

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

**GREGOR SKVARČA**

**DIPLOMSKA NALOGA**

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2015

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

**GREGOR SKVARČA**

**POPULACIJSKA ANALIZA FARMAKOKINETIKE  
TOPIRAMATA PRI BOLNIKIHZ EPILEPSIJO**

**POPULATION ANALYSIS OF TOPIRAMATE  
PHARMACOKINETICS WITH EPILEPTIC  
PATIENTS**

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2015

## Vsebina

1.	UVOD.....	1
1.1	EPILEPSIJA .....	1
1.1.1	OPIS BOLEZNI .....	1
1.1.2	TIPI EPILEPSIJ.....	1
1.2	ZDRAVLJENJE EPILEPSIJE .....	3
1.2.1	ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE EPILEPSIJE.....	3
1.2.2	TOPIRAMAT .....	4
2.	NAMEN DELA.....	11
3.	MATERIALI IN METODE .....	12
3.1	KLINIČNI DEL RAZISKAV.....	12
3.1.1	BOLNIKI.....	12
3.1.2	DOLOČANJE PLAZEMSKÉ KONCENTRACIJE TOPIRAMATA .....	13
3.2	FARMAKOKINETIČNA IN STATISTIČNA ANALIZA .....	14
3.2.1	NONMEM.....	14
3.2.2	SPSS .....	15
3.3	RAZVOJ POPULACIJSKEGA FARMAKOKINETIČNEGA MODELA .....	15
3.3.1	FARMAKOKINETIČNO MODELIRANJE .....	15
3.3.2	OSNOVNI MODEL.....	16
3.3.3	VKLJUČEVANJE SOČASNIH SPREMENLJIVK.....	17
3.3.4	VALIDACIJA KONČNEGA MODELA.....	18
3.4	UGOTAVLJNJE POVEZAVE MED PLAZEMSKO KONCENTRACIJO TOPIRAMATA IN NEŽELENIMI UČINKI .....	18
4	REZULTATI.....	20
4.1	PODATKI O BOLNIKI.....	20
4.2	RAZVOJ POPULACIJSKEGA FARMAKOKINETIČNEGA MODELA .....	21
4.2.1	OSNOVNI MODEL.....	21

4.2.2	VKLJUČEVANJE SOČASNIH SPREMENLJIVK .....	22
4.2.3	VALIDACIJA KONČNEGA MODELA .....	28
4.3	ANALIZA ODNOSA MED PLAZEMSKO KONCENTRACIJO TOPIRAMATA IN POJAVOM NEŽELENIH UČINKOV .....	30
5	RAZPRAVA.....	35
6	SKLEP .....	39
7	LITERATURA .....	40

Diplomsko nalogo sem opravljal na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom izred. prof. dr. Iztoka Grabnarja, mag. farm. Klinični del raziskave so izvedli v Univerzitetnem kliničnem centru Kragujevac, plazemske koncentracije pa so izmerili v laboratorijih Fakultete za farmacijo.

## **Zahvala**

Iskreno se zahvaljujem svojemu mentorju, izr. prof. dr. Iztok Grabnar, mag. farm., za vso vsebinsko in organizacijsko pomoč, potrpežljivost in razumevanje.

Zahvaljujem se tudi Katedri za socialno farmacijo za uporabo njihovega laboratorija, Univerzitetnemu kliničnemu centru Kragujevac za podatke o bolnikih ter Maju Jožefu, mag. farm., in izr. prof. dr. Tomaž Vovku, mag.farm, za podatke o plazemskih koncentracijah topiramata.

Prav tako se zahvaljujem svoji ženi Mateji za podporo, potrpežljivost in odrekanje ter svoji hčerki Katarini za vir neskončnega navdiha in motiva. Zahvaljujem se tudi svoji mami Marleni, pokojnemu očetu Jožetu in bratu Alešu za podporo in pomoč. Ne smem pozabiti niti prijateljev Sašota, Tine, Katje, Urbana, Jane, Tine, Sašota, Katarine, Harisa, Jana, Špele, Tine, Andraža, Petra, Irene in vseh prijateljev ter sodelavcev in sodelavk.

Hvala tudi Društvu ljubiteljev čevapčičev za vso energijo in Douglasu Adamsu za trilogijo Štoparski vodnik po Galaksiji v štirih delih in peti del, vir neskončnega navdiha pri iskanju ustreznih besed.

## **Izjava**

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelal pod vodstvom mentorja izr. prof. dr. Iztoka Grabnarja, mag. farm.

Gregor Skvarča

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Samo Kreft, mag. farm.

Član diplomske komisije: doc. dr. Tihomir Tomašič, mag. farm.

## **Povzetek**

Topiramata uporabljamo sočasno z drugimi zdravili za zdravljenje epilepsije ali samostojno za zdravljenje parcialnih napadov z ali brez sekundarne generalizacije in za primarno generalizirane tonično-klonične napade pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od dveh let, v povezavi z Lennox-Gastautovim sindromom in za preventivno zdravljenje migrenskih glavobolov.

Farmakokinetika topiramata je linearna, povezave med plazemsko koncentracijo in kliničnim učinkom pa nismo potrdili. Večina topiramata se izloči skozi ledvice, vendar lahko spojine, ki inducirajo jetrne encime (npr. karbamazepin), bistveno vplivajo na njegov plazemski očistek.

V naši študiji smo s populacijsko analizo razvili farmakokinetični model za napovedovanje plazemskega očistka in volumna porazdelitve topiramata. Vhodne klinične podatke smo pridobili pri 26 bolnikih z epilepsijo, ki so se zdravili s topiramatom. Pri gradnji modela smo preverili vpliv sočasnih spremenljivk starost, telesna masa, telesna površina, spol, celokupni dnevni odmerek topiramata, serumski koncentraciji alanin transferaze in aspartat transferaze, očistek kreatinina ter sočasna terapija s karbamazepinom, valproatom, benzodiazepini in/ali risperidonom na farmakokinetične parametre. Izkazalo se je, da sočasna terapija s karbamazepinom poveča plazemski očistek za približno 60 %. Slednji se značilno povečuje tudi s starostjo bolnika. Volumen porazdelitve topiramata se značilno povečuje s telesno maso bolnika.

Z modelom napovedane koncentracije smo uporabili za ugotavljanje povezave med izražanjem neželenih učinkov in plazemsko koncentracijo topiramata pri posameznem bolniku. Povezavo smo pokazali le pri glavobolu, kjer so imeli bolniki z glavobolom značilno nižjo plazemsko koncentracijo topiramata kot bolniki brez glavobola. Prav tako smo ugotovili značilno povezavo med neželenimi učinki somnolenca, ataksija, tresavica, motnje govora in utrujenost ter skupino bolnikov, ki so imeli ob topiramatu tudi sočasno terapijo s karbamazepinom, valproatom, benzodiazepini in/ali risperidonom.

Povezave med plazemsko koncentracijo topiramata in pogostnostjo napadov ali kakovostjo življenja nismo potrdili. Pri zdravljenju bolnika, ki nima učinkovito nadzorovanih epileptičnih napadov in/ali ima izražene resne neželene učinke si zato pomagamo s terapevtskim spremljanjem plazemskih koncentracij topiramata. Pri tem nam je lahko v

pomoč razviti farmakokinetični model, s katerim lahko ocenimo individualne farmakokinetične parametre.

## **Abstract**

Topiramate is used in monotherapy and in co-therapy with other antiepileptic drugs for treatment of partial seizures with or without secondary generalisation and for primary generalised tonic-clonic seizures at adults, adolescents and children, older than 2 years and in treatment of Lennox-Gaustat syndrome and for preventive treatment of migraine headaches.

Topiramate pharmacokinetic is linear. Association between plasma concentration and clinical effect was not established. Most of topiramate is excreted through kidneys, however liver enzyme inducing compounds (e.g. carbamazepine) can have a significant effect on its plasma clearance.

In our study a population analysis was used to develop a pharmacokinetic model for prediction of topiramate plasma clearance and volume of distribution. Input clinical data were obtained from 26 epileptic patients on topiramate therapy. The influence of various covariates including age, body weight, body surface area, sex, total daily dose of topiramate, serum concentrations of alanine transferase and aspartate transferase, creatinine clearance and cotherapy with carbamazepine, valproate, benzodiazepins and/or risperidone on model parameters was tested. We have shown that cotherapy with carbamazepine increases plasma clearance of topiramate by approximately 60 %. Topiramate plasma clearance is also increased with patient's age. Volume of distribution of topiramate is increasing with patient's body weight.

Model predicted concentrations were used for establishing a relationship between topiramate plasma concentrations in individual patient and adverse events. Association was established for headache, where patients with headache had a significantly higher topiramate plasma concentration in comparison to the patients without headache. In addition we have observed that somnolence, ataxia, tremor, speech disorder and fatigue were more common in patients cotreated with carbamazepine, valproate, benzodiazepins and/or risperidone.

Relationship between topiramate plasma concentration and seizure frequency or quality of life could not be confirmed. In topiramate treated patients with poorly controlled epileptic seizures or those experiencing serious adverse events therapeutic drug monitoring may be of benefit. Developed pharmacokinetic model can be a useful tool to assess individual pharmacokinetic parameters.



## **Ključne besede**

Topiramat, populacijska farmakokinetična analiza, farmakokinetični model, epilepsija

## Seznam okrajšav

AGE – starost bolnika

ALT - alanin aminotransferaza

AMPA – alfa-amino-3-hidroksi-5metilizoksazol-4-propionska kislina (ang.  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)

AST – aspartat aminotransferaza

ATC – anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija (ang. Anatomical Therapeutic Chemical Classification system)

BSA – telesna površina (ang. Body surface area)

BZD – sočasna terapija z benzodiazepini

CBZ – sočasna terapija s karbamazepinom

CCR – serumski očistek kreatinina

CI – interval zaupanja (ang. confidence interval)

Cl – plazemski očistek topiramata

Cl/F – navidezni peroralni plazemski očistek topiramata

DCT – celokupni dnevni odmerek topiramata

EEG - elektroencefalografija

$\varepsilon$  (epsilon) – rezidualna napaka, ki je vzorčena iz  $N(0, \sigma^2)$

$\eta$  (eta) – odstopanje farmakokinetičnega parametra posameznika od srednje vrednosti v populaciji, ki je vzorčena iz  $N(0, \omega^2)$

FO – aproksimacijska metoda prvega reda (ang. first order)

FOCE - aproksimacijska metoda prvega reda s pogojem (ang. first order conditional estimation)

FOCEI - aproksimacijska metoda prvega reda s pogojem in interakcijo (ang. first order conditional estimation with interaction)

GABA – gama-aminomaslena kislina (ang. gamma-Aminobutyric acid)

GABA<sub>A</sub> – ionotropni receptor tip A, katerega endogeni ligand je GABA

HPLC – tekočinska kromatografija visoke zmogljivosti (ang. High-Performance Liquid Chromatography)

IPRE - napovedana koncentracija pri posameznem bolniku

IUPAC - Mednarodna zveza za čisto in uporabno kemijo (ang. International Union of Pure and Applied Chemistry)

$k_a$  – konstanta hitrosti absorpcije učinkovine

$k_{el}$  – konstanta hitrosti eliminacije učinkovine

OFV – vrednost objektivne funkcije (ang. Objective Function Value)

NMDA – *N*-metil-D-aspartat

NONMEM – program za nelinearno modeliranje mešanih učinkov (ang. Nonlinear Mixed Effect Modeling)

PRED - povprečna napovedana koncentracija v populaciji bolnikov

QOLIE – standardizirani vprašalnik o kakovosti življenja bolnikov z epilepsijo (ang. Quality of Life in Epilepsy Inventory)

RIS – sočasna terapija z risperidonom

$\sigma$  (sigma) – nepojasnjena intraindividualna variabilnost

SCr – serumska koncentracija kreatinina (mmol/L)

SD – standardna deviacija

SE – standardna napaka

SEX – spol bolnika

$\theta$  (teta) – srednja vrednost parametra v populaciji

$t_{max}$  – čas, ko učinkovina doseže najvišjo koncentracijo v plazmi

V – volumen porazdelitve

V/F – navidezni volumen porazdelitve

VPA – sočasna terapija z valprojsko kislino

$\omega$  (omega) – variabilnost med posamezniki, interindividualna variabilnost

WRES – uteženi reziduali

WT – telesna masa

# **1. UVOD**

## **1.1 EPILEPSIJA**

### **1.1.1 OPIS BOLEZNI**

Epilepsija (imenovana tudi božjast) je skupina bolezni, za katere je značilno pojavljanje epileptičnih napadov. Ocene pojavnosti (incidence) bolezni so različne, večinoma približno 45-80 novo odkritih primerov na 100.000 prebivalcev na leto (1, 2). Razširjenost (prevalenca) epilepsije je 5 do 10 bolnikov na 1000 prebivalcev (1).

Gre za simptom nepravilnega delovanja vzdraženja možganskih nevronov. Natančnega mehanizma razvoja epilepsije ne razumemo popolnoma, vendar menimo, da je posledica sprememb v aktivnosti nevronov (npr. pretirano vzdraženje nevrona). Te lahko privedejo do motenj v psihofizični funkciji in električni aktivnosti možganov. Delovanje živčne celice je vezano na vzdraženje njene membrane preko ustvarjanja akcijskega potenciala membrane. To lahko vodi v ponavljajoče se vzdraženje, zaradi katerega lahko vsak nevron postane epileptičen. Možna vzroka za to sta izguba zaviralnega mehanizma in kemijska preobčutljivost (3).

Vzroki za nastanek epilepsije so različni: travma, infekcije, tumorji, povezani z žilami, zloraba alkohola, drog in/ali zdravil, degenerativni, multipla skleroza, metabolno pogojeni, podedovani in idiopatski (1).

