

# Terapijsko praćenje lakoamida

---

Košić, Snježana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:619266>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Snježana Košić**

# **Terapijsko praćenje lakozamida**

## **DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Toksikologija na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen na Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Mile Lovrić.

*Zahvaljujem mentorici Mili na svim savjetima danima tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Hvala mojoj obitelji na svakodnevnoj podršci tijekom studiranja.*

*Hvala svim mojim prijateljima koji su mi pokazali radost studiranja kroz sva divna druženja.*

*Ovaj rad posvećujem mami Mariji.*

## Sadržaj

1.	UVOD .....	1
1.1.	Epilepsija .....	1
1.1.1.	Etiologija .....	1
1.1.2.	Razvitak bolesti .....	2
1.1.3.	Dijagnoza epilepsije .....	3
1.1.4.	Klasifikacija .....	6
1.2.	Farmakoterapija epilepsije.....	6
1.3.	Postojeća terapija .....	8
1.4.	Značaj praćenja terapije.....	10
1.4.1.	Opći principi praćenja terapije .....	10
1.4.2.	Moguće interakcije prilikom terapije antiepileptikom .....	11
1.4.3.	Utjecaj fizioloških stanja na koncentraciju antiepileptika.....	12
1.4.4.	Određivanje optimalne koncentracije lijeka za optimalnu kontrolu bolesti.....	14
1.5.	Lakozamid .....	15
1.6.	Farmakokinetika lakozamida.....	16
1.7.	Farmakodinamika lakozamida.....	17
1.8.	Terapijsko praćenje lakozamida .....	18
1.9.	Odabir uzorka za terapijsko praćenje .....	19
1.9.	Zakonski okvir propisivanja antiepileptika i doziranje lakozamida .....	19
2.	OBRAZLOŽENJE TEME .....	21
3.	MATERIJALI I METODE .....	23
3.1.	Materijali .....	23
3.1.1.	Uzorci .....	23

3.1.2.	Oprema .....	23
3.1.3.	Laboratorijski pribor .....	23
3.1.4.	Kemikalije .....	24
3.2.	Metode .....	24
3.2.1.	Priprema kalibracijskog standarda i serumske kontrole.....	24
3.2.2.	Priprema HPLC sustava za rad.....	25
3.2.3.	Priprema uzoraka.....	25
3.2.4.	Očitavanje rezultata.....	26
3.2.5.	Statističke metode .....	28
4.	REZULTATI.....	29
4.1.	Deskriptivni podaci.....	29
4.2.	Koncentracija lakozamida prema spolu.....	30
4.3.	Utjecaj dobi bolesnika na koncentraciju lakozamida .....	31
4.4.	Utjecaj politerapije antiepilepticima na koncentraciju lakozamida.....	34
4.5.	Koncentracija lakozamida u politerapiji s antiepilepticima inhibitorima ili induktorima metabolizma .....	37
4.6.	Utjecaj ostalih lijekova koji djeluju na središnji živčani sustav .....	40
4.7.	Analiza koncentracija lakozamida obzirom na referentni interval.....	41
5.	RASPRAVA.....	43
6.	ZAKLJUČAK .....	48
7.	LITERATURA.....	49
8.	SAŽETAK.....	52
9.	PRILOZI.....	54
9.1.	Popis kratica .....	54
9.2.	Popis slika i tablica.....	56

9.2.1.	Popis slika .....	56
9.2.2.	Popis tablica .....	56

## **1. UVOD**

### **1.1. Epilepsija**

Epilepsija je jedna od najčešćih kroničnih neuroloških bolesti, a sa sobom nosi neurobiološke, kognitivne, psihološke i socijalne posljedice (Petelin Gadže, 2019). Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da trenutno pogađa preko 65 milijuna ljudi u svijetu (Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje epilepsije). Nekada se epilepsija smatrala pretežno dječjom bolesti no zadnjih desetljeća, zbog demografske tranzicije i manje izloženosti rizičnim faktorima kao što su porođajne komplikacije ili infekcije parazitima, incidencija je zapravo najveća u starijoj dobi (Mudrovčić i sur., 2016). Prema tome, može se reći da pojavnost epilepsije raste s dobi te prema epidemiološkim studijama prevalencija epilepsije u starijih iznosi 0,9 % odnosno 19,3/1000 na godinu (Bašić i sur., 2019). Epilepsija je treća najčešća neurološka bolest u starijoj životnoj dobi te ju treba shvatiti kao važan javnozdravstveni i klinički problem zbog same incidencije i posebnosti liječenja uvjetovane ostalim popratnim bolesnim stanjima, ali i složene diferencijalne dijagnoze (Hajnšek i sur.,2010).

