May, K., Modess, C., i sar., 2004. Carbamazepine regulates intestinal P-glycoprotein and multidrug resistance protein MRP2 and influences disposition of talinolol in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 76, 192-200.
- Girgis, I.G., Nandy, P., Nye, J.S., i sar., 2010. Pharmacokinetic-pharmacodynamic assessment of topiramate dosing regimens for children with epilepsy 2 to <10 years of age. *Epilepsia* 51, 1954-1962.
- Glauser, T.A., Miles, M.V., Tang, P., Clark, P., McGee, K., Doose, D.R., 1999. Topiramate pharmacokinetics in infants. *Epilepsia* 40, 788-791.
- Goyal, M., Grossberg, R.I., O'Riordan, M.A., Davis, I.D., 2009. Urolithiasis with topiramate in nonambulatory children and young adults. *Pediatr. Neurol.* 40, 289-294.
- Groeper, K., McCann, M.E., 2005. Topiramate and metabolic acidosis: a case series and review of the literature. *Paediatr. Anaesth.* 15, 167-170.
- Guerrini, R., Carpay, J., Groselj, J., i sar., 2005. Topiramate monotherapy as broad-spectrum antiepileptic drug in a naturalistic clinical setting. *Seizure* 14, 371-380.
- Hartmann, B., Czock, D., Keller, F., 2010. Drug therapy in patients with chronic renal failure. *Dtsch. Arztebl. Int.* 107, 647-655.
- Holford, N.H., Karlsson, M.O., 2008. Model evaluation-visual predictive checks, Population Approach Group in Europe (PAGE), Marseille.
- Hooker, A.C., Staats, C.E., Karlsson, M.O., 2007. Conditional weighted residuals (CWRES): a model diagnostic for the FOCE method. *Pharm. Res.* 24, 2187-2197.
- Hufnagel, A., Kowalik, A., Rettig, K., Schreiner, A., Schauble, B., Top-Ger-Investigators, 2011. Long-term assessment of topiramate for epilepsy: an open-label, single-arm, multicentre, prospective study in a naturalistic setting. *Clin. Drug Investig.* 31, 779-790.

Huh, H.J., Joo, E.Y., Hong, S.B., Ahn, J.H., Seo, D.W., Lee, S.Y., 2013. Factors influencing serum topiramate concentrations in routine therapeutic drug monitoring in Korean adult patients with epilepsy. *Ther. Drug Monit.* 35, 177-182.

Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", 2014. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2013. Elit medika, Beograd.

Italiano, D., Perucca, E., 2013. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age: an update. *Clin. Pharmacokinet.* 52, 627-645.

Izzedine, H., Launay-Vacher, V., Deray, G., 2004. Topiramate-induced renal tubular acidosis. *Am. J. Med.* 116, 281-282.

Johannessen Landmark, C., Baftiu, A., Tysse, I., i sar., 2012a. Pharmacokinetic variability of four newer antiepileptic drugs, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, and topiramate: a comparison of the impact of age and comedication. *Ther. Drug Monit.* 34, 440-445.

Johannessen Landmark, C., Johannessen, S.I., Tomson, T., 2012b. Host factors affecting antiepileptic drug delivery-pharmacokinetic variability. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64, 896-910.

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

Johannessen, S.I., 1997. Pharmacokinetics and interaction profile of topiramate: review and comparison with other newer antiepileptic drugs. *Epilepsia* 38 Suppl 1, S18-23.

Johannessen, S.I., Battino, D., Berry, D.J., i sar., 2003. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther. Drug Monit.* 25, 347-363.

Johannessen, S.I., Landmark, C.J., 2008. Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy. *Expert Rev. Neurother.* 8, 929-939.

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

Jonsson, E.N., Karlsson, M.O., 1998. Automated covariate model building within NONMEM. *Pharm. Res.* 15, 1463-1468.

Jovanovic, M., Sokic, D., Grabnar, I., i sar., 2013. Population pharmacokinetics of topiramate in adult patients with epilepsy using nonlinear mixed effects modelling. *Eur. J. Pharm. Sci.* 50, 282-289.

Jovanovic, M., Sokic, D., Grabnar, I., i sar., 2014. Effect of long-term topiramate therapy on serum bicarbonate and potassium levels in adult epileptic patients. *Ann. Pharmacother.* 48, 992-997.

Karlsson, M.O., Jonsson, E.N., Wiltse, C.G., Wade, J.R., 1998. Assumption testing in population pharmacokinetic models: illustrated with an analysis of moxonidine data from congestive heart failure patients. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 26, 207-246.

Karlsson, M.O., Savic, R.M., 2007. Diagnosing model diagnostics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 82, 17-20.

Keizer, R.J., Karlsson, M.O., Hooker, A., 2013. Modeling and simulation workbench for NONMEM: Tutorial on Pirana, PsN, and Xpose. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2, e50.

Khandelwal, A., Harling, K., Jonsson, E.N., Hooker, A.C., Karlsson, M.O., 2011. A fast method for testing covariates in population PK/PD Models. *AAPS J* 13, 464-472.

Kostić, V., Sokić, D., Svetel, M., i sar., 2007. *Neurologija za studente medicine*. Medicinski fakultet u Beogradu.

Krakow, K., Lengler, U., Rettig, K., Schreiner, A., Schauble, B., Top-Ger- investigators, 2007. Topiramate in add-on therapy: results from an open-label, observational study. *Seizure* 16, 593-600.

Krasowski, M.D., 2010. Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications. *Pharmaceuticals* 3, 1909-1935.

Kuo, R.L., Moran, M.E., Kim, D.H., Abrahams, H.M., White, M.D., Lingeman, J.E., 2002. Topiramate-induced nephrolithiasis. *J. Endourol.* 16, 229-231.

Kuzniecky, R., Hetherington, H., Ho, S., i sar., 1998. Topiramate increases cerebral GABA in healthy humans. *Neurology* 51, 627-629.

Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A.T., i sar., 2010. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 51, 1069-1077.

Lamb, E.J., Stevens, P.E., Nashef, L., 2004. Topiramate increases biochemical risk of nephrolithiasis. *Ann. Clin. Biochem.* 41, 166-169.

Lee, S., Sziklas, V., Andermann, F., i sar., 2003. The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 44, 339-347.