Diagnoza epilepsije je predvsem klinična, osnova pa so pričevanja bolnika in očitvidcev. Le-ta so pomembna, saj do epileptičnih napadov prihaja občasno in z različno dolgimi presledki, v vmesnem času pa so lahko vsi izvidi normalni (1).

### **1.1.2 TIPI EPILEPSIJ**

Epilepsijo delimo glede na vrste napadov na lokalizirano in generalizirano. Obe obliki imata več podtipov. Med različnimi (pod)tipi razlikujemo glede na klinične simptome ter rezultate elektroencefalografije (EEG), računalniške tomografije in/ali magnetne resonance (3).

Pri lokalizirani (parcialni) epilepsiji so napadi omejeni na del možganov. Simptomi so različni in odvisni od dela možganov, ki je prizadet. Značilni simptomi so strmenje v eno točko, zmedenost, izguba občutka za čas in lahko tudi manjši mišični krči. Predvidevamo,

da je vzrok v brazgotinjenju po poškodbah glave, infekciji ali pomanjkanju kisika. Lokalizirani epileptični napadi so lahko:

- enostavni, pri katerih bolnik ne izgubi zavesti,
- kompleksni, pri katerih bolnik izgubi zavest,

Oboji se lahko razvijejo tudi v sekundarni generaliziran epileptični napad, kjer se lokalno vzdraženje razširi na celotne možgane (3).

Pri generalizirani epilepsiji so prizadeti celotni možgani – obe polobli (hemisferi), pri čemer bolnik izgubi zavest. Razlogi so pogosto neznani, običajno pa jih pripisujemo lezijam, strupom in presnovnim motnjam ali genetskim vplivom. Generalizirani napadi so lahko:

- absence (pred letom 1981 so uporabljali izraz petit-mal), ki so lahko tipični, netipični (atipični) ali se pojavijo kot sindrom Lennox-Gastaut. Tipični napadi trajajo približno 10 sekund ter nastopijo in izzvenijo hitro, netipični napadi trajajo nekaj minut ter nastopijo in izzvenijo počasneje kot tipični, pri sindromu Lennox-Gastaut pa gre za kombinacijo tipičnih in netipičnih,
- mioklonični, ki nastopijo nenadno, so kratkotrajni in povzročajo trzajoče krče, ki lahko prevzamejo celotno telo ali pa le del; pogosto nastopijo v kombinaciji z drugimi napadi,
- tonični, ki se pojavijo predvsem pri otrocih, za njih pa je značilen povečan tonus mišic iztegovalk, zaradi česar bolnik pade na tla; čeprav so kratkotrajni, trajajo dlje kot mioklonični napadi,
- netonični oz. atonični, pri katerih pride do nenadnega zmanjšanja mišičnega tonusa, bolj pogosto se pojavljajo pri otrocih,
- klonični, ki se pojavljajo skoraj izključno pri dojenčkih in majhnih otrocih in pri katerih se izguba zavesti zgodi sočasno z zmanjšanjem mišičnega tonusa ali z generaliziranim toničnim krčenjem, čemur sledi obdobje nesimetričnega (asimetričnega) trzanja,
- klonično-tonični (pred letom 1981 so uporabljali izraz grand-mal), ki pomenijo največji epileptični odziv možganov, za njih pa je značilna odsotnost avre in tonična zatrditev vseh mišic, kar povzroči padec bolnika; začetnemu krču mišic upogibalk sledi krč mišic iztegovalk, kar privede do nesimetričnega trzanja udov;

lahko povzroči izgubo nadzora nad mišicami mehurja in grizenje jezika ali notranjosti ust

- status epilepticus, kjer napad traja več kot 5 minut ali ko je čas med posameznimi napadi prekratek, da bi prišlo do okrevanja (3).

## **1.2 ZDRAVLJENJE EPILEPSIJE**

Cilj zdravljenja je učinkovit nadzor nad napadi ob čim manj pogostih in čim bolj blagih neželenih učinkih. Različna zdravila za zdravljenje epilepsije so različno primerna za zdravljenje posameznih tipov in simptomov epilepsije. Zdravila za zdravljenje epilepsije dodatno uporabljamo tudi za zdravljenje neepileptičnih konvulzivnih motenj (1).

### **1.2.1 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE EPILEPSIJE**

Z ustrezno monoterapijo lahko pri približno 80 odstotkih bolnikov dosežemo odsotnost napadov (1). Približno 10 odstotkov bolnikov ima napade enkrat na mesec ali bolj pogosto. Zdravljenje običajno traja več let, zaradi česar je pomemben tudi profil neželenih učinkov. Pri zdravljenju epilepsije uporabljamo tako starejše, dobro uveljavljene učinkovine (t.i. zdravila za zdravljenje epilepsije prve generacije), kot so: fenitoin, karbamazepin, valprojska kislina, etosuksimid in fenobarbital, kot tudi novejšje učinkovine (t.i. zdravila za zdravljenje epilepsije druge generacije) vigabatrin, gabapentin, pregabalin, lamotrigin, felbamat, tiagabin, topiramata, levetiracetam, okskarbazepin, zonisamid in rufinamid. Slednji imajo na splošno širše terapevtsko območje in manj resnih neželenih učinkov kot starejše učinkovine (4).

Mehanizem delovanja zdravil za zdravljenje epilepsije je različen, vsem pa je skupno, da zavirajo nenormalno vzbujenje nevronov, ne odpravijo pa tudi vzroka. Predvidevamo, da so najpomembnejši mehanizmi delovanja teh zdravil okrepitev delovanja receptorjev gama-aminomaslene kisline (GABA) tipa A ali krajše GABA<sub>A</sub> receptorjev, zaviranje delovanja natrijevih kanalov in zaviranje delovanja kalcijevih kanalov (4, 5, 6).

Okrepitev delovanja gama-aminomaslene kisline

Z okrepitvijo delovanja GABA<sub>A</sub> receptorjev ta skupina zdravil za zdravljenje epilepsije vpliva na GABA nadzorovano odpiranje kloridnih kanalov. Lahko delujejo preko ireverzibilne inhibicije encima GABA transaminaze (npr. vigabatrin) ali zavirajo prevzem GABA-e v nevrone ali celice glije in tako posredno okrepijo zaviralno delovanje GABA-e na neurotransmiterje (npr. tiagabin) (4).

### Zaviranje delovanja natrijevih kanalov

Veliko antiepileptičnih zdravil (npr. zonisamid, rufinamid) deluje na napetostne natrijeve kanale, ki s transportom natrijevih ionov v notranjost celice vzdržujejo akcijski potencial membrane in tako vplivajo na vzdraženost celične membrane. Zaviralni učinek najbolj deluje ravno na vzdraženost celic, ki se najbolj ponavljajoče se vzdražijo in najbolj na tiste, ki se najpogosteje vzdražijo, kar je s stališča preprečevanja epileptičnih napadov ugodno. Zdravila za zdravljenje epilepsije se prednostno vežejo na natrijeve kanale v neaktivnem stanju in tako preprečujejo njihov prehod v aktivno stanje. S tem se zmanjša število natrijevih kanalov, ki lahko prispevajo k spremembi akcijskega potenciala membrane nevrona (4, 5).

### Zaviranje delovanja kalcijevih kanalov:

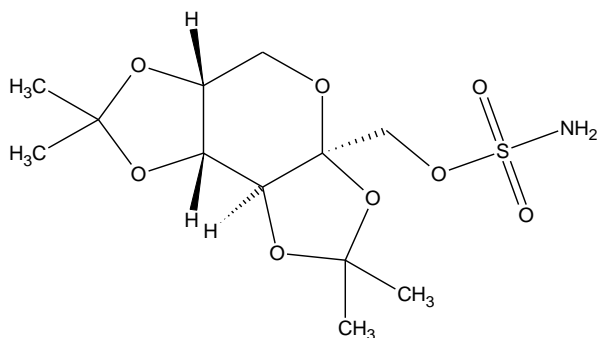
Zdi se, da vsa zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje absence napadov (npr. klonazepam, valprojska kislina) blokirajo T tip kalcijevih kanalov, s čimer preprečijo ritmično vzdraženje nevronov talamusa (7). Nekatera zdravila (npr. gabapentin, pregabalin) pa blokirajo  $\alpha\delta 1$  podenoto P/Q tipa kalcijevih kanalov s čimer zmanjšajo vstop kalcija v živčne terminale in posledično zmanjšalo sproščanje različnih neurotransmiterjev in modulatorjev (4, 5, 6, 7).

### Drugi mehanizmi delovanja

Novejša zdravila za zdravljenje epilepsije so razvili empirično glede na podatke iz živalskih modelov, zato njihovega mehanizma delovanja na celičnem nivoju ne poznamo popolnoma. Odkrivajo tudi dodatne mehanizme delovanja starejših učinkovin. Nekateri spojine tako delujejo na sinaptični vezikel, odgovoren za sproščanje neurotransmiterjev (npr. levetiracetam) ali vplivajo na znotrajcelično fosforilacijo proteinov s s kalmodulinom aktivirano kinazo (npr. fenitoin) (4).

### **1.2.2 TOPIRAMAT**

Topiramata je sulfamatni derivat fruktoze s širokim antiepileptičnim učinkom. Sodi med novejša učinkovina za zdravljenje epilepsije (t. i. druga generacija zdravil), v farmakološko skupino »drugi antiepileptiki, zdravila proti migreni«. Glede na anatomsko-terapevtsko-kemični sistem klasifikacije (ATC) ima oznako N03AX11. Kemijsko ime spojine po IUPAC poimenovanju je 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletiliden)-beta-D-fruktopiranoza sulfamat (3). Strukturna formula topiramata je prikazana na sliki 1.2.



Slika 1.2: Strukturna formula topiramata

Topiramata je učinkovina, ki se nahaja v registriranih farmacevtskih oblikah filmsko obložene tablete in kapsule (8).

### 1.2.2.1 UPORABA TOPIRAMATA

Topiramata uporabljamo:

- v monoterapiji ali pri dopolnilnem zdravljenju parcialnih napadov z ali brez sekundarne generalizacije in za primarno generalizirane tonično-klonične napade pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od 6 let (9, 10).
- v dodatni terapiji parcialnih epileptičnih napadov z ali brez sekundarne generalizacije ali primarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov in za zdravljenje epileptičnih napadov v povezavi z Lennox-Gastautovim sindromom pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od 2 let (9).
- pri preventivnem zdravljenju migrenskih glavobolov pri odraslih, ni pa namenjen akutnemu zdravljenju le-teh (9, 10).

Odmerek zdravila navadno postopno povečujemo glede na klinični odziv bolnika do učinkovitega odmerka. Ugotovili so namreč, da postopno zviševanje odmerkov omogoča zdravljenje, ki je bolj prilagojeno posameznemu bolniku. S postopnim povečevanjem odmerka tudi zmanjšamo pogostnost epileptičnih napadov. Pri postopnem povečevanju odmerka nam plazemskih koncentracij topiramata običajno ni treba spremljati (9, 11).

Pri monoterapiji odraslih začnemo z dnevni odmerkom 25 mg, pri otrocih, starejših od 6 let, pa z dnevni odmerkom 0,5 do 1 mg/kg. Pri dopolnilnem zdravljenju odraslih začnemo z dnevni odmerkom 25 do 50 mg, pri otrocih, starejših od 2 let, pa z dnevni odmerkom 5 do 9 mg/kg. Pri ljudeh z okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina  $Cl_{CR} \leq 70$  ml/min) sta plazemski in ledvični očistek topiramata zmanjšana, zato



priporočajo polovični začetni dnevni odmerek. Pri bolnikih z zmerno do resno okvaro jeter moramo biti previdni (9).

#### **1.2.2.2 MEHANIZEM DELOVANJA TOPIRAMATA**

Vemo, da topiramata zavira ponavljajoče akcijske potenciale, ki jih sproži stalna depolarizacija nevronov, kar kaže na blokado natrijevih kanalov oz. stabilizacijo njihovega neaktivnega stanja (3, 4, 112, 13, 14). Prav tako topiramata poveča pogostnost aktivacije receptorjev GABA<sub>A</sub> in s tem okrepi učinek GABA na pretok kloridnih ionov v nevrone, ne vpliva pa na čas odprtosti kanalov (4). Topiramata deluje tudi kot antagonist kainat/AMPA receptorjev (alfa-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionska kislina), s čimer slabi učinek glutamata (4, 15, 14). In-vitro deluje tudi na kalcijeve L kanale (16), zavira depolarizacijo GABA<sub>A</sub> povzročenih odzivov in aktivira prevodnost kalija (17) ter morda tudi z vplivom na ne-NMDA (N-metil-D-aspartat) receptorje. Zavira tudi delovanje karboanhidraze, vendar slednje klinično verjetno ni pomembno (18). Kljub naštetemu pa natančnega mehanizma delovanja topiramata pri preprečevanju epileptičnih napadov (in migren) ne poznamo (4).

#### **1.2.2.3 FARMAKOKINETIKA TOPIRAMATA**

Med posamezniki so ugotovili majhno variabilnost plazemskih koncentracij topiramata. Farmakokinetični profil kaže linearno farmakokinetiko pri odmerkih med 100 mg in 1200 mg topiramata tako pri odraslih kot otrocih, plazemski očistek je stalen in površina pod krivuljo sorazmerno narašča s povečevanjem odmerka. Stacionarno stanje plazemske koncentracije topiramata pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic dosežemo po 4 do 8 dneh peroralnega jemanja (3, 9, 19, 11). Pri bolnikih, zdravljenih z običajnimi odmerki, so izmerili plazemske koncentracije v območju od 15 do 60 µmol/L oz. od 5 do 20 µg/mL, pri čemer glede na režim odmerjanja sklepamo, da ima večina bolnikov majhne in srednje koncentracije. Serumske koncentracije pri otrocih so približno 30% nižje kot pri odraslih (20).