#### **1.1.1. Etiologija**

Napretkom istraživanja prepoznati su genetski čimbenici obolijevanja od epilepsije, ali i okoliš i epigenetske modifikacije imaju utjecaj. Bolest nema jedinstvenu etiologiju no klasificira se u nekoliko skupina: genetske, strukturalne, metaboličke, imunoso posredovane epilepsije, epilepsije uzrokovane infekcijama središnjega živčanog sustava te one nepoznatog uzorka (Petelin Gadže, 2019).

Incidencija bolesti nije jednaka za sve dobne skupine bolesnika, najveća je u osoba mlađih od 7 godina i starijih od 65 godina (Beghi i Giussani, 2018). Nastanak epilepsije u određenoj životnoj dobi čovjeka može se povezati s karakterističnim uzrocima za tu dob. Epilepsije koje se razvijaju u ranijoj životnoj dobi uglavnom su posljedica razvojnih abnormalnosti ili ranih te porođajnih trauma moždanog tkiva kao i infekcija središnjeg živčanog sustava. Životni stil majke za vrijeme trudnoće također pridonosi mogućnosti razvitka epilepsije kod fetusa, i to ako je majka sklona kokainu, heroinu i većim količinama alkohola. U adolescentskom dobu nastajanje epilepsije

povezano je s traumom, infekcijom i tumorima. Kod starije populacije nastanku epilepsije najviše doprinose degenerativne bolesti i bolesti vezane uz CNS: anksioznost, depresija; cerebrovaskularne bolesti, metabolički poremećaji; tumori i traume mozga. Primjena nekih lijekova koji djeluju na središnji živčani sustav također može posljedično narušiti fiziologiju neurona te izazvati pojavnost epileptičkih napadaja, primjerice sedativi/hipnotici, anestetici i analgetici, antimalarici i drugi (Mudrovčić i sur.,2016). Utjecaj ima i primjena citostatske i imunosupresivne terapije (Hajnšek i sur.,2010). Na sam razvitak bolesti može istovremeno utjecati i više ranije spomenutih etioloških čimbenika.

### **1.1.2. Razvitak bolesti**

Nakon inicijalnog okidača, epileptogeneza može trajati danima, mjesecima, godinama sve dok ne dođe do određenih promjena u mozgu koje će dati kliničku sliku epilepsije. Samu epileptogenezu čine spontane prijevremene depolarizacije u promijenjenim neuronima. Takve se depolarizacije događaju zbog elektrolitnog disbalansa, mutacija ionskih kanala te promjena u strukturi neurona što podrazumijeva njihov nestanak nakon traume ili nastanak novih neurona na tom mjestu, a koji neće dati funkcionalne sinapse. Epileptični se napadaj patofiziološki može podijeliti u dvije faze, fazu inicijacije te fazu propagacije. U fazi inicijacije dolazi do nesvrishodne neuronske podražljivosti koja nastaje zbog izrazito produljene depolarizacije stanične membrane neurona (Mudrovčić i sur.,2016). Velika koncentracija kalcija ekstracelularno rezultira negativnim električnim potencijalom u stanici te povećanim utokom tih iona u stanicu. Utok kalcija posljedica je depolarizacije stanične membrane, a uzrokuje otvaranje natrijevih kanala bitnih za ekscitaciju (Davies, 1995). Stalni ulazak natrija u stanicu rezultirat će ponavljanim akcijskim potencijalima i neuronskim izbijanjem. U normalnim uvjetima, širenje depolarizacije i neuronskog izbijanja prekinuto je hiperpolarizacijom i aktivacijom inhibicijskih neurona. U bolesti, raste frekvencija neuronskog izbijanja te će predstaviti problem kada prijeđe takozvani „konvulzivni prag“ i u tom slučaju dolazi do napadaja koji se širi na susjedna područja jer se s vremenom regrutira sve veći broj neurona. Utok kalcija rezultira i istjecanjem kalija iz neurona što poništava hiperpolarizaciju stanične membrane koja bi u normalnom stanju prekinula stalne depolarizacije i moguću patogenezu. Kalij u velikoj koncentraciji u ekstracelularnom mediju dodatno potencira depolarizaciju membrane susjednih neurona u kojima opet posljedično otvaranjem natrijevih



kanala dolazi do akcijskog potencijala i tako se širi neuronska podražljivost. Uključivanje sve većeg broja neurona u ovakav proces dovest će do propagacije epileptogeneze (Mudrovčić i sur.,2016).

Također, vrijedno spomenuti, skupina znanstvenika iz Velike Britanije je u istraživanju iz 2015.godine epilepsiju povezala i s disregulacijom koncentracije klorida. Zaključuju i da velika koncentracija kalcija koja ulazi u akson uzrokuje prekomjerno oslobađanje neurotransmitora iz vezikula budući da je utok kalcija u presinaptički neuron čimbenik za oslobađanje neurotransmitora. U samoj patogenezi epilepsije važni su poremećaji u ravnoteži između glutamatnog i gabaminiergičkog sustava (Mudrovčić i sur., 2016). GABA je inhibitorni transmitor interneurona te je njegova uloga da regulira električnu aktivnost u mozgu (Davies, 1995). Katekolaminiergični neurotransmitori te opiodi također imaju svoju ulogu u patogenezi epilepsije (Mudrovčić i sur.,2016).