Lexi-Comp, Inc, Dostupno na: <https://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline> (Pristupljeno: februar 2016).

Locatelli, I., Kastelic, M., Koprivsek, J., i sar., 2010. A population pharmacokinetic evaluation of the influence of CYP2D6 genotype on risperidone metabolism in patients with acute episode of schizophrenia. *Eur. J. Pharm. Sci.* 41, 289-298.

Luna-Tortos, C., Rambeck, B., Jurgens, U.H., Loscher, W., 2009. The antiepileptic drug topiramate is a substrate for human P-glycoprotein but not multidrug resistance proteins. *Pharm. Res.* 26, 2464-2470.

Lyseng-Williamson, K.A., Yang, L.P., 2007. Topiramate: a review of its use in the treatment of epilepsy. *Drugs* 67, 2231-2256.

Maalouf, N.M., Langston, J.P., Van Ness, P.C., Moe, O.W., Sakhaee, K., 2011. Nephrolithiasis in topiramate users. *Urol. Res.* 39, 303-307.

Malik, R., Iacoune, J., 2003. Metabolic acidosis in a pediatric patient receiving topiramate. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 8, 287-292.

Manitpisitkul, P., Shalayda, K., Todd, M., Wang, S.S., Ness, S., Ford, L., 2013. Pharmacokinetics and safety of adjunctive topiramate in infants (1-24 months) with refractory partial-onset seizures: a randomized, multicenter, open-label phase 1 study. *Epilepsia* 54, 156-164.

Marson, A.G., Al-Kharusi, A.M., Alwaidh, M., i sar., 2007a. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 369, 1000-1015.

Marson, A.G., Al-Kharusi, A.M., Alwaidh, M., i sar., 2007b. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 369, 1016-1026.

Maryanoff, B.E., McComsey, D.F., Costanzo, M.J., Hochman, C., Smith-Swintosky, V., Shank, R.P., 2005. Comparison of sulfamate and sulfamide groups for the inhibition of carbonic anhydrase-II by using topiramate as a structural platform. *J. Med. Chem.* 48, 1941-1947.

May, T.W., Rambeck, B., Jurgens, U., 2002. Serum concentrations of topiramate in patients with epilepsy: influence of dose, age, and comedication. *Ther. Drug Monit.* 24, 366-374.

Mayo Clinic, Dostupno na: <http://www.mayoclinic.org/> (Pristupljeno: februar 2016).

McLachlan, A.J., 1996. Sparse drug concentration data analysis using a population approach: a valuable tool in clinical pharmacology. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 23, 995-999.

Medscape, Topiramate (Rx). Dostupno na: <http://reference.medscape.com/drug/topamax-trokendi-xr-topiramate-343023#10>. (Pristupljeno: februar 2016.).

Mehvar, R., 2006. Estimation of pharmacokinetic parameters based on the patient-adjusted population data. *Am. J. Pharm. Educ.* 70, 96.

- Meibohm, B., Beierle, I., Derendorf, H., 2002. How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clin. Pharmacokinet.* 41, 329-342.
- Mentre, F., Mallet, A., 1994. Handling covariates in population pharmacokinetics. *Int. J. Biomed. Comput.* 36, 25-33.
- Miles, M.V., Tang, P.H., Glauser, T.A., i sar., 2003. Topiramate concentration in saliva: an alternative to serum monitoring. *Pediatr. Neurol.* 29, 143-147.
- Miller, L.G., 1989. Recent developments in the study of the effects of cigarette smoking on clinical pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. *Clin. Pharmacokinet.* 17, 90-108.
- Mimrod, D., Specchio, L.M., Britzi, M., i sar., 2005. A comparative study of the effect of carbamazepine and valproic acid on the pharmacokinetics and metabolic profile of topiramate at steady state in patients with epilepsy. *Epilepsia* 46, 1046-1054.
- Mirza, N., Marson, A.G., Pirmohamed, M., 2009. Effect of topiramate on acid-base balance: extent, mechanism and effects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 68, 655-661.
- Mirza, N.S., Alfirevic, A., Jorgensen, A., Marson, A.G., Pirmohamed, M., 2011. Metabolic acidosis with topiramate and zonisamide: an assessment of its severity and predictors. *Pharmacogenet. Genomics* 21, 297-302.
- Mould, D.R., Upton, R.N., 2012. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 1, e6.
- Mould, D.R., Upton, R.N., 2013. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2, e38.
- Mula, M., Trimble, M.R., Lhatoo, S.D., Sander, J.W., 2003. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia* 44, 659-663.
- Nallani, S.C., Glauser, T.A., Hariparsad, N., i sar., 2003. Dose-dependent induction of cytochrome P450 (CYP) 3A4 and activation of pregnane X receptor by topiramate. *Epilepsia* 44, 1521-1528.
- Neels, H.M., Sierens, A.C., Naelaerts, K., Scharpe, S.L., Hatfield, G.M., Lambert, W.E., 2004. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. *Clin. Chem. Lab. Med.* 42, 1228-1255.
- NICE, 2004. National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies: diagnosis and management of the epilepsies in adults in primary and secondary care - quick reference guide. NICE, London.

NMC labs, Topiramate, serum/plasma test. Dostupno na:
<http://www.nmslabs.com/tests/Topiramate--Serum-Plasma/4519SP> (Pristupljeno:
februar 2016).

Ohman, I., Sabers, A., de Flon, P., Luef, G., Tomson, T., 2009. Pharmacokinetics of topiramate during pregnancy. *Epilepsy Res.* 87, 124-129.

Ohman, I., Vitols, S., Luef, G., Soderfeldt, B., Tomson, T., 2002. Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate: preliminary observations. *Epilepsia* 43, 1157-1160.

Owen, J.S., Fiedler-Kelly, J., 2014. Introduction to population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models. John Wiley & Sons, Hoboken.

Panelli, R.J., Kilpatrick, C., Moore, S.M., Matkovic, Z., D'Souza, W.J., O'Brien, T.J., 2007. The Liverpool adverse events profile: relation to AED use and mood. *Epilepsia* 48, 456-463.

Parke, J., Holford, N.H., Charles, B.G., 1999. A procedure for generating bootstrap samples for the validation of nonlinear mixed-effects population models. *Comput. Methods Programs Biomed.* 59, 19-29.