#### **Absorpcija**

Topiramata se po zaužitju hitro absorbira iz prebavnega trakta. Obseg absorpcije je neodvisen od zaužitja hrane (9, 19) in znaša med 80 in 95 %. Najvišjo plazemsko koncentracijo doseže v 1 do 4 urah po zaužitju (3, 20), po peroralnem zaužitju 100 mg

odmerka topiramata pa je bila najvišja plazemska koncentracija dosežena v 2 do 3 urah. (9).

#### Porazdelitev

Obseg vezave topiramata na plazemske proteine je majhen – pod 20 % (3), običajno med 13 % in 17 % (9, 18). Navidezni volumen porazdelitve je odvisen od odmerka. Pri razponu enkratnih odmerkov od 100 mg do 1200 mg je navidezni volumen porazdelitve od 0,8 do 0,55 L/kg. Odvisen je tudi od spola, saj imajo ženske za 50 % manjši volumen porazdelitve, kar pripisujemo večjemu deležu maščobe v ženskem telesu, vendar to klinično ni pomembno, saj niso opazili vpliva spola na plazemsko koncentracijo (9, 11).

#### Presnova

Pri zdravih prostovoljcih se je presnovilo okoli 20 % topiramata. Pri bolnikih na sočasni terapiji s topiramatom in z zdravilom za zdravljenje epilepsije, ki inducira za presnovo zdravih odgovorne encime, se presnovi do 50 % topiramata. Pri ljudeh so okarakterizirali in identificirali šest presnovkov, ki nastanejo s hidrolizo, hidroksilacijo in glukuronidacijo topiramata. Vsak od teh presnovkov predstavlja manj kot 3 % skupnega odmerka topiramata (preskušeno s spremljanjem radioaktivnosti po jemanju topiramata- $C^{14}$ ). S testi na živalih so potrdili, da dva od teh presnovkov, ki sta strukturno najbolj podobna topiramatu, nimata antikonvulzivnega delovanja oz. je učinek šibak (9, 18).

#### Izločanje

Razpolovna doba topiramata je 21 ur (9). Pri človeku se 70 do 80 % topiramata in njegovih presnovkov izloči skozi ledvice, preostanek pa je podvržen presnovnim procesom. V štirih dneh so v urinu namerili 66% nespremenjenega topiramata- $C^{14}$ . Srednji ledvični očistek topiramata pri odmerku 100 mg dvakrat na dan je 17 mL/min oz. 1,02 L/h. Plazemski očistek je od 20 do 30 mL/min oz. 1,20 do 1,80 L/h (3, 14). Bolnikom s plazemskim očistkom kreatinina pod 70 mL/min moramo dajati 50 % manjše odmerke topiramata kot običajno (20). Pri otrocih je očistek topiramata na kilogram telesne mase približno 50 % večji, zaradi česar so plazemske koncentracije pri otrocih približno 33 % nižje kot pri odraslih z enakim odmerkom na kilogram telesne mase (11, 22).

#### **1.2.2.4 VPLIV NEKATERIH ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE EPILEPSIJE NA FARMAKOKINETIKO TOPIRAMATA**

Sočasna terapija s topiramatom in zdravili za zdravljenje epilepsije, ki inducirajo jetrne encime, povzroči povečanje plazemskega očistka topiramata in s tem znižajo plazemske koncentracije. V različnih študijah so ugotovili, da karbamazepin do dvakrat poveča plazemski očistek topiramata in posledično za približno 40 % znižajo plazemske koncentracije. Enako so ugotovili tudi za fenitoin, podobno pa velja tudi za fenobarbital in primidon. Ugotovili so, da sočasna terapija z valprojsko kislino ne vpliva na plazemsko koncentracijo topiramata (9, 21, 23, 24).

#### **1.2.2.5 NEŽELENI UČINKI TOPIRAMATA**

Topiramata ima številne neželene učinke, ki se izražajo v mnogih organskih sistemih in obsegajo: infekcijske bolezni, bolezni krvi in limfatičnega sistema, bolezni imunskega sistema, presnovne in prehranske motnje, psihiatrične motnje, bolezni živčevja, očesne bolezni, ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta, srčne bolezni, žilne bolezni, bolezni dihal, prsnega koša in mediastilnega prostora, bolezni prebavil, bolezni jeter, bolezni kože in podkožja, bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva, bolezni sečil, motnje reprodukcije in splošne težave in težave z učenjem. Jemanje topiramata lahko vpliva tudi na rezultate preiskav (zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase, prisotnost kristalov v seču, nenormalen izvid tandem testa hoje, zmanjšanje števila levkocitov, zvečane koncentracije jetrnih encimov, zmanjšanje vrednosti hidrogenkarbonata v krvi) (9).

Najbolj pogosti (pojavljajo se pri več kot 10% bolnikov, ki jemljejo topiramata) neželeni učinki topiramata so: nazofaringitis, depresija, parestezije, somnolenca, omotica, slabost, driska, utrujenost in zmanjšanje telesne mase (9). Neželeni učinki se najpogosteje pojavljajo v obdobju titracije odmerka v prvih dveh mesecih zdravljenja in v večini primerov izzvenijo. V 80 do 90 % neželenih učinkov, ki niso bili tako hudi, da bi bolnik prekinil zdravljenje s topiramatom, le-ti izzvenijo po 12 do 16 tednih zdravljenja (11).

Pri otrocih so o nekaterih neželenih učinkih topiramata v dvojno slepih kliničnih preskušanjih poročali vsaj dvakrat pogosteje kot pri odraslih: zmanjšan apetit, zvečan apetit, hiperkloremična acidoza, hipokaliemija, nenormalno vedenje, agresivnost, apatija, nezmožnost zaspati, samomorilske misli, motnje pozornosti, letargija, motnje v

cirkadianem ciklu spanja, slaba kakovost spanja, povečano solzenje, sinusna bradikardija, nenormalno počutje in motnje hoje (9).

Nekatere neželene učinke so v dvojno slepih kliničnih preskušanjih opazili le pri otrocih: eozinofilija, psihomotorična hiperaktivnost, vrtoglavica, bruhanje, hipertermija, zvišana telesna temperatura in težave z učenjem (9).

#### **1.2.2.6 TERAPEVTSKO SPREMLJANJE PLAZEMSKIH KONCENTRACIJ TOPIRAMATA**

Namen terapevtskega spremljanja plazemskih (ali serumskih) koncentracij zdravil za zdravljenje epilepsije je sprejeti ustrezne odločitve glede zdravljenja posameznega pacienta. Razlogi za spremljanje so: redno/sprotno spremljanje zdravljenja, začetno uvajanje učinkovitega odmerka ali zaplet pri zdravljenju (npr. neželeni učinki ali interakcija z drugim zdravilom).

Terapevtsko spremljanje plazemskih koncentracij je najbolj smiselno pri zdravilih, pri katerih smo med posameznimi bolniki ugotovili velike razlike v farmakokinetiki učinkovine. Razlike so lahko posledica različne presnove, interakcij z drugimi zdravili in sočasne bolezni ali fiziološke spremembe. Če poznamo plazemsko koncentracijo stabilnega bolnika, ki že dalj časa ni imel epileptičnih napadov, jo lahko primerjamo s koncentracijo istega bolnika ob morebitnem ponovnem pojavu epileptičnih napadov ali neželenega učinka (25, 26).

Težave pri uporabi terapevtskega spremljanja plazemskih koncentracij zdravil za zdravljenje epilepsije so posledica nepredvidljivega pojavljanja epileptičnih napadov, znakom bolezni podobni neželeni učinki in odsotnost enostavnih testov za preverjanje klinične učinkovitosti zdravil za zdravljenje epilepsije. Za slednje uporabljamo predvsem klinično opazovanje in EEG (27).

Splošno načelo velja tudi za zdravljenje s topiramatom, kjer je klinični odziv na zdravljenje bolj pomemben od poznavanja plazemskih koncentracij. Dosedanje študije pri topiramatu niso pokazale jasne povezave med plazemsko koncentracijo in učinkovitostjo topiramata na zmanjšanje števila epileptičnih napadov ali na pojavnost neželenih učinkov (11). Vendar pa obstoj povezave pomeni, da je spremljanje plazemskih koncentracij za napovedovanje kliničnega in neželenih učinkov smotrno (28), tudi zaradi variabilnosti metabolizma med posamezniki (27) in farmakokinetičnih interakcij z drugimi zdravili (29).

Za namene spremljanja plazemskih koncentracij topiramata so razvili in potrdili (validirali) številne bioanalizne metode, ki so primerne za selektivno določanje plazemske koncentracije več zdravilnih učinkovin za zdravljenje epilepsije hkrati (npr. 30, 31, 32). Poleg določanja plazemskih koncentracij topiramata razvijamo tudi metode za določanje v drugih bioloških vzorcih: v posušeni krvi (33) in v slini, kar bi bilo zaradi neinvazivnosti odvzema vzorca še posebej primerno pri otrocih (34, 35).

Podatke o variabilnosti farmakokinetike topiramata med bolniki in pri istem bolniku v različnih časovnih obdobjih so pridobili iz analize populacijske farmakokinetike. Dosedanje analize so naredili tako na mešani populaciji otrok in odraslih (36), kot tudi na populacijah le odraslih (37) in le otrok (38). Na populaciji odraslih in otrok so ugotovili vpliv telesne mase in sočasne terapije s karbamazepinom na plazemski očistek topiramata ter vpliv starosti na volumen porazdelitve (36). To potrjujejo tudi rezultati analize populacijske farmakokinetike topiramata na odraslih, kjer so ugotovili vpliv sočasne terapije s karbamazepinom in ocene glomerulne filtracije na plazemski očistek in vpliv telesne mase na volumen porazdelitve (37). Tudi analiza populacijske farmakokinetike topiramata na otrocih kaže na vpliv sočasne terapije s spojinami, ki inducirajo jetrne encime, npr. karbamazepin, na plazemski očistek topiramata, medtem ko imata vpliv na volumen porazdelitve telesna masa in starost otroka (38).

Narejena je bila tudi analiza populacijske farmakokinetike topiramata na zdravih prostovoljcih, kjer so preučevali vpliv na sposobnost tekočega govorjenja preiskovancev. Tu so ugotovili vpliv telesne mase tako na plazemski očistek kot tudi na volumen porazdelitve topiramata (39).

## **2. NAMEN DELA**

Namen diplomskega dela je (z uporabo populacijske farmakokinetike) na osnovi kliničnih podatkov bolnikov razviti farmakokinetični model za napovedovanje plazemske koncentracije topiramata pri bolnikih z epilepsijo in preveriti odvisnost od nekaterih demografskih podatkov in sočasnega zdravljenja z drugimi zdravili.

Preverili bomo tudi vpliv plazemske koncentracije topiramata v ravnovesnem stanju na neželene učinke topiramata v populaciji vključenih ter vpliv sočasne terapije z drugimi zdravili.

Cilj je razviti model, ki bo potencialno primeren za uporabo v klinični praksi pri obravnavi bolnikov, ki se zdravijo s topiratom. Omogočal bo napovedovanje farmakokinetičnih parametrov za posameznega bolnika in s tem pomembno pomoč pri določanju ustreznega terapevtskega odmerka topiramata kot del ustreznega terapevtskega spremljanja plazemskih koncentracij topiramata.

### **3. MATERIALI IN METODE**

#### **3.1 KLINIČNI DEL RAZISKAV**

##### **3.1.1 BOLNIKI**

V klinični del raziskave je bilo vključenih 26 bolnikov, ki so bili zdravljeni zaradi parcialnih ali generaliziranih tonično-kloničnih epileptičnih napadov, juvenilnih miokloničnih ali benignih otroških epilepsij v Univerzitetnem kliničnem centru Kragujevac, Kragujevac, Srbija. Terapija je pri posameznih bolnikih trajala različno dolgo, od pol meseca do petih let. Povprečno trajanje terapije je bilo 11,3 mesecev, z mediano 6 mesecev. Bolniki so bili obeh spolov in različnih starosti, od 8 do 54 let, s povprečjem 27,9 let in mediano 26,5 let.

Preden so bolnike vključili v študijo, so le-ti vsaj 2 tedna prejeli monoterapijo s topiramatom ali topiramatom v kombinaciji z drugim zdravilom za zdravljenje epilepsije (karbamazepin, valproat). Topiramatom so jemali od enkrat do trikrat na dan, in sicer v obliki 25 mg, 50 mg ali 100 mg filmsko obloženih tablet (Topamax, proizvajalec Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, Belgija). Dnevni odmerki so bili v razponu od 25 mg do 400 mg. Bolnikom so določili dve plazemski koncentraciji: tik pred jutranjim odmerkom (najnižja koncentracija) in približno 2 uri po jutranjem odmerku (najvišja koncentracija). Nekateri bolniki so imeli sočasno terapijo z drugimi psihoaktivnimi učinkovinami (benzodiazepini, risperidon, klopazepin). Skladnost bolnikovega jemanja zdravil z navodili so preverjali s pomočjo pogovorov, ki jih je izvedel lečeči zdravnik. Bolnike, ki so bili slabo skladni z navodili, so iz študije izločili. Udeležencem je bilo naročeno, da zabeležijo čas zadnjega odmerka pred prihodom v Univerzitetni klinični center.

Iz bolnikove zdravstvene dokumentacije so pridobili podatke o:

- demografskih značilnostih: spol, starost, telesna masa, telesna višina, telesna površina,
- rezultatih biokemijskih preiskav: serumska koncentracija kreatinina, serumska koncentracija aspartat amino transferaz (AST), serumska koncentracija transaminaze (ALT), čas odvzema vzorcev,
- terapiji: sočasna terapija z drugimi zdravili, režim odmerjanja.