Prilikom napadaja dolazi do porasta moždanog krvnog protoka, a ako on traje dulje, metabolički zahtjevi za kisikom i glukozom mogu prijeći mogućnost opskrbe. U konačnici, napretkom bolesti ovi će procesi dovesti do ekscitotoksičnosti i posljedično do gubitka neurona (Mudrovčić i sur.,2016).

### **1.1.3. Dijagnoza epilepsije**

Dijagnoza epilepsije uključuje kvalitetno uzetu anamnezu, tj. heteroanamnezu od osoba prisutnih pri napadaju kojeg je bolesnik doživio iz razloga što je većina napadaja praćena gubitkom svijesti. Na epileptični napadaj upućuju: ugriz jezika, konvulzivni elementi, okretanje glave na jednu stranu ili neobičan položaj tijela, prisutnost prodromalnih simptoma koji bi odgovarali auri, a koju karakterizira specifična promjena u doživljaju vanjskog svijeta ili kvalitativna i kvantitativna promjena osjeta kod osobe, smušenost te nagon za mokrenje. Ako epizoda koju je bolesnik doživio odgovara epileptičnom napadaju, bitno je isključiti da se radi o akutnom simptomatskom napadaju (Mudrovčić i sur., 2016). Oni čine 25-30 % svih prvih prezentacija epileptičnih napadaja, a javljaju se u trenutku nastanka sistemskog poremećaja ili su u bliskom vremenskom odnosu s ozljedom mozga. Prema preporukama, akutni simptomatski napadaji obuhvaćaju napadaje koji se javljaju: a) unutar jednog tjedna od moždanog udara, traumatske ozljede mozga, anoksične

encefalopatije ili intrakranijske operacije, b) prilikom prve prezentacije subduralnog hematoma, c) tijekom aktivne faze infekcije SŽS i d) unutar 24 sata od nastanka teškog metaboličkog i elektrolitnog poremećaja. Takvi su napadaji u odraslih uzrokovani najčešće traumama mozga, subduralnim i subarahnoidalnim krvarenjima, metaboličkim poremećajima (hipoglikemijom, hiperglikemijom, uremijom, hipertireoidizmom, poremećajima metabolizma porfirina), hipoksično-ishemijskim ozljedama, akutnim ishemijskim ili hemoragijskim moždanim udarom, stanjima intoksikacije (alkoholom, lijekovima, ilegalnim drogama) te stanjima ustezanja (npr. od alkohola ili benzo Diazepina), infekcijama SŽS (meningitis, encefalitis), apscesima mozga, enklampsijom ili poremećajima elektrolita (hiponatrijemija, hipokalcemija, hipomagnezemija) (Smjernice u klasifikaciji i dijagnostici epilepsija).

Nakon uzete anamneze i fizikalnog pregleda bolesnika s prvim napadajem, nužno je učiniti i dodatne pretrage kao što su laboratorijski testovi: kompletna krvna slika, glukoza u serumu i ostali relevantni biokemijski parametri (elektroliti, ureja i kreatinin, jetreni enzimi, razine alkohola u serumu i urinu te druge toksikološke pretrage) kao i kompjuterizirana tomografiju (CT) ,u svrhu isključivanja ili dokazivanja drugih stanja (Mudrovčić i sur.,2016). Također je potrebno učiniti elektrokardiografiju (EKG) kako bi se utvrdile ili isključile eventualne aritmije kao uzrok sinkope (produljeni QT) te analizu likvora (osobito pri pojavi povišene tjelesne temperature, promjene mentalnog statusa i glavobolje) (Petelin Gadže, 2019). Nadalje, veliku ulogu u dijagnostici ima encefalografija (EEG) koja prikazuje sliku bioelektrične aktivnosti mozga. Glavna je dijagnostička metoda u evaluaciji bolesnika sa epileptičkim napadajem i potvrdi dijagnoze epilepsije. Zabilježena je značajna korelacija između dijagnoze i specifičnih abnormalnosti na EEG-u te je zaključeno da je EEG u hitnoj dijagnostici visokospecifičan za bolesnike s akutnim gubitkom svijesti ili promjenom psihološkog statusa (Hećimović i sur.,2009). EEG je metoda koja je sigurna, neinvazivna i jeftina no ne može dati strukturalni pregled mozga kao ni prikazati ponašanje dubljih slojeva mozga pa se iz tog razloga koriste invazivnije neuroradiološke metode kao što su magnetska rezonancija (MR) i kompjuterizirana tomografija emisijom jednog fotona (SPECT). Neuroradiološkim metodama dobiva se podatak o mogućem strukturalnom uzroku epilepsije. Prema preporukama Međunarodne lige protiv epilepsije (*engl. International League Against Epilepsy – ILAE*) prolongirano snimanje EEG-a i video EEG nadziranje pokazuju bolju

specifičnost i osjetljivost u potvrdi dijagnoze epilepsije ili neepileptičkih napadaja, vizualizaciji kliničke slike te određivanju ishodišta epileptičkih napadaja (Faulkner i sur., 2012).