Patsalos, P.N., 1999. The pharmacokinetic profile of topiramate *Rev. Contemp. Pharmacol.* 10, 155-162.

Patsalos, P.N., 2005. Properties of antiepileptic drugs in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 46 Suppl 9, 140-148.

Patsalos, P.N., 2013a. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)-part 1: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin. Pharmacokinet.* 52, 927-966.

Patsalos, P.N., 2013b. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)-part 2: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders. *Clin. Pharmacokinet.* 52, 1045-1061.

Patsalos, P.N., Berry, D.J., Bourgeois, B.F., i sar., 2008. 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* 49, 1239-1276.

Patsalos, P.N., Bourgeois, B.F.D., 2010. The epilepsy prescriber's guide to antiepileptic drugs, 1st ed. Cambridge University Press, New York.

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

- Perucca, E., 1996. The new generation of antiepileptic drugs: advantages and disadvantages. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 42, 531-543.
- Perucca, E., 1997. A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. *Pharmacol. Res.* 35, 241-256.
- Perucca, E., 2005. An introduction to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 46 Suppl 4, 31-37.
- Perucca, E., 2006. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age. *Clin. Pharmacokinet.* 45, 351-363.
- Perucca, E., Bialer, M., 1996. The clinical pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs. Focus on topiramate, zonisamide and tiagabine. *Clin. Pharmacokinet.* 31, 29-46.
- Perucca, P., Carter, J., Vahle, V., Gilliam, F.G., 2009. Adverse antiepileptic drug effects: toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology* 72, 1223-1229.
- Perucca, P., Gilliam, F.G., 2012. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 11, 792-802.
- Pettersson, K.J., Hanze, E., Savic, R.M., Karlsson, M.O., 2009. Semiparametric distributions with estimated shape parameters. *Pharm. Res.* 26, 2174-2185.
- Petroff, O.A., Hyder, F., Rothman, D.L., Mattson, R.H., 2001. Topiramate rapidly raises brain GABA in epilepsy patients. *Epilepsia* 42, 543-548.
- Philippi, H., Boor, R., Reitter, B., 2002. Topiramate and metabolic acidosis in infants and toddlers. *Epilepsia* 43, 744-747.
- Pillai, G.C., Mentre, F., Steimer, J.L., 2005. Non-linear mixed effects modeling - from methodology and software development to driving implementation in drug development science. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 32, 161-183.
- Pokrajac, M., 2007. *Farmakokinetika*, 3 ed. Biograf, Beograd.
- Post, T.M., Freijer, J.I., Ploeger, B.A., Danhof, M., 2008. Extensions to the visual predictive check to facilitate model performance evaluation. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 35, 185-202.
- Privitera, M.D., Brodie, M.J., Mattson, R.H., i sar., 2003. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 107, 165-175.
- Purkerson, J.M., Schwartz, G.J., 2007. The role of carbonic anhydrases in renal physiology. *Kidney Int.* 71, 103-115.

- Rane, C.T., Dalvi, S.S., Gogtay, N.J., Shah, P.U., Kshirsagar, N.A., 2001. A pharmaco-economic analysis of the impact of therapeutic drug monitoring in adult patients with generalized tonic-clonic epilepsy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 52, 193-195.
- Ristic, A.J., Sokic, D.V., Trajkovic, G., i sar., 2010. Long-term survival in patients with status epilepticus: a tertiary referral center study. *Epilepsia* 51, 57-61.
- Rosenbaum, S.E., Carter, A.A., Dudley, M.N., 1995. Population pharmacokinetics: fundamentals, methods and applications. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 21, 1115-1141.
- Rosenfeld, W.E., 1997a. Topiramate: a review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data. *Clin. Ther.* 19, 1294-1308.
- Rosenfeld, W.E., Doose, D.R., Walker, S.A., Baldassarre, J.S., Reife, R.A., 1999. A study of topiramate pharmacokinetics and tolerability in children with epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 20, 339-344.
- Rosenfeld, W.E., Liao, S., Kramer, L.D., i sar., 1997b. Comparison of the steady-state pharmacokinetics of topiramate and valproate in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia* 38, 324-333.
- Rosenfeld, W.E., Doose, D.R., Walker, S.A., Nayak, R.K., 1997c. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia* 38, 317-323.
- Rowland, M., Tozer, T., 2011. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. Concepts and applications*, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Rudzinski, L.A., Shih, J.J., 2011. The classification of seizures and epilepsy syndromes. In: Foyaca-Sibat, H. (Ed.), *Novel aspects on epilepsy*. InTech, Croatia, pp. 69-88.
- Sachdeo, R.C., Glauser, T.A., Ritter, F., Reife, R., Lim, P., Pledger, G., 1999. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology* 52, 1882-1887.
- Sachdeo, R.C., Sachdeo, S.K., Levy, R.H., i sar., 2002. Topiramate and phenytoin pharmacokinetics during repetitive monotherapy and combination therapy to epileptic patients. *Epilepsia* 43, 691-696.
- Sachdeo, R.C., Sachdeo, S.K., Walker, S.A., Kramer, L.D., Nayak, R.K., Doose, D.R., 1996. Steady-state pharmacokinetics of topiramate and carbamazepine in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia* 37, 774-780.
- Sacre, A., Jouret, F., Manicourt, D., Devuyst, O., 2006. Topiramate induces type 3 renal tubular acidosis by inhibiting renal carbonic anhydrase. *Nephrol. Dial. Transplant.* 21, 2995-2996.