Telesno površino bolnikov smo izračunali z enačbo 3.1.1.-1.

$$\sqrt{\frac{HT \times WT}{3600}}$$

Enačba 3.1.1-1

pri čemer je HT telesna višina v metrih in WT telesna masa v kg.

Serumski očistek kreatinina smo izračunali s Cockcroft-Gaultovo enačbo. Predstavljena je kot enačba 3.1.1-2.

$$\frac{(140-AGE) \times WT \times 0,85^{(1-SEX)} \times 88,4}{72 \times SCR}$$

Enačba 3.1.1-2

pri čemer je AGE starost bolnika v letih, WT telesna masa bolnika v kilogramih, SEX spol bolnika, kjer ženska zavzame vrednost 0 in moški vrednost 1, SCR pa serumska koncentracija kreatinina v mg/dL.

S pomočjo dnevnikov, v katerih so bolniki beležili epileptične napade, so vrednotili učinkovitost zdravljenja pri nadzoru nad napadi v treh zaporednih mesecih. Bolniki so izpolnili standardni vprašalnik o kakovosti življenja z epilepsijo (QOLIE-31 za odrasle in QOLIE-48 za mladostnike) na začetku študije in ob zaključku študije po treh mesecih. Z intervjuji so pridobili tudi informacije o neželenih učinkih, in sicer so imeli na voljo že v naprej navedene neželene učinke somnolenca, vrtoglavica, zamegljen vid, ataksija, navzeja, bruhanje, zmanjšan mišični tonus, sinkopa, neprijetnosti v trebuhu, pridobitev telesne mase, motnje spomina, kožni izpuščaji, tresavica, izpadanje las, motnje govora, glavobol, hematoma, povečan apetit, razdražljivost, nespečnost, zmedenost, utrujenost, izguba telesne mase, depresija, urinarni kamni in poslabšanje urejenosti krvnega sladkorja, lahko pa so navedli tudi druge neželene učinke.

Vsi sodelujoči bolniki so podpisali izjavo o strinjanju za sodelovanje v študiji. Študija je bila izvedena v skladu s Helsinško deklaracijo (40), odobrila pa jo je etična komisija Univerzitetnega kliničnega centra Kragujevac.

### **3.1.2 DOLOČANJE PLAZEMSKÉ KONCENTRACIJE TOPIRAMATA**

V času jemanja vzorcev so bolniki dosegli stacionarno stanje plazemske koncentracije topiramata. Vsakemu bolniku so odvzeli dva vzorca krvi. Prvi vzorec so vzeli, tik preden je bolnik vzel odmerek topiramata (približno v času najnižje koncentracije oz. malo pred najnižjo plazemsko koncentracijo), drugega pa približno 2 uri po odmerku topiramata



(približno v času najvišje koncentracije). Zabeležili so točen čas odvzema vzorcev. Po odvzemu vzorcev so le-te takoj centrifugirali in shranili pri temperaturi  $T = -20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Za določanje koncentracije topiramata v plazmi so uporabili HPLC metodo s fluorescentnim označevanjem. 250  $\mu\text{L}$  plazemskega vzorca s topiramatom so ekstrahirali z diklorometanom, cetrifugirali in odparili topilo organske faze do suhega. Iz suhega ostanka so pripravili derivate z 9-fluorenilmetilkloroformatom v prisotnosti boratnega pufra. Tako pripravljene vzorce so ločili z metodo gradientne elucije na fenil-heksilni koloni z mobilno fazo, sestavljeno iz 0,6 % očetne kisline in 0,1 % trietilamina, raztopljenega v zmesi topil metanol, acetonitril in voda. Relativna standardna deviacija za točnost znotraj dneva je bila 2,8 do 6,1 %, za točnost med dnevi pa 5,4 do 9,7 %. Metoda je bila linearna v območju 0,1 do 15 mg/L plazemske koncentracije topiramata. Natančnost metode je bila 94,5 do 104,5 %, meja kvantifikacije pa 0,1 mg/L (36).

## **3.2 FARMAKOKINETIČNA IN STATISTIČNA ANALIZA**

### **3.2.1 NONMEM**

Analizo farmakokinetičnih podatkov smo izvedli s programom NONMEM (ang. Nonlinear Mixed Effects Modeling). Program se uporablja za populacijsko farmakokinetično modeliranje. Razvili so ga na Kalifornijski univerzi v San Franciscu (UCSF), trži pa ga podjetje Icon Development Solutions, Ellicot City, Maryland, ZDA. Uporabili smo verzijo 6 (level 2).

Programski paket je napisan v programskem jeziku Fortran 90/95 in je sestavljen iz treh delov:

- NONMEM je splošni regresijski program, s katerim lahko prilagajamo ali napovedujemo parametre,
- PREDPP vključuje številne, v naprej postavljene farmakokinetične modele,
- NM-TRAN je nelinearni predprocesor, ki omogoča enostaven in uporabniku prijazen vnos podatkov, dodatno pa še preverja prisotnost morebitnih napak ob vnosu (41).

Program NONMEM izračunava parametre statističnega modela z metodo največjega verjetja (L, ang. maximum likelihood). Le-to je največje, ko je verjetnost, da se vrednost parametra modela pojavi v izmerjenih podatkih po enačbi 3.2.1-1, največja. Večje verjetje pomeni boljše ujemanje modela s podatki.

$$L = F(Y, \text{Model}) = \{p [y_i, \text{parametri modela } (x_i)]\} \quad \text{enačba 3.2.1-1}$$

Program uporablja kot objektivno funkcijo dvakratnik negativnega logaritma verjetja, (-2 log (L)). Model se najbolj sklada s podatki, ko je vrednost objektivne funkcije (OFV, ang. Objective Function Value) najmanjša. NONMEM uporablja parametrično metodo, ki predpostavlja normalno ali logaritemsko normalno porazdelitev farmakokinetičnih parametrov, in izračunava srednje vrednosti, variance in kovariance parametrov modela.

NONMEM kot rešitev nelinearnega vstopa naključnih učinkov v model uporablja tri metode aproksimacije, ki vključujejo linearizacijo naključnih učinkov: metoda prvega reda (FO), metoda prvega reda s pogojem (FOCE) in metoda prvega reda s pogojem in interakcijo (FOCEI).

Pri našem delu smo uporabili metodo FOCEI. Ta vključuje interakcijo med intra- in interindividualnimi naključnimi učinki. Uporaba metode FOCEI je primerna, ko je prisotna interakcija med  $\eta$  in  $\epsilon$ . Pri računanju OFV s to metodo ohranimo odvisnost modela od intraindividualne napake na  $\eta$  vrednostih, saj pri izračunu upoštevamo tudi interakcije, zato je taka ocena boljša. Pri metodi FOCEI rezidualno napako ovrednotimo na osnovi napovedi, ta pa temelji na ocenjenih parametrih (42, 43).

### **3.2.2 SPSS**

Statistično obdelavo podatkov smo izvedli s programom SPSS 17.0 for Windows (2008, SPSS, Inc., Chicago, Illinois, ZDA).

## **3.3 RAZVOJ POPULACIJSKEGA FARMAKOKINETIČNEGA MODELA**

### **3.3.1 FARMAKOKINETIČNO MODELIRANJE**

V postopku farmakokinetičnega modeliranja razvijamo model, ki bo zadovoljivo opisoval in posledično tudi napovedoval dogajanje v preučevanem sistemu. Odzivi modela se bodo dobro prilegali eksperimentalnim podatkom, kar bo omogočilo dobro napovedovanje rezultatov.

Model gradimo z matematičnimi funkcijami, ki opisujejo odvisnost spremenljivke (npr. plazemska koncentracija učinkovine) od neodvisne (npr. od časa). S temi funkcijami tvorimo strukturo modela, koeficienti v izbranih enačbah pa so njegovi parametri. Z modelom napovemo eksperimentalnim podatkom prilagojeno teoretično krivuljo.

Algoritem lahko po potrebi tudi ponovimo, dokler ne dobimo zadovoljive napovedne moči modela (44, 45).

Pri razvoju populacijskih farmakokinetično – farmakodinamskih modelov smo uporabili nelinearno modeliranje mešanih učinkov, kot je prikazano v enačbi 3.3.1-1:

$$V_D = \theta \times e^{\eta_i} \quad \text{Enačba 3.3.1-1}$$

pri čemer predstavlja  $\theta$  srednjo vrednost parametra v populaciji,  $\eta_i$  pa odstopanje farmakokinetičnega parametra posameznika od te vrednosti, to je interindividualno variabilnost.

V populacijski farmakokinetiki poznamo tri načine izračuna rezidualne napake ( $\epsilon$ ). Pri aditivnem modelu, ki je predstavljen v enačbi 3.3.1-2, so vrednosti napake normalno porazdeljene in neodvisne od koncentracije, pri proporcionalnem (multiplikativnem), ki je predstavljen v enačbi 3.3.1-3, so vrednosti napake proporcionalne koncentraciji, pri kombiniranem, ki je predstavljen v enačbi 3.3.1-4, pa gre za kombinacijo aditivnega in proporcionalnega modela.

$$C_{\text{obs}, ij} = C_{\text{pred}, ij} + \epsilon_{ij} \quad \text{Enačba 3.3.1-2}$$

$$C_{\text{obs}, ij} = C_{\text{pred}, ij} \times (1 + \epsilon_{ij}) \quad \text{Enačba 3.3.1-3}$$

$$C_{\text{obs}, ij} = C_{\text{pred}, ij} \times (1 + \epsilon_{pij}) + \epsilon_{aij} \quad \text{Enačba 3.3.1-4}$$

### 3.3.2 OSNOVNI MODEL

Pri razvoju populacijskega farmakokinetičnega modela smo sledili farmakokinetičnemu modelu ADVAN2/ TRANS2 PREDPP in uporabili enoprostorni model in kinetiko absorpcije in eliminacije prvega reda. Zaradi pomanjkljivih podatkov o absorpciji smo absorpcijski konstanti priredili vrednost  $2 \text{ h}^{-1}$ . Izračunali smo jo po enačbi 3.3.2-1:

$$t_{\text{max}} = \ln(k_a / k_{el}) / (k_a - k_{el}) \quad \text{enačba 3.3.2-1}$$

kjer smo privzeli literaturni vrednosti za  $t_{\text{max}}$  2 h in za razpolovni čas topiramata v krvi 21 h, kar ustreza  $k_{el} = 0,033 \text{ h}^{-1}$ .

Izračunali smo OFV za aditivni, multiplikativni in kombinirani model rezidualne napake in izbrali najustreznejši osnovni model. Parametre modela smo ocenili z metodo FOCEI. Modele smo vrednotili tudi s kriteriji: število signifikantnih mest mora biti večje od 3, gradienti so med  $1 * 10^{-2}$  in  $1 * 10^3$ , 95 % interval zaupanja, ki smo ga izračunali po enačbi 3.3.2-2, pri čemer interval ne sme vsebovati vrednosti 0, in koeficient korelacije mora biti manjši od 0,95.

$$95 \% CI = \theta \pm 1,96 \times SE \quad \text{enačba 3.3.2-2}$$

pri čemer  $\theta$  predstavlja oceno parametra v populaciji, SE pa standardno napako te ocene.

### 3.3.3 VKLJUČEVANJE SOČASNIH SPREMENLJIVK

Tako izbranemu osnovnemu modelu smo eno po eno dodajali sočasne spremenljivke (kovariate) in spremljali, ali posamezna spremenljivka izboljša napovedno moč osnovnega modela. Način vključevanja sočasnih spremenljivk je različen glede na to, ali so spremenljivke kategorične ali zvezne.

Kategorične spremenljivke so v našem primeru obsegale le dve kategoriji, lahko pa je teh tudi več. Pri bolnikih, ki so imeli sočasno zdravljenje z drugim zdravilom, smo kategorijo označili z 1 (DA), pri tistih, ki te terapije niso prejeli, pa smo jo označili z 0 (NE). Pri spolu smo kategorijo ženske označili z 0, kategorijo moški pa z 1. Vpliv posamezne kategorične spremenljivke na oceno ustreznega parametra smo opisali z enačbo 3.3.3-1:

$$P = \theta_1 x + \theta_2 \text{ (sočasno zdravljenje = 1 ali 0)} \quad \text{enačba 3.3.3-1}$$

kjer je farmakokinetični parameter (P) enak vsoti  $\theta_1$  tipične vrednosti za ta parameter pri bolniku, ki ne prejema sočasne terapije, in prispevku, ki ga predstavlja sprememba zaradi sočasnega jemanja zdravil  $\theta_2$ , če bolnik tako zdravljenje prejema.

Vpliv zveznih spremenljivk (npr. ALT) smo opisali z enačbo 3.3.3-2.

$$P = \theta_1 x (\text{ALT}/\text{mediana}(\text{ALT}))^{\theta_2} \quad \text{enačba 3.3.3-2}$$

kjer je farmakokinetični parameter (P) enak produktu  $\theta_1$  tipične vrednosti za ta parameter in zvečanju ali zmanjšanju, ki ga predstavlja prispevek  $\theta_2$ ; ALT je plazemska koncentracija alanin aminotransferaze.

Napovedno moč modela smo spremljali z znižanjem vrednosti objektivne funkcije (OFV). Če se je vrednost OFV preskušane modela z vključeno sočasno spremenljivko značilno zmanjšala v primerjavi z OFV vrednostjo osnovnega modela, smo to spremenljivko

vključili v polni model. Za mejno vrednost spremembe  $\Delta OFV = - 3,84$  smo vzeli tabelarično vrednost  $\chi^2$  za 1 stopnjo tveganja  $\alpha = 0,05$ .