Testirati se mogu i kognitivne i bihevioralne funkcije u okviru standardiziranih testova u svrhu procjene bolesnikovog kognitivnog i afektivnog stanja kao i procjene mogućih psihogenih i nefizioloških epileptičkih ataka (Mudrovčić i sur.,2016).

Za postavljanje konačne dijagnoze neurolozi se koriste definicijom Međunarodne lige protiv epilepsije koja epilepsiju definira kao bolest obilježenu dvama neprovociranim (ili refleksnim) epileptičkim napadajima u razmaku duljem od 24 sata. Nova praktična klinička definicija epilepsije (predložena od strane ILAE 2014.god.) uključuje i bolesnike nakon njihova prvog epileptičnog napadaja, a to su bolesnici s jednim neprovociranim (ili refleksnim) epileptičnim napadajem pri čemu vjerojatnost recidiva napadaja odgovara najmanje 60 % slično kao i procijenjeni opći rizik nakon dva neprovocirana napadaja u sljedećih deset godina. Razlog takvog rizika je u tome što je zabilježena epileptoformna aktivnost na EEG-u ili bolesnici imaju određene strukturalne promjene mozga (preboljeli cerebralni infarkt u kojih se epileptični napadaj pojavio najmanje nakon mjesec dana; infekcija središnjega živčanog sustava; određeni tipovi traume mozga; tumori mozga; greške kortikalnog razvoja; hipokampalna skleroza i sl.). Kao oboljeli od epilepsije smatraju se i bolesnici s definiranim epileptičkim sindromom (Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje epilepsije). Konačna dijagnoza i klasifikacija epilepsije ovisi o vještini samog liječnika neurologa koji tumači dijagnostički nalaz u kombinaciji s kliničkim statusom i povijesti bolesti (Mudrovčić i sur.,2016).

Nakon što se bolesniku postavi dijagnoza epilepsije, mora ga se informirati o prognozi bolesti, mogućnostima liječenja i metodama samopomoći ukoliko dođe do sljedećeg napadaja te rizičnim čimbenicima. Važno je upozoriti i na životna ograničenja (upravljanje motornim vozilima, rukovanje opasnim alatima i strojevima i sl.) te mogućim neželjenim događajima kao što su komplikacije liječenja i potencijalne nuspojave odabranog antiepileptika. Također je važno bolesniku dati preporuku o životnom stilu, navikama, prehrani, nekonzumaciji alkohola, planiranju trudnoće i slično. Tijekom razgovora potrebno je obratiti pozornost na psihološki profil bolesnika i mogući psihijatrijski komorbiditet (Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje epilepsije). U Hrvatskoj djeluje Hrvatska udruga za epilepsiju (HUE) čiji je cilj unaprjeđenje kvalitete života

osoba s epilepsijom i njihovih bližnjih te omogućavanje boljeg razumijevanja prirode epilepsije i potreba osoba s epilepsijom.

#### **1.1.4. Klasifikacija**

Trenutno se za klasifikaciju koriste smjernice iz 2017.godine koje su revizija pojednostavnjene verzije klasifikacije Međunarodne lige protiv epilepsije iz 1981. i 1989. godine (*1981.- klasifikacija napadaja, 1989.- klasifikacija epilepsija i sindroma*), a koja se u tu svrhu služila elektrokliničkim značajkama. Reviziju je 2010.godine predložila ILAE u skladu s novim shvaćanjem epilepsije kao poremećaja mozgovne mreže uz prijedlog promjene terminologije u smislu etiologije. Time se dijagnoza tipa napadaja i epileptičnog sindroma temelji na kliničkim i elektroencefalografskim (EEG) manifestacijama uz dodatnu pomoć neuroslikovnih metoda te rezultata molekularno-genskih analiza u pojedinim slučajevima (Petelin Gadže, 2019; Smjernice u klasifikaciji i dijagnostici epilepsija).

Manifestacija epilepsije ovisi o području mozga koji je zahvaćen takvom električnom aktivnošću. Kod epilepsije karakteristično je da tip napadaja ne mijenja obrazac jer se patološko neuronsko izbijanje iz mozga uvijek širi iz istog dijela tkiva. To za sobom povlači jednake simptome i nalaz elektroencefalografije (EEG). Službena klasifikacija epilepsije dijeli ih u fokalne, generalizirane i neobjašnjene napadaje. Fokalni napadaji su ograničeni na jedan dio moždane kore te simptomi koji se javljaju rezultat su zahvaćenosti tog moždanog područja. Fokalni se napadaji diferencijalno mogu podijeliti na one s očuvanom svijesti i s poremećenom svijesti, a katkad i sekundarnom generalizacijom. Generalizirani napadaji zahvaćaju većinu moždane kore i dijele se na: toničko-klonički, apsans, miokloni, tonički, atonički (Mudrovčić i sur., 2016).