- Savic, R.M., Karlsson, M.O., 2009. Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: problems and solutions. *AAPS J.* 11, 558-569.
- Schmidt, D., Schachter, S.C., 2014. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ.* 348, g254.
- Schoemaker, R.C., Cohen, A.F., 1996. Estimating impossible curves using NONMEM. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 42, 283-290.
- Shaju, M., Abraham, S., 2013. Innovations in epilepsy management - an overview. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 16, 564-576.
- Shank, R.P., Doose, D.R., Streeter, A.J., Bialer, M., 2005. Plasma and whole blood pharmacokinetics of topiramate: the role of carbonic anhydrase. *Epilepsy Res.* 63, 103-112.
- Shank, R.P., Gardocki, J.F., Streeter, A.J., Maryanoff, B.E., 2000. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia* 41 Suppl 1, S3-9.
- Shank, R.P., Maryanoff, B.E., 2008. Molecular pharmacodynamics, clinical therapeutics, and pharmacokinetics of topiramate. *CNS Neurosci. Ther.* 14, 120-142.
- Shargel, L., Wu-Pong, S., Andrew, Y., 2005. *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics*, 5th ed. McGraw-Hill, New York.
- Shaw, S.J., Hartman, A.L., 2010. The controversy over generic antiepileptic drugs. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 15, 81-93.
- Sheiner, L.B., 1984. The population approach to pharmacokinetic data analysis: rationale and standard data analysis methods. *Drug Metab. Rev.* 15, 153-171.
- Sheiner, L.B., Beal, S.L., 1981. Some suggestions for measuring predictive performance. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 9, 503-512.
- Sheiner, L.B., Beal, S.L., 1983. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. III. Monoexponential model: routine clinical pharmacokinetic data. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 11, 303-319.
- Sherwin, C.M., Kiang, T.K., Spigarelli, M.G., Ensom, M.H., 2012. Fundamentals of population pharmacokinetic modelling: validation methods. *Clin. Pharmacokinet.* 51, 573-590.
- Sills, G.J., Kwan, P., Butler, E., de Lange, E.C., van den Berg, D.J., Brodie, M.J., 2002. P-glycoprotein-mediated efflux of antiepileptic drugs: preliminary studies in *mdr1a* knockout mice. *Epilepsy Behav.* 3, 427-432.

SKL-Topamax, Sažetak karakteristika leka - Topamax film tableta 25, 50, 100 mg, Agencija za lekove i medicinska sredstva (ALIMS), Dostupno na: <http://www.alims.gov.rs/ciril/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/?id=321098>, (Pristupljeno: februar 2016).

Sokic, D.V., Jankovic, S.M., Vojvodic, N.M., Ristic, A.J., 2009. Etiology of a short-term mortality in the group of 750 patients with 920 episodes of status epilepticus within a period of 10 years (1988-1997). *Seizure* 18, 215-219.

Sokić, D., 2007. Medikamentožno vs. hirurško lečenje epilepsija. In: Tončev, G. (Ed.), *Novine u terapiji neuroloških bolesti*. Udruženje neurologa Srbije, Srpsko lekarsko društvo - Neurološka sekcija, Kragujevac, pp. 115-119.

Spasić, S., Jelić-Ivanović, Z., Spasojević-Kalimanovska V., 2003. *Medicinska biohemija*. Foto Futura, Beograd.

SPC-Topamax, Summary of Product Characteristics for Topamax Tablets and Sprinkle Capsules, Dostupno na: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/6768> (Pristupljeno: novembar 2015).

Stephen, L.J., Sills, G.J., Brodie, M.J., 2000. Topiramate in refractory epilepsy: a prospective observational study. *Epilepsia* 41, 977-980.

Stevens, L.A., Nolin, T.D., Richardson, M.M., i sar., 2009. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am. J. Kidney Dis.* 54, 33-42.

Stowe, C.D., Bollinger, T., James, L.P., Haley, T.M., Griebel, M.L., Farrar, H.C., 3rd, 2000. Acute mental status changes and hyperchloremic metabolic acidosis with long-term topiramate therapy. *Pharmacotherapy* 20, 105-109.

Sun, H., Fadiran, E.O., Jones, C.D., i sar., 1999. Population pharmacokinetics. A regulatory perspective. *Clin. Pharmacokinet.* 37, 41-58.

Takama, H., Tanaka, H., Nakashima, D., i sar., 2007. Population pharmacokinetics of darbepoetin alfa in haemodialysis and peritoneal dialysis patients after intravenous administration. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 63, 300-309.

Takeoka, M., Holmes, G.L., Thiele, E., i sar., 2001. Topiramate and metabolic acidosis in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 42, 387-392.

Takeoka, M., Riviello, J.J., Jr., Pfeifer, H., Thiele, E.A., 2002. Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 43, 1072-1075.

Tomson, T., Landmark, C.J., Battino, D., 2013. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 54, 405-414.

Touw, D.J., Neef, C., Thomson, A.H., Vinks, A.A., Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring Committee of the International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology, 2007. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: an update. *Eur. J. Hosp. Pharm. Sci. Pract.* 13, 83-91.

Turnheim, K., 2003. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp. Gerontol.* 38, 843-853.

Ugrešić, N., Stepanović-Petrović, R., Savić, M., i sar., 2011. Farmakoterapija za farmaceute. Farmaceutski fakultet, Beograd.

Verbeeck, R.K., 2008. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 64, 1147-1161.

Verbeeck, R.K., Horsmans, Y., 1998. Effect of hepatic insufficiency on pharmacokinetics and drug dosing. *Pharm. World Sci.* 20, 183-192.

Verbeeck, R.K., Musuamba, F.T., 2009. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 65, 757-773.

Vovk, T., Jakovljevic, M.B., Kos, M.K., Jankovic, S.M., Mrhar, A., Grabnar, I., 2010. A nonlinear mixed effects modelling analysis of topiramate pharmacokinetics in patients with epilepsy. *Biol. Pharm. Bull.* 33, 1176-1182.

VPC and NPC user guide, 2015. Perl-speaks-NONMEM.

Vucicevic, K., Miljkovic, B., Pokrajac, M., Prostran, M., Martinovic, Z., Grabnar, I., 2009. 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.* 38, 512-518.

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

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

Vučičević, K., Miljković, B., Vezmar Kovačević, S., Todorović, Z., Prostran, M., Grabnar, I., 2011. Population pharmacokinetic analysis of therapeutic drug monitoring data in optimizing pharmacotherapy of antiepileptic drugs. In: Foyaca-Sibat, H. (Ed.), *Novel treatment of epilepsy*. InTech, Rijeka, Croatia, pp. 95-111.

Wade, J.R., Edholm, M., Salmonson, T., 2005. A guide for reporting the results of population pharmacokinetic analyses: a Swedish perspective. *AAPS J.* 7, 45.