V polni model smo vključili vse spremenljivke, ki so značilno zmanjšale vrednost OFV glede na osnovni model. Iz tako dobljenega polnega modela, smo eno po eno izključevali posamezno sočasno spremenljivko in spremljali, kako izključitev te spremenljivke vpliva na spremembo OFV. Če je izključitev sočasne spremenljivke iz polnega modela pomenila značilno spremembo OFV, smo to spremenljivko ohranili v modelu. V primeru, da izključitev sočasne spremenljivke ni pomenila značilne spremembe OFV, smo jo iz modela izključili in tako ustvarili tako imenovani reducirani model, ki smo ga uporabili pri nadaljnjih analizah vpliva sočasnih spremenljivk na OFV. Opisani postopek smo ponovili za vse sočasne spremenljivke, dokler nismo ustvarili končnega reduciranega modela.

Na osnovi subjektivne ocene smo dodatno preverili še vpliv sočasnih spremenljivk, ki so pri vključevanju v osnovni model značilno znižale vrednost OFV pri stopnji tveganja  $\alpha < 0,20$ . V končni reducirani model smo vključili spremenljivke, katerih vključitev je pri stopnji tveganja  $\alpha = 0,05$  značilno znižala vrednost OFV vmesnega reduciranega modela. Tako smo ustvarili končni model.

### **3.3.4 VALIDACIJA KONČNEGA MODELA**

Predpostavke modeliranja smo preverili z grafično analizo (ang. goodness of fit), kjer smo primerjali z modelom napovedane koncentracije z izmerjenimi koncentracijami. Izrisali smo diagrame, ki ponazarjajo odvisnost:

- 1) napovedanih povprečnih koncentracij v populaciji (PRED) od izmerjenih koncentracij, pri čemer smo napovedane povprečne koncentracije izračunali s pomočjo končnega modela
- 2) napovedanih koncentracij pri posameznem bolniku (IPRE) od izmerjenih koncentracij, pri čemer smo napovedane koncentracije pri posameznem bolniku izračunali s pomočjo končnega modela
- 3) uteženih rezidualov (WRES) od izmerjenih koncentracij

### **3.4 UGOTAVLJNJE POVEZAVE MED PLAZEMSKO KONCENTRACIJO TOPIRAMATA IN NEŽELENIMI UČINKI**

Z modelom smo upoštevajoč sočasne spremenljivke napovedali CI/F topiramata pri posameznem bolniku in nato za istega bolnika s pomočjo enačbe 3.4-1 izračunali

individualno napovedano plazemsko koncentracijo topiramata v stanju dinamičnega ravnovesja.

$$C_{ss} = D / \tau \times (Cl / F)$$

Enačba 3.4-1

kjer  $C_{ss}$  predstavlja povprečno plazemsko koncentracijo topiramata v stanju dinamičnega ravnovesja,  $D$  odmerek topiramata,  $\tau$  odmerni interval,  $Cl$  plazemski očistek topiramata in  $F$  biološko uporabnost topiramata - obseg absorpcije iz črevesja v kri.

Ugotavljali smo povezavo med z modelom napovedano povprečno plazemsko koncentracijo pri posamezniku in pri njem izraženimi neželenimi učinki. Neželene učinke smo obravnavali kot kategorične spremenljivke – pri posameznem bolniku se je neželeni učinek izrazil ali pa se ni izrazil.

Podatki o bolnikih, s katerimi smo razpolagali, so vključevali neželene učinke: somnolenca, vrtoglavica, zamegljen vid, ataksija, navzea, bruhanje, zmanjšan mišični tonus, sinkopa, neprijetnosti v trebuhu, pridobitev telesne mase, motnje spomina, kožni izpuščaji, tresavica, izpadanje las, motnje govora, glavobol, hematomi, povečan apetit, razdražljivost, nespečnost, zmedenost, utrujenost, izguba telesne mase, depresija, urinarni kamni, poslabšanje krvnega sladkorja, halucinacije in parestezija.

Navedene neželene učinke topiramata smo razdelili v dveh skupini – tiste, ki so se pojavili pri skupno petih ali več bolnikih, in tiste, ki so se pojavili pri skupno manj kot petih bolnikih. Ovrednotili smo le neželene učinke, ki so se pojavili pri vsaj petih bolnikih.

Povezavo med plazemsko koncentracijo topiramata v ravnovesnem stanju in posameznim neželenim učinkom smo ugotavljali z dvostranskim t-testom za neodvisna vzorca. Uporabili smo logaritmirane vrednosti plazemskih koncentracij, za katere smo predpostavili normalno razporeditev vrednosti.

Za ugotavljanje statistično značilne razlike v pojavnosti neželenih učinkov pri bolnikih s sočasno terapijo in bolnikih brez sočasne terapije smo uporabili Fisherjev natančni test. Razlike smo opredelili kot značilne pri stopnji tveganja  $\alpha < 0,05$ .

Poleg neželenih učinkov smo ovrednotili tudi povezavo med napovedano povprečno plazemsko koncentracijo topiramata pri posamezniku in številom napadov v 6 mesecih ter kakovostjo življenja.

## 4 REZULTATI

### 4.1 PODATKI O BOLNIKIH

Demografski podatki o vključenih bolnikih so predstavljeni v preglednici 4.1-1, rezultati meritev so navedeni v preglednici 4.1-2, podatki o sočasnem zdravljenju z zdravili, ki so jih uporabili pri vsaj 5 bolnikih pa v preglednici 4.1-3.

Preglednica 4.1-1: Demografski podatki o vključenih bolnikih

Število pacientov	Moški	Ženske	Otroci	Odrasli
26	11	15	9	17

Preglednica 4.1-2: Rezultati meritev pri vključenih bolnikih

Meritev	Povprečje	Mediana	SD	min	max
Telesna masa (kg)	68,42	71	20,63	27	98
Starost (leta)	27,85	26,5	14,89	8	54
Povprečna koncentracija Topiramata v ravnovesju (mg/L)	5,67	5,65	3,69	0,54	16,48
Dnevni odmerek (mg)	186,54	200	105,41	25	400
Telesna površina (m <sup>2</sup> ) *	1,77	1,85	0,37	0,97	2,22
Serumska koncentracija kreatinina (μmol/L)	73,82	74	18,87	41,0	105,0
Serumski očistek kreatinina (mL/min) **	114,5	102,9	28,1	74,9	181,6
Serumska koncentracija aspartat transaminaze (U/L)	26,48	20	26,92	11	155
Serumska koncentracija alanin transaminaze (U/L)	25,1	21	19,23	10	106
Kakovost življenja (%)	53,71	50,8	18,05	17,42	90,55
Trajanje terapije (mesece)	11,31	6	13,57	1	60
Trajanje zdravljenja (mesece)	22,52	18	16,58	1	72

\* Vrednost za telesno površino smo izračunali s pomočjo enačbe 3.1.1-1

\*\* Vrednost za serumski očistek kreatinina smo izračunali s pomočjo enačbe 3.1.1-2

Preglednica 4.1-3: Podatki o sočasnem zdravljenju z zdravili, ki so jih uporabili pri vsaj 5 bolnikih

Sočasno zdravljenje	DA	NE
Valprojska kislina	6	20
Karbamazepin	5	21
Benzodiazepini	5	21
Risperidon	5	21

## 4.2 RAZVOJ POPULACIJSKEGA FARMAKOKINETIČNEGA MODELA

### 4.2.1 OSNOVNI MODEL

Izbrali smo osnovni model ADVAN2/ TRANS2, enoprostorni model s kinetiko absorpcije 1. Reda iz knjižnice PREDPP. Parametre modela smo ocenili z metodo FOCEI. Rezultati za aditivni, multiplikativni in kombinirani model so prikazani v preglednici 4.2.1-1.

Preglednica 4.2.1-1: Parametri aditivnega, proporcionalnega in kombiniranega modela za izračun rezidualne napake

Model	OFV	Število značilnih mest	Gradienti
Aditivni	79,025	3,1	0,01257 - 0,09186
Proporcionalni	81,816	3,2	0,02377 – 1,130
Kombinirani	79,025	3,2	13,82 – 164400

Pri vrednotenju rezultatov smo upoštevali kriterije OFV, število značilnih mest, gradiente, 95 % interval zaupanja in največji koeficient korelacije. Za nadaljnje delo smo kot osnovni model izbrali aditivni model. Glede na rezultate ima proporcionalni model značilno večjo objektivno vrednost funkcije (OFV) kot preostala dva modela, zato ni bil ustrezen kandidat za nadaljnjo optimizacijo. OFV za aditivni in kombinirani model je bila enaka, in sicer 79,025. Po načelu preprostosti (occamova britev) smo se odločili, da bomo za osnovni



model uporabili aditivni izračun rezidualne napake, saj je le-ta bolj enostaven od kombiniranega.

Parametri izbranega osnovnega modela so prikazani v preglednici 4.2.1-2.

Preglednica 4.2.1-2 Parametri osnovnega modela

Parameter	Opis	Ocenjena vrednost	Relativna standardna napaka	95% CI	
Θ1	Ka (1/h)	2 FIX*			
Θ2	Cl (L/h)	1,46	9,59	1,19	1,73
Θ3	V (L)	38,8	10,6	30,7	46,9
Interindividualna variabilnost					
ω1	CV <sub>Ka</sub> (%)	0 FIX*			
ω2	CV <sub>Cl</sub> (%)	48,1	26,29	30,9	60,5
ω3	CV <sub>V</sub> (%)	53,0	27,89	35,8	65,8
Rezidualna variabilnost					
σ1	aditivni	0,110	70,1	0 **	0,170

\* Za vrednost Ka smo vzeli literaturni podatek, ki ga nismo spreminjali

\*\* Za spodnjo mejo 95 % intervala zaupanja smo določili 0, saj vrednosti ni mogoče izračunati.

Glede na osnovni model ocenjujemo povprečni populacijski Cl/F na 1,46 L/h (95% interval zaupanja: 1,19 – 1,73 L/h), pri čemer je variabilnost med posamezniki 48,1 % (95 % interval zaupanja: 30,9 – 60,5 %). Povprečni populacijski volumen porazdelitve smo ocenili na 38,8 L (95% interval zaupanja: 30,7 – 46,9 L), pri čemer je variabilnost med posamezniki 53,0 % (95 % interval zaupanja: 35,8 – 65,8 %).

#### 4.2.2 VKLJUČEVANJE SOČASNIH SPREMENLJIVK

V osnovni model smo z uporabo programa NONMEM eno po eno vključevali sočasne spremenljivke, pri tem pa nas je zanimalo zmanjšanje vrednosti objektivne funkcije. Rezultati so predstavljeni v preglednici 4.2.2-1. Rezultati pri sočasnih spremenljivkah,

zaradi katerih se je vrednost objektivne funkcije značilno zmanjšala ( $p < 0,05$ ), so v preglednici označeni okrepjeno.

Preglednica 4.2.2-1: Rezultati vpliva sočasnih spremenljivk na očistek in volumen porazdelitve

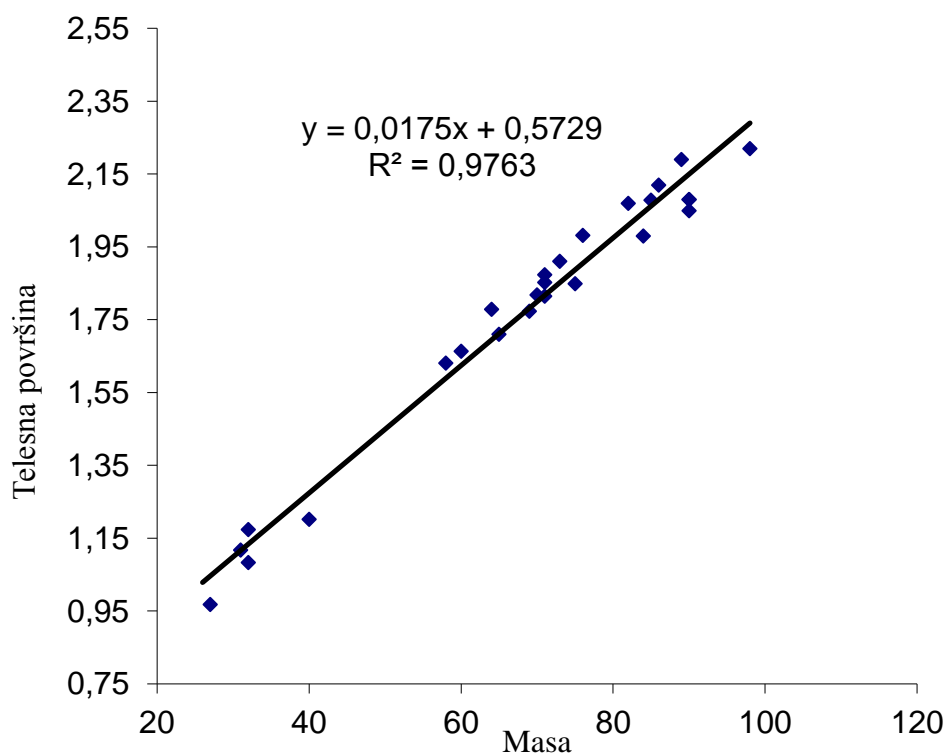
MODEL	OFV	$\Delta$ OFV	p
OSNOVNI	79,025	/	/
WT-V	69,568	-9,457	0,002
BSA-V	70,069	-8,956	0,003
CBZ-V	72,246	-6,779	0,009
AGE-CL	74,654	-4,371	0,037
CBZ-CL	76,697	-2,328	0,127
CCR-CL	77,151	-1,874	0,171
SEX-CL	77,465	-1,56	0,212
BZD-CL	77,760	-1,265	0,261
CCR-V	77,984	-1,041	0,308
AGE-V	78,084	-0,941	0,332
VPA-CL	78,475	-0,55	0,458
BSA-CL	78,485	-0,54	0,462
WT-CL	78,493	-0,532	0,466
ALT-CL	78,546	-0,479	0,489
SEX-V	78,776	-0,249	0,618
ALT-V	78,877	-0,148	0,700
DCT-CL	78,896	-0,129	0,719
AST-CL	78,933	-0,092	0,761
RIS-CL	78,958	-0,067	0,796
BZD-V	78,967	-0,058	0,810
VPA-V	78,974	-0,051	0,821
AST-V	79,016	-0,009	0,924

DCT-V	79,025	0	/
RIS-V	79,025	0	/

pri čemer se oznaka CL nanaša na plazemski očitek topiramata, oznaka V pa na volumen porazdelitve; AGE je starost bolnika, ALT je plazemska koncentracija alanin aminotransferaze, AST je plazemska koncentracija aspartat aminotransferaze, BSA je telesna površina, CBZ je sočasna terapija s karbamazepinom, CCR je serumski očitek kreatinina, DCT je celokupni dnevni odmerek topiramata, SEX je spol bolnika, VPA je sočasna terapija z valproatom, WT je telesna masa bolnika;

Rezultati so pokazali značilen vpliv mase, sočasne terapije s karbamazepinom in telesne površine na volumen porazdelitve topiramata in vpliv starosti na očitek topiramata. Odločili smo se, da sočasne spremenljivke telesna površina ne bomo vključili v polni model, saj obstaja korelacija med telesno površino in maso bolnikov, kot je razvidno iz slike 4.2.2-1.