#### **1.2. Farmakoterapija epilepsije**

Uspješno liječenje epilepsije temelji se na davanju ispravne dijagnoze epilepsije i epilepsijskog sindroma prema čemu se definira terapija. Stoga je prvotno bitno ispravno klasificirati tip epileptičnih napadaja (Petelin- Gadže, 2019). Međunarodne su smjernice za farmakološko liječenje epilepsije sveobuhvatne i ne uvažavaju lokalne specifičnosti kao što su ekonomske i tehničke mogućnosti u pojedinim državama, dostupnost određenih antiepileptika kao i drugih metoda

liječenja pa se stoga ističe potreba za izradom nacionalnih smjernica. Tako su suradnjom svih relevantnih društava i referentnih centara u RH nastale Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje epilepsija.

Prema smjernicama, antiepileptik se uvodi nakon postavljane dijagnoze epilepsije, a profilaktička primjena nije opravdana. Uobičajeno se terapija započinje izborom jednog antiepileptika i u 70 % bolesnika je učinkovita (Mudrovčić i sur.,2016). Antiepileptik (*engl. antiepileptic- AEL*) se za pojedinog bolesnika odabire na temelju profila sigurnosti, učinkovitosti i farmakokinetičkih osobina AEL, njegove formulacije, dostupnosti i troška. Važno je odabir prilagoditi i bolesnikovim karakteristikama: spol, dob, mogućnost gutanja, genske predispozicije, ostali lijekovi u terapiji i komorbiditet, pokrivanje preko osiguranja te osobne financijske mogućnosti (Glauser i sur., 2006). Početno se daju male doze jednog lijeka, a doza se postupno povećava do zadovoljavajućeg učinka ili do pojave nepodnošljivih nuspojava. Optimalne terapijske doze antiepileptika individualne su za svakog bolesnika, a ovisе o dobi, spolu, komorbiditetima, politerapiji, rasi te se stoga moraju određivati za svakog bolesnika individualno pažljivom titracijom. U liječenju se preferira monoterapija kad god je to moguće no u slučaju dva neuspješna pokušaja monoterapija odabranim antiepileptikom preporuča se racionalna politerapija odnosno primjena dva ili više antiepileptika prvog ili eventualno drugog izbora za postavljenu dijagnozu, s različitim mehanizmima djelovanja, sinergističkim ili aditivnim djelovanjem, niskog interakcijskog potencijala te različitog profila nuspojava. Smjernice za farmakoterapiju epilepsije daju preporuke za lijekove prvog i drugog izbora kao i one koji se mogu primjenjivati u kombinacijama za određene tipove napadaja. Broj dnevnih doza određuje se na temelju poluživota lijeka odnosno interval doziranja nešto je kraći od poluživota lijeka (Gjergja Juraški i sur. ,2019). Farmakološko liječenje epilepsije za 50 % bolesnika dovodi do remisije bolesti nakon primjene prvog antiepileptika. Od preostalih bolesnika 20 % postiže remisiju primjenom drugog antiepileptika ili kombinacijom antiepileptika. Primjerice, ako prvi uveden lijek ne pokazuje učinak, odabere se sljedeći iz prve linije ili eventualno druge linije koji je indiciran za dijagnozu uzimajući u obzir individualne karakteristike bolesnika. Prilikom uvođenja novog lijeka odnosno zamjene neučinkovitog lijeka, prethodno je potrebna reevaluacija anamnestičkih i dijagnostičkih podataka. Ukoliko je zamjena antiepileptika neophodna, preporuča se zamjena generičkog u originalni oblik lijeka i obrnuto jer je rizik od nuspojava ili relapsa

napadaja manji nego pri međusobnoj zamjeni dvaju generičkih lijekova (moguća odstupanja parametara bioraspodjelivosti djelatne tvari do 25 %)(Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje epilepsije). Drugi se lijek također uvodi postupno, a idealno bi bilo da se titrira do učinkovite doze ili maksimalne podnošljive doze te da se tada počinje postupno ukidati prvi lijek. Bolesnici, koji primjenom dva ili više antiepileptika u terapiji tijekom godine dana i dalje imaju napadaje, boluju od farmakorezistentnog oblika bolesti te moraju biti podvrgnuti još nekim oblikom liječenja, najčešće su to neurokirurške metode liječenja (Smjernice za farmakološko liječenje epilepsije).