- Wahlby, U., Jonsson, E.N., Karlsson, M.O., 2001. Assessment of actual significance levels for covariate effects in NONMEM. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 28, 231-252.
- Wahlby, U., Jonsson, E.N., Karlsson, M.O., 2002. Comparison of stepwise covariate model building strategies in population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *AAPS PharmSci.* 4, E27.
- Walia, K.S., Khan, E.A., Ko, D.H., Raza, S.S., Khan, Y.N., 2004. Side effects of antiepileptics-a review. *Pain Pract.* 4, 194-203.
- Warner, B.W., LaGrange, C.A., Tucker, T., Bensalem-Owen, M., Pais, V.M., Jr., 2008. Induction of progressive profound hypocitraturia with increasing doses of topiramate. *Urology* 72, 29-32.
- Welch, B.J., Graybeal, D., Moe, O.W., Maalouf, N.M., Sakhaee, K., 2006. Biochemical and stone-risk profiles with topiramate treatment. *Am. J. Kidney Dis.* 48, 555-563.
- Westin, A.A., Nakken, K.O., Johannessen, S.I., Reimers, A., Lillestolen, K.M., Brodtkorb, E., 2009. Serum concentration/dose ratio of topiramate during pregnancy. *Epilepsia* 50, 480-485.
- WHO, 2015. World Health Organisation (WHO), Epilepsy. WHO Media centre.
- Wiederkehr, M., Krapf, R., 2001. Metabolic and endocrine effects of metabolic acidosis in humans. *Swiss Med. Wkly.* 131, 127-132.
- Williams, P.J., Ette, E.I., 2000. The role of population pharmacokinetics in drug development in light of the Food and Drug Administration's 'Guidance for industry: population pharmacokinetics'. *Clin. Pharmacokinet.* 39, 385-395.
- Winum, J.Y., Poulsen, S.A., Supuran, C.T., 2009. Therapeutic applications of glycosidic carbonic anhydrase inhibitors. *Med. Res. Rev.* 29, 419-435.
- Wright, P.M., 1998. Population based pharmacokinetic analysis: why do we need it; what is it; and what has it told us about anaesthetics? *Br. J. Anaesth.* 80, 488-501.
- Zaccara, G., Perucca, E., 2014. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord.* 16, 409-431.

10 PRILOZI

10.1 PRILOG 1 - LISTA SKRAĆENICA

- ALB* - kontinuirana kovarijata za albumin
ALP - alkalna fosfataza
AMT - pojedinačna doza (*amount*) u *NONMEM*[®]-u
AST - aspartat aminottransferaza
 β - konstanta brzine eliminacije
BBDZ - kategorička kovarijata za koterapiju bezodiazepinima
BCBZ - kategorička kovarijata za koterapiju karbamazepinom
BIL - kontinuirana kovarijata za bilirubin
BLEV - kategorička kovarijata za koterapiju levetiracetamom
BLTG - kategorička kovarijata za koterapiju lamotriginom
BRIS - kategorička kovarijata za koterapiju risperidonom
BVPA - kategorička kovarijata za koterapiju valproinskom kiselinom
CA - karboanhidraza (*carbonic anhydrase*)
CHO - kontinuirana kovarijata za holinesterazu
CI - interval pouzdanosti (*confidence interval*)
CL - klirens
CL_{CR} - klirens kreatinina
CL/F - oralni klirens
CL_H - klirens hepatički
CL_i - individualna vrednost klirensa
CL_{NR} - nerenalni klirens
CL_R - renalni klirens
C_{max} - maksimalna koncentracija leka
CNS - centralni nervni sistem
C^{ss} - prosečna koncentracija u stanju ravnoteže
C_t - koncentracija u vremenu *t*
C-t - koncentracija - vreme profil
C_{trough} - koncentracija neposredno pre primene naredne doze
CV - koeficijent varijacije (*coefficient of variation*)
CWRES - kondicionalni ponderisani (težinski) reziduali (*conditional weighted residuals*)
CYP - citohrom P
D - doza
DCBZ - kontinuirana kovarijata za dnevnu dozu karbamazepina
df - stepen slobode (*degrees of freedom*)
DLEV - kontinuirana kovarijata za dnevnu dozu levetiracetama
DLTG - kontinuirana kovarijata za dnevnu dozu lamotrigina
DV - zavisna varijabla (*dependent variable*) u *NONMEM*[®]-u
DVPA - kontinuirana kovarijata za dnevnu dozu valproinske kiseline
EBE - empirijska Bajesova procena (*empirical Bayes estimates*)
EEG - elektroencefalogram

- eGFR* - procenjena brzina glomerularne filtracije (*estimated glomerular filtration rate*)
- ELS* - metod proširenih najmanjih kvadrata (*extended least squares*)
- EMA* - Evropska agencija za lekove (*European Medicines Agency*)
- EVID* - identifikacija događaja (*event identification*) u *NONMEM*[®]-u
- F* - apsolutna biološka raspoloživost (frakcija resorbovanog leka)
- FDA* - Američka uprava za hranu i lekove (*Food and Drug Administration*)
- FO* - metod procene prvog reda u *NONMEM*[®]-u (*first order estimation method*)
- FOCE* - kondicionalni metod procene prvog reda u *NONMEM*[®]-u (*first order conditional estimation method*)
- FOCE-I* - *FOCE* sa interakcijom između η i ε greške u *NONMEM*[®]-u (*first-order conditional estimation method with interaction*)
- GABA* - γ -amino buterna kiselina
- GAM* - metoda za procenu kovarijata (*generalized additive modeling*)
- GFR* - brzina glomerularne filtracije (*glomerular filtration rate*)
- HPLC* - visoko efikasna tečna hromatografija (*high-performance liquid chromatography*)
- HT* - kontinuirana kovarijata za visinu (*height*)
- ID* - redni broj ispitanika (*identification data item*)
- II* - interval između doza u *NONMEM*[®]-u
- ILAE* - Međunarodna liga za borbu protiv epilepsije (*International League against Epilepsy*)
- IPRED* - individualna predviđena koncentracija
- IWRES* - individualni ponderisani reziduali (*individual weighted residuals*)
- k_{res} - konstanta brzine resorpcije
- LLOQ* - donji limit određivanja bioanalitičke metode (*lower limit of quantification*)
- MDRD* - formula za procenu brzine glomerularne filtracije (*Modification of diet in renal disease*)
- MDV* - nedostaje zavisna varijabla (*missing dependent variable*) u *NONMEM*[®]-u
- NBD-CI* - 4-hloro-7-nitrobenzofurazan
- NONMEM*[®] - program za populacionu analizu (*nonlinear mixed effect modeling*)
- NPC* - numerička prediktivna procena (*numerical predictive check*)
- OFV* - objektivna vrednost funkcije (*objective function value*)
- OLS* - metod najmanjih kvadrata (*ordinary least squares*)
- p* - nivo značajnosti
- P-gp - P-glikoprotein
- pcVPC* - vizuelna prediktivna procena korigovana za predikciju i varijabilnost (*prediction-corrected visual predictive check*)
- PIK* - površina ispod krive zavisnosti koncentracije od vremena
- PRED* - populaciona predviđena koncentracija
- PRO* - kontinuirana kovarijata za ukupne proteine
- PsN* - *Pearl-speaks-NONMEM*[®]
- r* - koeficijent korelacije
- Sd* - standardna devijacija (*standard deviation*)
- SE* - standardna greška (*standard error*)
- SEX* - kategorička kovarijata za pol
- SKL* - sažetak karakteristika leka (*summaries of product characteristics, SPC*)