Slika 4.2.2-1: Odnos med maso in telesno površino bolnikov



Izbrane sočasne spremenljivke smo vključili v polni model. Parametri polnega modela so prikazani v preglednici 4.2.2-2. OFV polnega modela je 61,858.

Preglednica 4.2.2-2: Parametri polnega modela

Parameter	Opis	Ocenjena vrednost	Relativna standardna napaka	95% CI	
Θ1	Ka (1/h)	2 FIX*			
Θ2	Cl (L/h)	1,54	9,81	1,24	1,84
Θ3	V (L)	44,7	9,37	36,5	52,9
Θ4	AGE / 28.12	0,318	102,2	-0,138	0,414
Θ5	CBZ	0,653	25,3	0,653	0,653
Θ6	WT/70	0,638	33,7	0,638	0,638
Interindividualna variabilnost					
ω1	Ka (%)	0 FIX*			
ω2	Cl (%)	44,3	22,5	31,1	54,4
ω3	V (%)	40,3	18,0	31,4	47,5
Rezidualna variabilnost					
σ1	aditivni	0,0361	534	0**	0,122

\* Za vrednost Ka smo vzeli literaturni podatek, ki ga nismo spreminjali

\*\* Za spodnjo mejo 95 % intervala zaupanja smo določili 0, saj vrednosti ni mogoče izračunati.

Nato smo iz polnega modela izključili vpliv sočasne spremenljivke starost na očistek topiramata, vendar se je OFV značilno povečala, zato smo jo v modelu obdržali. Pri izključitvi vpliva sočasne terapije s karbamazepinom na volumen porazdelitve se OFV ni značilno zmanjšala, zato smo to sočasno spremenljivko izločili iz polnega modela in

ustvarili reducirani model z vrednostjo OFV = 65,263, ki je v preglednici 4.2.2-3 označen z Reduciran (CBZ-V). Pri tako reduciranem modelu smo izključili vpliv sočasne spremenljivke telesna masa na volumen porazdelitve, vendar se je OFV značilno povečala, zato smo spremenljivko v modelu obdržali. Tako smo dobili končni model.

Po preverjanju vpliva sočasnih spremenljivk, ki so statistično zmanjšale OFV osnovnega modela pri stopnji verjetnosti  $\alpha < 0.20$  smo v končni reducirani model vključili še vpliv sočasne terapije s karbamazepinom na očistek topiramata, kar je znižalo OFV na 60,896. Rezultati izključevanja posameznih sočasnih spremenljivk iz polnega modela so prikazani v preglednici 4.2.2-3. Rezultati pri sočasnih spremenljivkah, zaradi katerih se je vrednost objektivne funkcije značilno zmanjšala ( $p < 0.05$ ), so v preglednici označeni okrepjeno.

Preglednica 4.2.2-3: Rezultati izključevanja posameznih sočasnih spremenljivk iz polnega modela

Model	OFV	$\Delta$ OFV	p
Polni	61,858	/	/
Polni – AGE-Cl	66,12	-4,262	0,039
Polni – CBZ-V	65,263	-3,405	0,065
Reduciran (CBZ-V) –WT-V	74,654	-9,391	0,002

Tako smo dobili končni model, katerega parametri so prikazani v preglednici 4.2.2-4.

Preglednica 4.2.2-4: Parametri končnega modela

Parameter	Opis	Ocenjena vrednost	Relativna standardna napaka	95% CI	
Θ1	Ka (1/h)	2 FIX*	/	/	/
Θ2	Cl (L/h)	1,45	10,83	1,14	1,76
Θ3	V (L)	42,5	9,13	34,9	50,1
Θ4	AGE / 30 na CL	0,381	35,17	0,381	0,381
Θ5	WT/70 na V	1 FIX	/	/	/
Θ6	CBZ na CL	1,61	13,85	1,61	1,61
Interindividualna variabilnost					
ω1	Ka (%)	1 FIX*			
ω2	Cl (%)	39,7	22,2	24,8	50,4
ω3	V (%)	43,9	21,1	32,5	53,0
Rezidualna variabilnost					
σ1	aditivni	0,120	51,9	0	0,171

S pomočjo parametrov lahko končni model opišemo z enačbama 4.2.2-1 za očistek topiramata in 4.2.2-2 za volumen porazdelitve:

$$Cl/F = 1,45 \text{ L/h} \times 1,61^{CBZ} \times (AGE/30)^{0,381} \quad \text{enačba 4.2.2-1}$$

pri čemer CBZ pomeni sočasno zdravljenje s karbamazepinom (CBZ = 1) ali brez karbamazepina (CBZ = 0), AGE pa pomeni starost bolnika v letih.

$$V / F = 42,5 \text{ L} \times WT/70 \quad \text{enačba 4.2.2-2}$$

pri čemer WT pomeni maso bolnika v kilogramih.

Glede na končni model je plazemski očistek topiramata (Cl/F) za tipičnega, 30 let starega bolnika ocenjen na 1,45 L/h (95% interval zaupanja: 1,14 -1,76 L/h). Očistek topiramata se

poveča tako ob sočasni terapiji s karbamazepinom kot tudi z leti bolnika. Variabilnost med posamezniki se je v primerjavi z osnovnim modelom zmanjšala z 48,1 % (95 % interval zaupanja: 30,9 – 60,5 %) na 39,7 % (95 % interval zaupanja: 24,8 – 50,4).

Model za očistek pri posameznem bolniku pa lahko opišemo z enačbo 4.2.2-3

$$Cl/F = 1,45 \text{ L/h} \times 1,61^{CBZ} \times (AGE/30)^{0,381} \times e^{\eta_i} \quad \text{enačba 4.2.2-3}$$

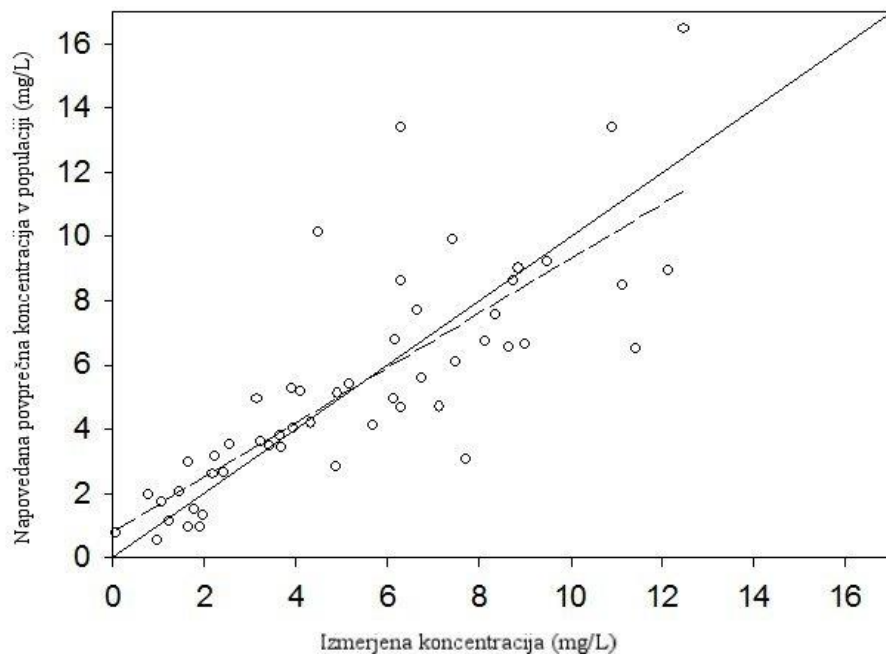
pri čemer je  $\eta_i$  nepojasnjena variabilnost za posameznega bolnika, ki jo lahko ocenimo na podlagi meritev plazemske koncentracije topiramata pri dotičnem bolniku.

Volumen porazdelitve za tipičnega bolnika z maso 70 kg glede na končni model je 42,5 L (95% interval zaupanja: 34,9 – 50,1 L). Variabilnost med posamezniki se je v primerjavi z osnovnim modelom zmanjšala z 53,0 % (95 % interval zaupanja: 35,8 – 65,8 %) na 44,0 % (95 % interval zaupanja: 32,5 – 53,0 %).

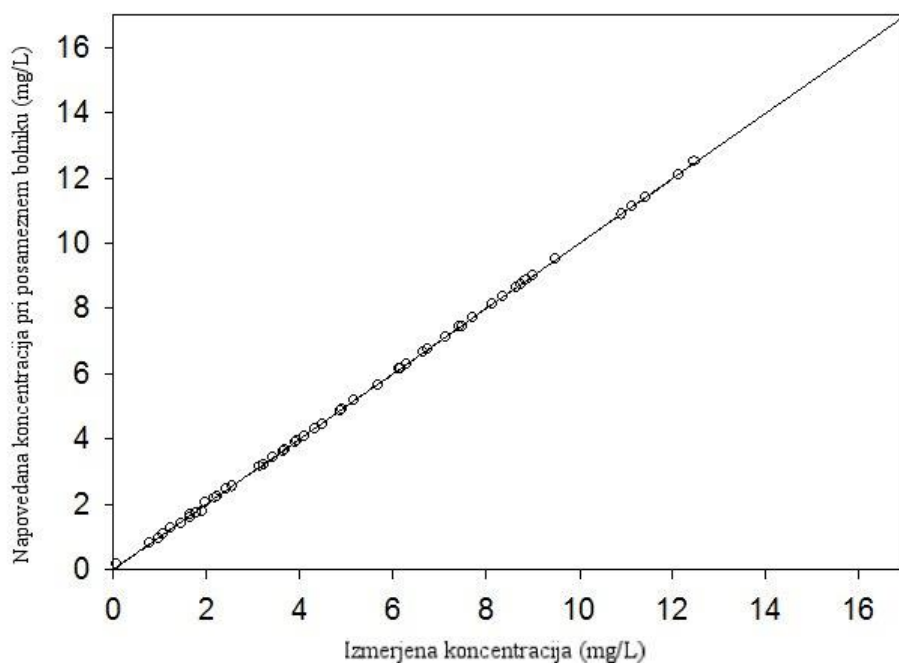
Rezidualna variabilnost končnega modela se v primerjavi z osnovnim modelom ni bistveno spremenila.

### 4.2.3 VALIDACIJA KONČNEGA MODELA

Ujemanje z modelom napovedanih koncentracij z izmerjenimi koncentracijami smo preverili z grafično metodo. Rezultati so prikazani na slikah 4.2.3-1, 4.2.3-2 in 4.2.3-3. Polna črta na slikah 4.2.3-1 in 4.2.3-2 predstavlja točke, kjer je izmerjena koncentracija z modelom enaka napovedani koncentraciji (premica  $y=x$ , ideal), črtkana črta pa predstavlja trend primerjanih točk.



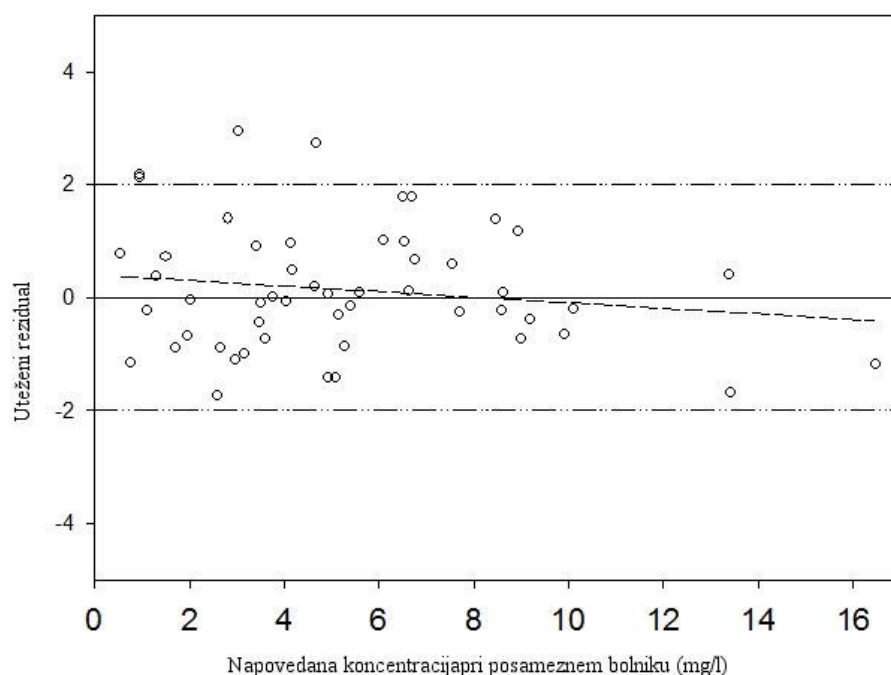
Slika 4.2.3-1: Odvisnost napovedanih povprečnih koncentracij v populaciji (PRED) od izmerjenih koncentracij, kjer so na x osi izmerjene koncentracije, na y osi pa koncentracije, napovedane z uporabo enačbe 4.2.2-1.