Za bolest se smatra da je uvedena u trajnu remisiju kad bolesnik nema napadaje tijekom 10 godina ili je 5 godina bez antiepileptičke terapije. Sljedeći važan kriterij za proglašenje remisije je normalizacija interiktalnog EEG nalaza. Također se, prema preporukama ILAE, upotrebljava termin „riješena“ epilepsija što implicira da osoba više nema epilepsiju, ali se ne može sa sigurnošću potvrditi da se bolest neće vratiti (Petelin Gadže, 2019). Nastavno tome, ne postoje jasne smjernice za ukidanje terapije pa se stoga takva odluka donosi na individualnoj razini dajući do znanja bolesniku i njegovoj obitelji sve moguće rizike ukidanja terapije. Postoji rizik od relapsa te je najveći unutar prve godine nakon ukidanja lijeka. Ukoliko se ipak odluči na prekid terapije, ista se ukida postupno, a u slučaju politerapije to znači ukidanje jednog po jednog lijeka (Smjernice za farmakološko liječenje epilepsije).

### **1.3. Postojeća terapija**

Antiepileptici se mogu podijeliti prema mehanizmu djelovanja, vrsti napadaja ili sindroma za koji se preporučuju te prema liniji izbora kojoj pripadaju. S obzirom na njihov mehanizam djelovanja dijele se u 3 skupine: 1) AEL koji pojačavaju gabaminergičku transmisiju ili na drugačiji način interferiraju s GABA-om, 2) AEL koji blokiraju ionske kanale te 3) AEL s ne posve razjašnjenim mehanizmom (Davies, 1995).

Prvoj skupini pripadaju benzo diazepini i barbiturati. Benzodiazepini (diazepam, lorazepam, klonazepam, klobazepam, midazolam) vežu se na receptor  $GABA_A$  dok se u isto vrijeme veže i GABA te djeluju kao alosterički modulatori odnosno povećavaju učestalost otvaranja kloridnih kanala u središtu  $GABA_A$  receptora te utok klorida dovodi do hiperpolarizacije postsinaptičkog neurona (Osmanović Barilar, 2014; Davies, 1995). Barbiturati (fenobarbiton, metilfenobarbiton,

pirimidon) vežu se na ne-benzodiazepinsko mjesto i produžuju otvoreno stanje kloridnog kanala. Vigabatrin bi se također mogao svrstati u ovu skupinu jer djeluje na način da blokira GABA-transaminazu koja je odgovorna za metabolizam GABA-e osiguravajući njezinu dovoljnu količinu. Može se spomenuti i tiagabin koji blokira ponovnu pohranu GABA-e te povišuje njezinu cerebralnu koncentraciju (Bašić i sur.,2019; Cook i Bensalem-Owen, 2011). Na način da potenciraju djelovanje GABA-e djeluju i topiramata, retigabin, stiripentol te felbamat (Cook i Bensalem-Owen, 2011).

U drugu skupinu spadaju antiepileptici koji blokiraju natrijeve voltažne kanale te kalcijeve kanale te posljedično smanjuju električnu aktivnost. Fenitoin se veže na inaktivirani Na<sup>+</sup> kanal nakon depolarizacije čime ga blokira te sprječava ulazak kalcija koji predvodi ekscitotoksičnosti (Cook i Bensalem-Owen, 2011; Davies, 1995). Na sličan način djeluju i lamotrigin, okskarbamazepin, karbamazepin te sultiam. Karbamazepinu se pripisuje i blokada NMDA tipa glutamatnog receptora (Davies, 1995). Jedan od starijih lijekova, eslikarbazepin acetat, održava inaktivno stanje o voltaži ovisnih natrijevih ionskih kanala. Jednak mehanizam djelovanja ima i rufinamid (Hajnšek i sur.,2010). Etosuksimid djeluje na način da blokira ionske kanale, i to T tip kalcijevih kanala koji su smješteni presinaptički (Osmanović Barilar,2014). Fenobarbiton i metilfenobarbiton, iako im to nije primarna uloga, blokiraju natrijeve i kalijeve kanale, reduciraju presinaptički unos kalcija te inhibiraju glutamat (Hajnšek i sur.,2010).

U zadnju se skupinu svrstava nekoliko antiepileptika čiji mehanizam nije posve jasan. Prvi od njih je valproat koji djeluje na način da blokira degradaciju GABA-e inhibicijom enzima uključenih u metabolizam, povećava sintezu GABA-e, blokira T tip kalcijevih kanala te natrijeve kanale i smanjuje ekscitatornu aktivnost glutamata (Hajnšek i sur.,2010). Mogu se spomenuti i antiepileptici koji interferiraju s NMDA receptorima koji su zaduženi za utok kalcija i efluks kalija, a to su gabapentin, felbamat, zonisamid i topiramata (Davies, 1995). Gabapentin i pregabalin blokiraju i kalcijeve kanale, odnosno modificiraju ih vezujući se na alfa-2-delta proteinsku jedinicu te se time uzrokuje promjena otpuštanja neurotransmitora (Hajnšek, Petelin-Gadže, 2014; Hajnšek i sur.,2010). Osim gore navedenih, pretpostavljeni mehanizam topiramata još je blokada voltažno ovisnih natrijevih te kalcijevih ionskih kanala te inhibicija AMPA i glutamatnih receptora dok

zonisamid blokira natrijeve i kalcijeve kanale te smanjuje ekscitatornu aktivnost glutamata (Hajnšek i sur.,2010.)