SS - oznaka za stanje ravnoteže u $NONMEM^{\text{®}}$ -u (*steady state*)
 $t_{1/2}$ - poluvreme eliminacije
 TDM - terapijski monitoring lekova (*therapeutic drug monitoring*)
 t_{max} - vreme postizanja maksimalne koncentracije leka
 TOB - kategorička kovarijata za pušački status (*tobacco*)
 TPM - topiramata
 $TVCL$ - tipična vrednost za klirens (*typical value of CL*)
 TVV - tipična vrednost za volumen distribucije (*typical value of V*)
 V - volumen distribucije
 V/F - oralni volumen distribucije
 VPC - vizuelna prediktivna procena (*visual predictive check*)
 W_a - aditivna komponenta greške
 W_i - težinski (ponderisani) faktor
 WLS - metod ponderisanih najmanjih kvadrata (*weighted least squares*)
 W_p - proporcionalna komponenta greške
 $WRES$ - ponderisani (težinski) reziduali (*weighted residuals*)
 WT - kontinuirana kovarijata za telesnu masu (*weight*)
 ε - rezidualna varijabilnost
 η - interindividualna varijabilnost u vrednosti farmakokinetičkog parametra
 θ, ϕ - parametar stalnih efekata
 σ^2 - varijansa od ε
 τ - interval doziranja
 χ^2 - hi-kvadrat (*chi-squared*)
 ω^2 - varijansa od η
 Ω - omega matrica, matrica interindividualnih varijansi
 Σ - sigma matrica, matrica rezidualnih varijansi

10.2 PRILOG 2 - PRIMER DELA FAJLA SA ULAZNYM PODACIMA

Prikazani su sledeći podaci za 4 pacijenta: redni broj pacijenta (*ID*); datum (*DATE*): 1-prvi dan, 2-drugi dan; vrednosti kovarijata kao što je pol (*SEX*): 1-m, 0-ž; starost u godinama (*AGE*); telesna masa u kg (*WT*); visina u cm (*HT*); pušački status (*TOB*): 1-pušač, 0-nepušač; zatim vreme (*TIME*), identifikacija događaja (*EVID*): 1-primljena doza leka, 0-merena koncentracija; podatak da nedostaje zavisna varijabla (*MDV*): 1-tačna tvrdnja, 0-netačna; pojedinačna doza topiramata u mg (*AMT*), ukupna dnevna doza topiramata u mg/dan (*DTPM*); stanje ravnoteže (*SS*): 1-stanje ravnoteže, 2-stanje ravnoteže pri čemu se data doza leka nadogradi na postojeću količinu, 0-ne podrazumeva se stanje ravnoteže; interval doziranja u h (*II*); koncentracija topiramata (mg/l) kao zavisna varijabla (*DV*). Preostale kovarijate su unete po istom principu kao što je ovde prikazano.

ID	DATE	SEX	AGE	WT	HT	TOB	TIME	EVID	MDV	AMT	DTPM	SS	II	DV
1	1	1	34	65	170	0	8:30	1	1	100	200	1	24	.
1	1	1	34	65	170	0	18:30	1	1	100	200	2	24	.
1	2	1	34	65	170	0	8:00	0	0	.	200	0	0	7.42
1	2	1	34	65	170	0	8:05	1	1	100	200	0	0	.
1	2	1	34	65	170	0	10:00	0	0	.	200	0	0	7.6
2	1	1	54	80	177	0	9:00	1	1	200	300	1	24	.
2	1	1	54	80	177	0	20:00	1	1	100	300	2	24	.
2	2	1	54	80	177	0	8:15	0	0	.	300	0	0	11.59
2	2	1	54	80	177	0	8:20	1	1	200	300	0	0	.
2	2	1	54	80	177	0	10:47	0	0	.	300	0	0	13.92
3	1	0	47	74	168	0	9:30	1	1	200	450	1	24	.
3	1	0	47	74	168	0	22:00	1	1	250	450	2	24	.
3	2	0	47	74	168	0	8:45	0	0	.	450	0	0	15.95
4	1	1	30	74	180	1	21:00	1	1	100	200	1	12	.
4	2	1	30	74	180	1	8:10	0	0	.	200	0	0	5.82
4	2	1	30	74	180	1	8:15	1	1	100	200	0	0	.
4	2	1	30	74	180	1	9:15	0	0	.	200	0	0	7.63