Slika 4.2.3-2: Odvisnost napovedanih koncentracij pri posameznem bolniku (IPRE) od izmerjenih koncentracij, kjer so na x osi izmerjene koncentracije, na y osi pa koncentracije,



napovedane z uporabo enačbe 4.2.2-3, ki upošteva nepojasnjeno variabilnost med posamezniki.



Slika 4.2.3-3: Odvisnost uteženih rezidualov (WRES) od izmerjenih koncentracij, kjer so na x osi izmerjene koncentracije, na y osi pa uteženi reziduali.

### 4.3 ANALIZA ODNOSA MED PLAZEMSKO KONCENTRACIJO TOPIRAMATA IN POJAVOM NEŽELENIH UČINKOV

Spremljali smo odnos med plazemsko koncentracijo topiramata in zabeleženimi neželenimi učinki. Odnosa nismo vrednotili pri neželenih učinkih, ki so se pojavili pri manj kot petih bolnikih. Pogostnost tovrstnih neželenih učinkov je predstavljena v preglednici 4.3-1.

Preglednica 4.3-1 : Neželeni učinki, ki so se pojavili pri manj kot petih bolnikih

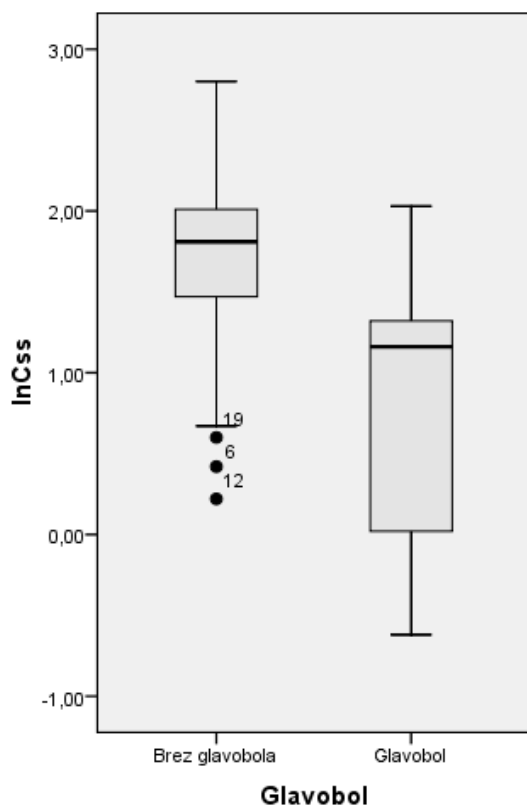
Neželeni učinek	Št. bolnikov	Odstotek
Zamegljen vid	4	15 %
Neprijetnosti v trebuhu	4	15 %
Povečan apetit	4	15 %
Pridobitev telesne mase	3	12 %
Sinkopa	2	8 %
Kožni izpuščaji	2	8 %
Urinarni kamni	2	8 %
Neurejen krvni sladkor	2	8 %
Izpadanje las	1	4 %
Hematom	1	4 %
Halucinacije	1	4 %
Bruhanje	0	0 %
Parestezija	0	0 %

Pogostnost neželenih učinkov, ki so se pojavili pri vsaj petih bolnikih, je predstavljena v preglednici 4.3-2. Predstavljene so tudi koncentracije topiramata v stacionarnem stanju skupaj s standardno deviacijo, ločeno za skupino bolnikov, pri katerih se je neželeni učinek izrazil, in za skupino bolnikov, pri katerih se neželeni učinek ni izrazil. P vrednost v preglednici 4.3-2 se nanaša na primerjavo logaritmiranih koncentracij.

Preglednica 4.3-2: Neželeni učinki, ki so se pojavili pri vsaj petih bolnikih

Neželeni učinek	Št. bolnikov (odstotek)	Css, ko je neželeni učinek prisoten (mg/ml)	Css, ko neželeni učinek ni prisoten (mg/ml)	p
Somnolenca	16 (62 %)	5,64 ± 4,27	5,72 ± 2,74	0,577
Motnje spomina	14 (54 %)	6,39 ± 3,89	4,83 ± 3,42	0,186
Tresavica	13 (50 %)	5,53 ± 3,34	5,81 ± 4,15	0,915
Utrujenost	13 (50 %)	5,56 ± 3,19	5,78 ± 4,27	0,974
Motnje govora	11 (42 %)	5,55 ± 3,30	5,76 ± 4,07	0,957
Ataksija	10 (39 %)	5,43 ± 3,50	5,82 ± 3,92	0,747
Vrtoglavica	8 (31 %)	4,75 ± 5,08	6,08 ± 2,98	0,150
Navzea	8 (31 %)	6,64 ± 4,55	5,25 ± 3,30	0,390
Nespečnost	8 (31 %)	4,71 ± 3,21	6,10 ± 3,90	0,375
Zmedenost	8 (31 %)	5,77 ± 2,98	5,63 ± 4,05	0,569
Izguba telesne mase	8 (31 %)	4,78 ± 2,64	6,07 ± 4,08	0,777
Razdražljivost	7 (27 %)	7,46 ± 3,30	5,01 ± 3,69	0,106
Depresija	7 (27 %)	4,33 ± 2,65	6,17 ± 3,96	0,292
Zmanjšan mišični tonus	6 (23 %)	6,87 ± 5,77	5,31 ± 2,93	0,953
Glavobol	5 (19 %)	3,22 ± 2,80	6,28 ± 3,69	0,033

Vrstica z neželenim učinkom glavobol je okrepjena, saj gre za neželeni učinek, pri katerem je plazemska koncentracija topiramata v skupini bolnikov, kjer se je glavobol pojavil, značilno različna od plazemske koncentracije topiramata v skupini bolnikov, kjer se glavobol ni pojavil. Na sliki 4.3-1 je grafično predstavljena primerjava logaritmiranih plazemskih koncentracij topiramata med skupino bolnikov, ki ni imela glavobola, in skupino bolnikov, ki je imela glavobol.



Slika 4.3-1: Grafična primerjava logaritmiranih plazemskih koncentracij topiramata med skupinama bolnikov z in brez glavobola.

S Fisherjevim natančnim testom smo preverili, kateri neželeni učinki so se značilno bolj pogosto pojavili pri bolnikih s sočasno terapijo s karbamazepinom, valprojsko kislino, benzodiazepini in/ali risperidonom v primerjavi s pojavnostjo teh neželnih učinkov na bolnikih, ki so bili zdravljeni le s topiramatom. Pojavnost neželenih učinkov somnolenca, ataksija, tresavica, motnje govora in utrujenost je bila značilno večja pri bolnikih, ki so imeli sočasno terapijo z omenjenimi učinkovinami. Rezultati so podani v preglednici 4.3.-3.

Preglednica 4.3-3: Pojavnost neželenih učinkov topiramata pri bolnikih z in brez sočasne terapije, kjer so prisotne statistično značilne razlike

Neželeni učinek	N (skupaj)	N (DA)	N (NE)	p vrednost
Somnolenca	16	13	3	0.015
Ataksija	10	9	1	0.037
Tresavica	13	11	2	0.041
Motnje govora	11	10	1	0.014
Utrujenost	13	11	2	0.041

Z analizo korelacije nismo potrdili povezave med z modelom izračunanimi plazemskimi koncentracije topiramata v stanju dinamičnega ravnotežja in kakovostjo življenja glede na rezultat izpolnjenih vprašalnikov, niti s pogostnostjo napadov v 6 mesecih. Rezultati so prikazani v preglednici 4.3-4.

Preglednica 4.3-4: Rezultati analize povezanosti med koncentracijo topiramata v stanju dinamičnega ravnotežja ter kakovostjo življenja bolnikov in pogostnostjo napadov.

Parameter	Enačba premice	R <sup>2</sup>
Kakovost življenja	$0,70 * C_{ss} + 53,313$	0,0002
Pogostnost napadov v 6. mesecih	$3,601 * C_{ss} + 4,456$	0,024

## 5 RAZPRAVA

Učinkovina topiramata se uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje epilepsije ali samostojno za zdravljenje parcialnih napadov z ali brez generalizacije in tonično-klonične napade vključujoč sindrom Lennox-Gastaut pri odraslih, mladostnikih in otrocih ter za preventivno zdravljenje migrenskih glavobolov. Topiramata sodi v skupino zdravil za zdravljenje epilepsije druge generacije. Kljub izboljššanemu učinku in bolj predvidljivi farmakokinetiki pa niti s temi zdravili nismo dosegli popolnega nadzora nad epileptičnimi napadi, hkrati pa so pri teh zdravilih prisotni tudi številni resni neželeni učinki. V izvedeni populacijski analizi smo zato uporabili klinične podatke bolnikov z diagnozo epilepsije, da bi razvili praktični uporabi čim bližji model.

Anamnezo in rezultate biokemičnih preiskav smo pridobili od 26 bolnikov, ki so se zdravili s topiramatom in za katere smo predvideli, da so že dosegli stanje dinamičnega ravnotežja v plazemski koncentraciji topiramata. Za vsakega bolnika smo pridobili podatek o plazemski koncentraciji topiramata tik pred odmerkom in, skladno z literaturnimi podatki, v času najvišje plazemske koncentracije (2 uri po odmerku). Podatke smo obdelali in jih uporabili pri razvoju farmakokinetičnega modela za napovedovanje plazemskega očistka (CI/F) in volumna porazdelitve (V/F) topiramata.

S sistematično analizo vpliva posameznih spremenljivk na napovedno moč osnovnega, vmesnega polnega in reduciranega modela smo v končni model vključili sočasne spremenljivke starost, sočasna terapija s karbamazepinom in telesna masa. Omenjene spremenljivke so značilno znižale objektivno vrednost funkcije (OFV) modela. Starost in sočasna terapija s karbamazepinom, značilno vplivata na plazemski očistek, starost pa značilno vpliva na volumen porazdelitve topiramata. To je skladno z dosedanjimi navedbami. Kljub temu, da je tudi sočasna spremenljivka telesna površina značilno znižala OFV našega modela, je v model nismo vključili, saj smo pokazali linearno korelacijo med telesno površino in vključeno sočasno spremenljivko telesna masa.

Tako dobljeni končni model ima vrednost OFV 60,896, kar predstavlja pomembno znižanje glede na osnovni model, katerega OFV je 79,025 ( $p < 0,01$ ). Zmanjšala se je tudi nepojasnjena variabilnost med posamezniki. Končni model lahko opišemo z enačbama 4.2.2-1 za očistek topiramata in 4.2.2-2 za volumen porazdelitve. Na podlagi enačbe 3.4-1 smo izračunali tudi z modelom napovedane plazemske koncentracije topiramata.

Z modelom ocenjeni očistek topiramata (Cl/F) je 1,45 L/h za tipičnega, 30 let starega bolnika, ki jemlje topiramat kot monoterapijo. Napovedi modela za plazemski očistek so skladne z do sedaj objavljenimi podatki, ki navajajo območje 1,20 – 1,80 L/h (3, 14, 36). V primeru sočasne terapije s karbamazepinom se očistek topiramata glede na oceno modela poveča za približno 60 %. Za tipičnega bolnika s telesno maso 70 kg znaša ocena modela za volumen porazdelitve 42,5 L, kar pomeni 0,61 L/kg. Tudi to je primerljivo z do sedaj poznanim območjem 0,55 – 0,8 L/kg (9, 11, 36). To so populacijske ocene, ki veljajo za vsakega bolnika, vendar je variabilnost med posamezniki še vedno znatna. Če bolniku izmerimo plazemsko koncentracijo topiramata (terapevtsko spremljanje plazemskih koncentracij), lahko izračunamo njemu lastno odstopanje od populacijske vrednosti (interindividualni odklon tega bolnika) in nato ustrezno prilagodimo zdravljenje za tega bolnika.

Večina topiramata se nespremenjenega izloči skozi ledvice (9), preostanek pa se presnovi v jetrih. V našo študijo so bili vključeni bolniki z normalno ledvično in jetrno funkcijo. Preverili smo povezavo med plazemskim očistkom kreatinina in farmakokinetiko topiramata, vendar vpliva nismo ugotovili. Prav tako nismo ugotovili vpliva jetrnih encimov transaminaz (ALT, AST) na farmakokinetiko topiramata. To je najverjetneje posledica dejstva, da so bili vključeni le bolniki z normalno ledvično in jetrno funkcijo. Pri bolnikih z ledvično okvaro lahko pričakujemo manjši očistek in posledično višje plazemske koncentracije topiramata, pri bolnikih z jetrno okvaro pa je lahko plazemski očistek zmanjšan tudi za 26 %. Posledično se lahko plazemska koncentracija topiramata zviša za 29 % (9, 11).

Rezultati naše študije se skladajo z rezultati dosedanjih študij, ki so pokazale, da zdravila za zdravljenje epilepsije karbamazepin, fenitoin, fenobarbital in pirimidon, ki inducirajo jetrne encime, povečajo jetrni očistek topiramata in posledično znižajo plazemsko koncentracijo topiramata. Pri tem se lahko očistek karbamazepina poveča za do dvakrat. Vpliva fenobarbitala nismo mogli ustrezno preveriti, saj je imel le en bolnik sočasno terapijo s topiramatom (9, 18, 23, 24).