Najuvrježenija je vremenski determinirana podjela antiepileptika koja ih dijeli na 2 generacije: „stara“ i „nova“. Preporukom ILAE, ti su termini zamijenjeni s terminima „tradicionalni“ antiepileptici (ulaze u rutinsku primjenu prije 1980.) te „moderni“ AEL (počinju se koristiti nakon 1980.). Tradicionalni djeluju na način da interferiraju s GABA-om ili blokiraju ionske kanale (benzodiazepini, barbiturati, fenitoin, valproat, karbamazepin) no njihovom primjenom dolazi do interakcija s drugim lijekovima, imaju uski terapijski raspon te često uzrokuju nuspojave. Moderni antiepileptici ostvaruju širi terapijski prozor. Njihova je prednost u tome što imaju smanjeni potencijal za razvoj tolerancije i nuspojava i što ne induciraju ni inhibiraju enzime citokroma P450 pa tako ne utječu na koncentraciju lijekova u politerapiji. Također imaju povoljnu linearnu kinetiku i manje se vežu za proteine plazme (Jacob i Nair, 2016; Cook i Bensalem-Owen, 2011). Multipli je mehanizam (blokiranje  $\text{Na}^+$  i  $\text{Ca}^+$  kanala, porast GABA-e i pad glutamata) karakteristika za fenobarbiton, metilfenobarbiton, topiramata i valproat (Hajnšek i sur.,2010. Primjer „nekonvencionalnog“ mehanizma djelovanja AEL je djelovanje levetiracetama koji inhibira sinaptički vezikularni protein 2a (SV2a) koji je bitan za egzocitozu neurotransmitera GABA-e i glutamata. Lakozamid je prvi antiepileptik koji blokira sporu inaktivaciju  $\text{Na}^+$  kanala, a koja se događa u strukturalno promijenjenim neuronima zbog produljene i stalne depolarizacije i time nalazi ključnu ulogu u terapiji refraktornih parcijalnih napadaja i statusa epilepticusa (Cook i Bensalem-Owen, 2011). Neki od antiepileptika novijih generacija još su stiripentol, okskarbamazepin, gabapentin, felbamat, zonisamid, topiramata, vigabatrin te pregabalin i perampanel.

## **1.4. Značaj praćenja terapije**

### **1.4.1. Opći principi praćenja terapije**

Terapijsko praćenje lijeka (*engl. therapeutic drug monitoring – TDM*) alat je kojim se u klinici mjeri koncentracija lijeka u tjelesnim tekućinama, najčešće serumu i plazmi kako bi se prilagodila doza lijeka na temelju individualnih osobina bolesnika. Praćenje se provodi ukoliko postoji korelacija između koncentracije lijeka u krvi i terapijskog učinka (Patsalos i sur., 2008). U praksi



se praćenje opravdano provodi za mali broj lijekova. Zajedničko tim lijekovima je da imaju uzak terapijski prozor ili neadekvatno doziranje terapije za posljedicu ima ozbiljne nuspojave. To su lijekovi iz skupine antiepileptika, stabilizatora raspoloženja (litij), antipsihotika, antidepresiva, citostatika, imunosupresiva i antibiotika (aminoglikozidni). Važnost praćenja terapije za epilepsiju prepoznala se 50-ih i 60-ih godina prošlog stoljeća te je vremenom samo rastao interes za boljim razumijevanjem svrhe mjerenja koncentracije antiepileptika, a to je, između ostalog, adekvatna kontrola bolesti. Potreba za praćenjem terapije uvjetovana je složenošću same epilepsije kao i velikom raznolikošću u farmakokinetici postojećih antiepileptika (Johannessen i Johannessen Landmark, 2008). Farmakokinetika lijeka određuje njegovu raspoloživost za djelovanje, a time i učinak.

#### **1.4.2. Moguće interakcije prilikom terapije antiepileptikom**

Antiepileptici su skupina lijekova s najvećom incidencijom pojavnosti interakcija od bilo koje druge skupine lijekova. Dokazano je da su enzimska indukcija i inhibicija karakteristične za tradicionalne antiepileptike dok moderni antiepileptici nemaju znatnijeg učinka na aktivnost jetrenih enzima no podložniji su češćim promjenama kinetike u kombinaciji s drugim antiepilepticima. Primjerice, lijekovi induktori CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 i CYP2C19 kao što su fenitoin, fenobarbiton, pirimidon i karbamazepin mogu utjecati na smanjenje koncentracije modernog antiepileptika te može doći do izostanka njihovog učinka ukoliko se oni koriste zajedno. Moguć je i međusoban utjecaj dvaju tradicionalnih antiepileptika, primjerice fenobarbiton uzrokuje redukciju koncentracije karbamazepina u plazmi (Hajnshek i sur.,2010.) S druge strane, lijekovi inhibitori CYP2C9, UGT i epoksidnih hidrolaza kao što je valproat uzrokuju povećanje koncentracije drugog antiepileptika čime su šanse za pojavom neželjenih učinaka puno veće. Sve navedene pojave rezultat su interakcija u fazi metabolizma. Međusobna interakcija moguća je i u fazi distribucije lijeka, primjerice valproat se veže na proteinska vezna mjesta od tiagabina (Hajnshek i sur.,2010).