10.3 PRILOG 3 - *NONMEM*[®] KOD ZA OSNOVNI MODEL

```

$PROB TOPIRAMAT
$INPUT ID DATE SEX AGE WT HT TOB TIME EVID MDV AMT DTPM SS II DV
TAD SECR GFR ALB BIL PRO AST ALP CHO DLTG DVPA DLEV DCBZ BCBZ BBDZ
BLTG BVPA BLEV BRIS
$DATA C:\NManaliza\Data\TPR\TPRdata94.csv
$SUBROUTINE ADVAN2 TRANS2
$PK
TVKA=THETA(1)
KA=TVKA*EXP(ETA(1))
TVCL=THETA(2)
CL=TVCL*EXP(ETA(2))
TVV=THETA(3)*WT
V=TVV*EXP(ETA(3))
S2=V
$ERROR
IPRED = F
W = SQRT(THETA(4)**2+(THETA(5)*IPRED)**2)
IRES = IPRED-DV
IWRES = IRES/W
Y = IPRED+EPS(1)*W
$THETA
2 FIX
1.5
0.6
0.0001 FIX
0.2
$OMEGA
0 FIX
0.04
0 FIX
$SIGMA
1 FIX
$EST
SIGDIGITS=3
MAXEVALS=9999
METHOD=1
INTERACTION
POSTHOC
PRINT=5
NOABORT
$COV
$TABLE ID TIME EVID MDV IPRED IWRES PRED CWRES TAD ONEHEADER
NOPRINT FILE = sdtab1
$TABLE ID TIME EVID MDV KA CL V ETA(1) ETA(2) ETA(3) ONEHEADER
NOPRINT FILE = patab1
$TABLE ID TIME EVID MDV AGE WT HT SECR GFR ALB BIL PRO AST ALP
CHO DLTG DVPA DLEV DCBZ ONEHEADER NOPRINT FILE = cotab1
$TABLE ID TIME EVID MDV SEX TOB BCBZ BBDZ BLTG BVPA BLEV BRIS
ONEHEADER NOPRINT FILE = catab1

```

10.4 PRILOG 4 - IZLAZNI IZVEŠTAJ DOBIJEN U PROGRAMU

PIRANA[®]

Description: TOPIRAMAT FINAL MODEL
NONMEM model file: Final.mod
NONMEM output file: Final.lst
Reference model: -
Model author:
NM version Pirana:
NM info: version 7.3.0
Run on machine: [unknown]
Output file date: 2015-7-20, 12:10:22
Run started: -
Run finished: -
Table files: sdtab1, patab1, cotab1, catab1
Attached folders: F
MSFO file:

Subroutines: ADVAN2 TRANS2
Methods: #1 First Order Conditional Estimation with Interaction
Dataset: C:\NManaliza\Data\TPR\TPRdata94.csv
Dataset IGNORE: -
Dataset ACCEPT: -
individuals: 79
observations: 118

Estimation results: #1 First Order Conditional Estimation with Interaction

Objective function value: 188.402
Termination message: minimization successful
no. of function evaluations used: 164
no. of sig. digits in final est.: 3.8
Estimation time: 0s
Covariance step time: 0s
Checks: No boundary problems reported by NONMEM
All gradients non-zero during estimation
Condition number: na

Parameter estimates

Theta	Description	Estimate	FIX	SE	RSE	95%CI
1	Ka	2	FIX	0	0%	2-2
2	CL	1.53	-	0.0419	2.7%	1.448-1.612
3	V	0.575	-	0.0388	6.7%	0.499-0.651
4	Wa	0.0001	FIX	0	0%	0-0
5	Wp	0.134	-	0.0258	19.3%	0.083-0.185
6	DCBZ	0.476	-	0.0721	15.1%	0.335-0.617
7	GFR	0.00476	-	0.0011	23.3%	0.003-0.007

Omega	Description	Estimate	SE	RSE	Etabar	p val	Shrinkage
2,2	ETA(2) FOR CL	0.0273	0.0068	25%	0.001 (0.016)	0.9682	13.9%

Sigma	Description	Estimate	SE	RSE	Shrinkage
1,1	EPS(1) prop	1	.	.	27.4%

Report generated 2015-9-18, 15:22:28 on kinetika11

10.5 PRILOG 5 - PRIMER PSEUDOUZORAKA - *BOOTSTRAP* ANALIZA

Prikazan je primer pseudouzoraka (pacijenti sa odgovarajućim *ID* brojem) napravljen reuzorkovanjem iz originalnog seta podataka - *bootstrap* analiza

<i>Bootstrap dataset 1</i>																			
79	6	39	80	11	49	72	11	60	2	19	77	2	56	73	43	81	50	29	57
77	81	50	36	78	14	28	6	41	56	73	23	62	18	9	30	49	45	11	18
1	13	43	1	53	20	55	40	55	44	13	44	64	36	47	16	21	22	61	3
45	57	74	30	53	13	45	81	74	511	7	20	77	63	10	49	24	27	16	
<i>Bootstrap dataset 2</i>																			
43	80	72	40	76	7	64	39	511	7	5	18	30	16	61	67	62	53	55	34
72	43	62	22	77	4	57	54	26	43	59	74	65	74	34	26	67	53	31	4
11	74	63	9	40	66	54	45	13	59	49	44	12	76	76	37	76	64	20	3
26	8	36	16	16	34	2	13	11	55	50	52	13	53	80	24	78	25	9	
<i>Bootstrap dataset 3</i>																			
5	25	10	36	37	66	64	15	63	42	32	18	28	43	77	62	34	74	53	1
31	74	31	6	16	47	31	6	81	511	37	67	78	63	28	67	41	81	17	81
61	64	4	57	36	61	50	16	10	76	3	62	1	14	79	15	75	45	5	51
28	24	76	41	20	9	44	39	27	79	43	56	79	56	81	31	76	5	28	

10.6 PRILOG 6 - DEO IZLAZNOG IZVEŠTAJA VPC-A

Primer dela izveštaja (DV_matrix.csv) koji se dobija tokom izrade VPC-a. Prvu kolonu predstavljaju originalni podaci, dok su preostali neki od simulacija.