Sočasna terapija z valprojsko kislino, benzodiazepini in risperidonom ni imela vpliva na farmakokinetiko topiramata. Tudi v drugih dosedanjih študijah niso zaznali značilnega vpliva valprojske kisline na plazemsko koncentracijo topiramata.

Tako v naši skupni študiji odraslih in otrok kot tudi v dosedanjih študijah smo povezali plazemski očistek neposredno s starostjo bolnika (22) ali pa z glomerulno filtracijo pri odraslih, ki je od starosti odvisna (37). Plazemski očistek na kilogram telesne mase je pri otrocih približno 50 % večji kot pri odraslih, zaradi česar otroci potrebujejo večje odmerke na kilogram telesne mase (11, 22).

Pri preiskovanih dnevni odmerkih topiramata (25 – 400 mg) nismo zaznali učinka celokupnega dnevnega odmerka na očistek topiramata, kar pomeni, da je farmakokinetika topiramata v omenjenem območju linearna. To je skladno z do sedaj znanimi podatki (9, 11, 36).

Ženske imajo glede na dosedanje študije približno 50 % manjši volumen porazdelitve kot moški, vendar v naši študiji nismo zaznali vpliva spola na volumen porazdelitve. To pripisujemo večji količini maščob v ženskem telesu, nima pa vpliva na plazemsko koncentracijo topiramata in klinično ni pomembno (9, 11). Zaradi povezave med starostjo in telesno maso v naši študiji učinkov teh dveh sočasnih spremenljivk nismo mogli ločiti.

Topiramata izraža številne neželene učinke, pri čemer so najbolj pogosti nazofaringitis, depresija, parestezije, somnolenca, omotica, slabost, driska, utrujenost in zmanjšanje telesne mase. Večino teh smo spremljali tudi v naši študiji, kjer so se somnolenca, motnje spomina, utrujenost in tresavica pojavili pri najmanj 50 % bolnikov.

Izmed neželenih učinkov, ki so se pojavili pri vsaj petih bolnikih, smo le pri glavobolu opazili značilno razliko med plazemsko koncentracijo bolnikov, ki niso imeli glavobola, in bolnikov, ki so imeli glavobol. Presenetilo nas je, da se je glavobol pojavil pri skupini bolnikov, ki je imela nižjo koncentracijo; običajno bi neželeni učinek pričakovali pri skupini bolnikov z višjo koncentracijo. To si razlagamo z dejstvom, da se topiramata uporablja v preventivnem zdravljenju migrenskih glavobolov, hkrati pa ta neželeni učinek sploh ni naveden v povzetku glavnih značilnosti zdravila (9). Zaradi majhnega vzorca kar nekaj neželenih učinkov, ki so se pojavili pri manj kot petih bolnikih, nismo mogli statistično vrednotiti. Čeprav ne moremo narediti jasne povezave med plazemsko koncentracijo topiramata in neželenimi učinki, iz klinične prakse vemo, da postopno uvajanje (titracija) bistveno zmanjša pojav neželenih učinkov.

Neželene učinke somnolenca, ataksija, tresavica, motnje govora in utrujenost smo povezali s skupino bolnikov, ki je poleg topiramata prejela tudi sočasno zdravljenje z drugimi spremljanimi psihoaktivnimi spojinami: karbamazepinom, valprojsko kislino,



benzodiazepini in risperidonom. Omenjeni neželeni učinki so značilni pri zdravljenju s temi učinkovinami (46, 47, 48, 49, 50, 51).

V dosedanjih študijah nismo našli trdne povezave med plazemsko koncentracijo topiramata in klinično učinkovitostjo. To smo potrdili tudi v naši študiji, saj med plazemsko koncentracijo topiramata in standardiziranimi vprašalniki merjene kakovosti življenja bolnikov z epilepsijo ter številom epileptičnih napadov v šestih mesecih nismo ugotovili povezave. Posamična obravnava vsakega bolnika in možnosti, ki jih ponuja terapevtsko spremljanje plazemskih koncentracij topiramata, okrepljeno z uporabo razvitega modela, sta tako nujna za zagotavljanje ustreznega zdravljenja posameznega bolnika.

## 6 SKLEP

- 1) Razvili smo farmakokinetični model za napovedovanje plazemskih koncentracij topiramata
- 2) Na očistek topiramata značilno vpliva sočasna terapija s karbamazepinom in starost bolnika, na volumen porazdelitve pa masa bolnika
- 3) Povišana koncentracija topiramata v stacionarnem stanju značilno vpliva na manjše izražanje glavobola
- 4) Farmakokinetični model, ki smo ga razvili, bi potencialno lahko uporabili pri oceni bolnikovih farmakokinetičnih parametrov in s tem pri načrtovanju njegovega zdravljenja epilepsije s topiramatom

## 7 LITERATURA

1. Scadding JW, Clinical neurology, 4. izdaja, Oxford, 2012, 280-9, 292-3
2. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR: Incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Neurology september 2011, 77: 1005-12
3. Lemke TL, Williams DA: Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 7. izdaja, 2013, 541-63
4. Rang HP, Dale MM, Rang & Dale's pharmacology, 7. izdaja, Edinburgh, 2012, 540-51
5. Yogeewari P, Ragavendran JV, Thirumurugan R, Saxena A, Sriram D: Ion channels as important targets for antiepileptic drug design. Curr Drug Targets. 2004 Oct; 5(7): 589-602.
6. Rogawski MA, Löscher W: The neurobiology of antiepileptic drugs; Nature Reviews Neurosci; 2004; 5(7): 553-564.
7. Perez-Reyes E: Molecular physiology of low-voltage-activated t-type calcium channels. Physiol Rev. 2003 Jan; 83(1):117-61.
8. <http://www.cbz.si>; 14.9.2015
9. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Topamax, 29.10.2014
10. Silverstein SD, Menachem EB, Shank RP, Wiegand F: Topiramate Monotherapy in Epilepsy and Migraine Prevention. Clin Ther 2005; Volume 27, Number 2:154-65
11. Sachdeo RC: Topiramate Clinical Profile in Epilepsy. Clin. Pharmacokinet. 1998, 34 (5): 335-46
12. Zona C, Ciotti MT, Avoli M: Topiramate attenuates voltage-gated sodium currents in rat cerebellar granule cells. Neurosci Lett. 1997 Aug 15; 231(3):123-6.
13. Taverna S, Sancini G, Mantegazza M, Franceschetti S, Avanzini G: Inhibition of transient and persistent Na<sup>+</sup> current fractions by the new anticonvulsant topiramate. J Pharmacol Exp Ther. 1999 Mar;288(3): 960-8.
14. Brunton LL, Chabner B, Knollman BC: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 12. izdaja, New York, 590-601
15. Gibbs JW 3rd, Sombati S, DeLorenzo RJ, Coulter DA: Cellular actions of topiramate: blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. Epilepsia. 2000;41 Suppl 1: S10-6.

16. Zhang XL, Velumian AA, Jones OT, Carlen PL: Modulation of High-Voltage-Activated Calcium Channels in Dentate Granule Cells by Topiramate. *Epilepsia* 41(Suppl 1), S52-60
17. Herrero AI, Del Olmo N, Gonzalez-Escalada JR, Solis JM: Two new actions of topiramate: inhibition of depolarizing GABAA-mediated responses and activation of a potassium conductance. *Neuropharmacology* 2002; 42: 210-20
18. Patsalos PN: Properties of Antiepileptic Drugs in the Treatment of Idiopathic Generalized Epilepsies. *Epilepsia* 1999; 46 (9):140–8
19. Garnett WR: Clinical Pharmacology of Topiramate: A Review. *Epilepsia*, 2000; 41 (Suppl. 1):S61-S65
20. Johannessen SI, Tomson T: Pharmacokinetic Variability of Newer Antiepileptic Drugs: When is monitoring needed? *Clin. Pharmacokinet* 2006; Volume 45 (11): 1061-75
21. Britzi M, Perucca E, Soback S, Levy RH, Fattore C, Crema F, Gatti G, Doose DR, Maryanoff BE, Bialer M: Pharmacokinetic and Metabolic Investigation of Topiramate Disposition in Healthy Subjects in the Absence and in the Presence of Enzyme Induction by Carbamazepine. *Epilepsia* 2005;46(3):378-84
22. Battino D, Croci D, Rossini A, Messina S, Mamoli D, Perucca E: Topiramate pharmacokinetics in children and adults with epilepsy: a case-matched comparison based on therapeutic drug monitoring data. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(4):407-16.
23. Bialer M, Doose DR, Murthy B, Curtin C, Wang SS, Twyman RE, Schwabe S: Pharmacokinetic interactions of Topiramate. *Clin. Pharmacokinet*. 2004, 43 (12): 763-80
24. Patsalos PN: Drug Interactions with the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs)—Part 1: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs. *Clin. Pharmacokinet*. 2013; 52:927-66
25. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E: Antiepileptic drugs - best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* julij 2008, 49 (7): 1239-76
26. Aldaz A, Ferriols R, Aumente C, Calvo MV, Farre MR, García B, Marqués R, Mas P, Porta B, Outeda M, Soy D: Pharmacokinetic Monitoring of Antiepileptic Drugs. *Farm Hosp*. 2011;35(6): 326-339

27. Krasowski MD: Therapeutic Drug Monitoring of the Newer Anti-Epilepsy Medications. *Pharmaceuticals* 2010, 3: 1909-35
28. Andre P, Novy J, Decosterd LA, Buclin T, Rothuizen LE: Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in the 21st Century. *Epileptologie* 2015; 32: 78-84
29. Panayiotopoulos CP: Atlas of Epilepsies, 2. izdaja, Springer, Ney York, 2010, 1487-98
30. Milosheska D, Vovk T, Grabnar I, Roškar R: Simple and Sensitive High Performance Liquid Chromatography Method with Fluorescence Detection for Therapeutic Drug Monitoring of Topiramate. *Acta Chim. Slov.* 2015; 62: 411-9
31. Martinc B, Roškar R, Grabnar I, Vovk T: Simultaneous determination of gabapentin, pregabalin, vigabatrin, and topiramate in plasma by HPLC with fluorescence detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2014; Volume 962: 82-8
32. Karinen R, Vindenes V, Hasvold I, Olsen KM, Christophersen AS, Øiestad E: Determination of a selection of anti-epileptic drugs and two active metabolites in whole blood by reversed phase UPLC-MS/MS and some examples of application of the method in forensic toxicology cases. *Drug Test Anal.* 2015 Jul;7(7):634-44
33. Milosheska D, Grabnar I, Vovk T: Dried blood spots for monitoring and individualization of antiepileptic drug treatment. *Eur J Pharm Sci.* 2015 Jul 30;75:25-39
34. Patsalos PN, Berry DJ: Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. *Ther Drug Monit.* 2013 Feb;35(1):4-29
35. Miles MV, Tang PH, Glauser TA, Ryan MA, Grim SA, Strawsburg RH, deGrauw TJ, Baumann RJ: Topiramate concentration in saliva: an alternative to serum monitoring. *Pediatr Neurol.* 2003 Aug;29(2):143-7
36. Vovk T, Jakovljević MB, Kerec Kos M, Janković SM, Mrhar A, Grabnar I: A Nonlinear Mixed Effects Modelling Analysis of Topiramate Pharmacokinetics in Patients with Epilepsy. *Biol. Pharm. Bull.*, 2010, 33 (7): 1176—82
37. Jovanović M, Sokić D, Grabnar I, Vovk T, Prostran M, Vučićević K, Miljković B: Population pharmacokinetics of topiramate in adult patients with epilepsy using nonlinear mixed effects modelling. *Eur J of Pharm Sci* 2013, 50: 282–9
38. Bouillon-Pichault M, Nabbout R, Chhun S, Rey E, Chiron C, Dulac O, Pons G, Jullien V: Topiramate pharmacokinetics in infants and young children: contribution of population analysis. *Epilepsy Res.* 2011; 93, 208–11.

39. Ahmed GF, Marino SE, Brundage RC, Pakhomov SVS, Leppik IE, Cloyd RC, Clark A, Birnbaum AK: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of intravenous and oral topiramate and its effect on phonemic fluency in adult healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 79:5: 820-30
40. SZO: World Medical Association Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013
41. <http://www.iconplc.com/technology/products/nonmem/>, 26.8.2013
42. Bergstrand, M: Pharmacokinetic course, Lecture 2, Introduction to NONMEM. Harare, november 2012.
43. Boeckmann AJ, Sheiner LB, Beal SL: NONMEM Users Guide - Part V Introductory Guide. University of California, april 2011.
44. Bogataj M, Kerec M, Grabnar I, Primožič S, Mrhar A. Vaje iz biofarmacije s farmakokinetiko – skripta, Ljubljana, 2001
45. Ette EI, Williams PJ, Lane JR: Population pharmacokinetics I - background, concepts and models. *Ann Pharmacother.* 2004 Oct; 38(10):1702-6
46. Povzetek glavnih značilnosti zdravila, Tegretol tablete, 27.11.2012
47. Povzetek glavnih značilnosti zdravila, Depakine chrono tablete s podajšanim sproščanjem, 15.7.2013
48. Povzetek glavnih značilnosti zdravila, Risperdal filmsko obložene tablete, 7.5.2015
49. Povzetek glavnih značilnosti zdravila, Apaurin tablete, 11.6.2010
50. Povzetek glavnih značilnosti zdravila, Rivotril tablete, 13.3.2014
51. Povzetek glavnih značilnosti zdravila, Lekotam tablete, 19.2.2015
52. Povzetek glavnih značilnosti zdravila, Loram tablete, 12.12.2008