7.42	6.9517	4.4634	2.8958	4.7426	4.6971	3.4654	5.6549	2.2978
7.6	9.4745	7.7995	6.0814	6.6394	5.3081	8.7126	6.8258	7.9429
11.59	10.703	7.5397	7.8753	5.6015	8.9102	6.2563	8.2085	7.1166
13.92	16.216	5.4476	8.9345	8.4253	11.292	8.2761	10.631	10.858
15.95	16.271	9.6333	12.15	10.192	10.436	10.346	18.475	14.948
5.82	5.5278	5.0164	7.7009	7.5686	2.4493	5.7623	3.7209	4.6103
7.63	11.056	6.6493	5.1192	10.873	4.8757	5.1975	5.4393	4.0994
8.8	9.5468	8.8821	10.592	9.55	12.363	12.842	9.2137	6.4064
3.98	5.3791	4.2584	5.7563	3.6138	4.319	5.7541	3.0779	5.3619
17	14.206	18.581	27.469	18.286	20.03	17.064	20.743	20.952
18.48	19.709	21.972	31.903	21.65	30.236	19.343	24.554	18.097
1.1	1.7177	1.0705	1.5898	1.0662	1.1691	0.88283	0.85649	1.1122
7.5	6.9501	14.935	7.2574	9.2592	5.5741	5.5237	5.0437	6.5411
10.23	10.025	8.4561	6.4348	11.515	10.165	6.6211	12.705	6.0317
2.1	2.6816	2.0297	2.5729	1.8216	2.8851	2.3149	1.2513	1.7032
2.98	3.856	2.5606	3.99	3.6046	4.6995	4.5676	3.8284	3.2651
8.29	11.551	13.972	8.385	9.6059	7.5401	8.5497	6.405	10.565
11.03	12.854	20.541	13.944	12.226	12.531	10.358	10.512	11.12
7.26	8.774	8.1768	7.5311	3.7668	6.6753	10.453	9.6474	7.8197
9.75	13.248	10.654	7.1229	7.6944	11.918	14.828	16.196	13.497
5.2	6.1066	5.2254	5.5004	6.0161	8.8027	4.3101	5.5274	4.4603
6.3	4.1207	5.9205	7.6609	6.8587	8.7579	6.3809	8.6368	7.3714
13.54	8.7088	23.89	11.002	9.6048	12.103	11.963	13.91	8.0469
17.19	17.37	18.815	7.1223	14.916	20.912	15.259	14.086	20.148
4.7	5.4049	3.1268	3.924	5.1367	3.3581	2.6914	3.9653	3.5434
6.46	6.4079	5.9564	5.3807	6.9652	5.6393	3.7613	6.1431	7.6171
5.7	9.278	6.6199	6.9863	7.0911	6.7577	12.806	6.8409	8.2643
15.12	17.018	17.659	11.939	9.0188	10.998	15.288	19.843	9.1282
20.83	15.935	22.834	21.365	17.209	21.606	17.585	20.476	14.751
3.71	4.9788	3.7716	5.348	5.7779	3.96	6.0061	3.7364	3.7096
5.86	7.335	6.7576	7.28	4.6427	6.7415	8.4628	6.6765	6.4964
7.03	8.7835	9.1348	7.85	5.0573	9.0765	9.3463	6.9536	12.37
12.93	14.356	4.2571	9.4379	8.3704	13.224	12.291	12.144	14.39
4.73	2.6941	3.576	4.5227	4.2376	3.3677	7.3465	2.9791	7.8079

6.13	5.3009	6.7059	8.0092	4.8366	6.1412	5.5056	4.2903	9.7146
5.76	4.6586	4.664	5.0855	8.4204	5.6361	8.1634	5.2723	5.4285
7.65	7.0607	5.3833	7.4123	7.3016	8.1761	10.334	10.972	14.133
7.5	4.7587	10.412	9.9576	14.014	15.758	13.645	10.18	9.071
10.68	16.451	13.56	17.552	26.871	8.3423	14.145	15.613	13.237
12.95	20.433	31.759	17.791	13.148	18.925	18.573	9.1872	18.706
18.15	29.217	37.258	15.95	17.415	23.524	22.174	19.012	23.988

11 BIOGRAFIJA

Marija N. Jovanović je rođena 30.05.1983. godine u Beogradu gde je završila osnovnu školu i gimnaziju. Diplomirala je na Farmaceutskom fakultetu - Univerzitet u Beogradu 2008. godine sa prosečnom ocenom 9.58. Bila je stipendista Republičke fondacije za razvoj naučnog i umetničkog podmlatka. Položila je stručni ispit za diplomirane farmaceute pri Ministarstvu zdravlja Republike Srbije 2010 godine.

Na Katedri za farmakokinetiku i kliničku farmaciju Farmaceutskog fakulteta - Univerzitet u Beogradu je počela da radi kao saradnik 2009, a potom kao asistent od 2011. godine. Učestvuje u izvođenju praktične nastave iz predmeta Farmakokinetika, Klinička farmacija i Odabrana poglavlja kliničke farmakokinetike. Od 2011. godine je uključena u dva naučno-istraživačka projekta Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije i bilaterani projekat sa Slovenijom (2014-2015. godine).

Doktorske akademske studije - modul farmakokinetika i klinička farmacija upisala je školske 2009/10. godine na Farmaceutskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu. Osvojila je drugo mesto za godišnju nagradu za najbolji naučnoistraživački rad studenata doktorskih studija na Farmaceutskom fakultetu 2012. godine. Usavršavala se u oblasti farmakometrije, odnosno populacione farmakokinetike. Završila je poslediplomsku akademsku specijalizaciju Farmaceutska zdravstvena zaštita 2012. godine, dok je zdravstvenu specijalizaciju Klinička farmacija upisala 2013. godine na Farmaceutskom fakultetu - Univerzitet u Beogradu.

Autor je i koautor 6 radova štampanih u časopisima od međunarodnog značaja, od kojih 2 čine deo doktorske disertacije. Autor je i koautor nekoliko saopštenja sa skupova međunarodnog i nacionalnog značaja.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Марија Јовановић

број индекса 16/09

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Идентификација и квантификација фактора варијабилности топирамата код одраслих пацијената са епилепсијом

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 01.06.2016.

Јовановић Марија

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Марија Јовановић

Број индекса 16/09

Студијски програм докторске академске студије фармацеутских наука – модул фармакокинетика и клиничка фармација

Наслов рада Идентификација и квантификација фактора варијабилности топирамата код одраслих пацијената са епилепсијом

Ментор др сц. Бранислава Миљковић, редовни професор, др сц. Драгослав Сокић, редовни професор

Потписани/а Марија Јовановић

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, 01.06.2016.

Јовановић Марија

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

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

Идентификација и квантификација фактора варијабилности топирамата код одраслих пацијената са епилепсијом

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).

Потпис докторанда

У Београду, 01.06.2016.

Јована Ђекић Марија

1. Ауторство - Дозвољаваате умножавање, 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. Дозвољаваате умножавање, 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. Дозвољаваате умножавање, 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. Дозвољаваате умножавање, 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. Дозвољаваате умножавање, 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. Дозвољаваате умножавање, 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.