Indukcija hepatskog mikrosomalnog enzimskog sustava citokroma P450 koju uzrokuju barbiturati, karbamazepin i fenitoin pogađa i ostale ksenobiotike koji se na taj način metaboliziraju, a to su primjerice varfarin, vorikonazol, ciklosporin, ali i spolni hormoni, vitamin D i kolesterol

čija se raspoloživa koncentracija smanjuje. Nadalje, valproat kao inhibitor može povećati koncentraciju drugih lijekova kao što su amitriptilin i nifedipin (Cook i Bensalem-Owen, 2011).

U politerapiji moguće je i utjecaj ostalih lijekova na metabolizam antiepileptika, a time i njihovu koncentraciju. Tako antimikrobni lijekovi (eritromicin, ketokonazol, rifampicin i ritonavir), lijekovi koji djeluju na kardiovaskularne bolesti (amiodaron, verapamil i diltiazem) te psihotropne tvari (fluoksetin sertralin, kvetiapin i klorpromazin) često uzrokuju promjene u metabolizmu antiepileptika. Lijekovi koji djeluju na CNS često se koriste u kombinaciji s antiepilepticima budući da poremećaji kao što su depresija, anksioznost, shizofrenija te bipolarni poremećaj često prate epilepsiju. Oralni kontraceptivi potiču glukoronidaciju utjecajem na UGT enzime pa mogu utjecati na pojačano izlučivanje nekih antiepileptika (lamotrigin, valproat) (Johannessen i Johannessen Landmark, 2008).

Objedinivši sve navedene interakcije, u svrhu njihova minimaliziranja postoje smjernice za politerapiju s antiepilepticima. Primjerice, propisuju se doze kontraceptiva koje se koriste ukoliko je prisutna interakcija s antiepilepticima te koji su antibiotici lijekovi izbora. Nadalje, kod određenih kombinacija lijekova predlaže se smanjenje doze, primjerice fenitoina u kombinaciji s valproatom (budući da valproat inhibira metabolizam fenitoina i time povećava njegovu nevezanu frakciju koja je odgovorna za toksični učinak). Kod uporabe varfarina s induktorom njegovog metabolizma (utjecaj na CYP2C9) preporučuje se korekcija doze varfarina te češće praćenje INR. Utjecaj na koncentraciju lijekova imaju i neke biljne droge kao što je Ginkgo biloba jer sadrži aktivne tvari koje mogu ući u interakciju te je stoga bitno obavijestiti liječnika o uzimanju takvih preparata (Johannessen i Johannessen Landmark, 2008).

#### **1.4.3. Utjecaj fizioloških stanja na koncentraciju antiepileptika**

Optimalan učinak antiepileptika ovisi o raspoloživoj koncentraciji na mjestu djelovanja (mozak) na koju utječu i određena fiziološka stanja pa je tako potrebna prilagodba doze za jetrene, bubrežne bolesnike, starije, pedijatrijsku populaciju te trudnice. Određivanje optimalne doze bitno je i u svrhu minimaliziranja kognitivnog deficita, endokrine funkcije te općenito za poboljšanje kvalitete života preveniranjem neželjenih učinaka (Jacob i Nair, 2016).

Promjene u organizmu trudnica dovode do smanjene apsorpcije lijeka, povećanog metabolizma te povećanog izlučivanja i smanjenog vezanja za proteine plazme. Rizik od nekontroliranih epilepsija po fetus veći je nego rizik uporabe antiepileptika. Ključna su razdoblja : 1. trimestar kad se fetusu razvija CNS te krajem trudnoće kada dolazi do kognitivnog razvitka. Tu je bitno razmotriti opciju uporabe teratogenih lijekova (valproat) u zamjenu za neki drugi antiepileptik, a politerapija se izbjegava zbog većeg rizika za pojavu kongenitalnih malformacija i kognitivnog poremećaja (Johannessen i Johannessen Landmark, 2008). Trudnoća se planira te je bitna edukacija bolesnica kako bi se na vrijeme uvrstio lijek bez teratogenih učinaka i općenito najsigurniji po fetus (Hajnšek i Petelin-Gadže, 2014). Bitne su češće kontrole te na kraju oprezno dovršen porođaj, a kako bi redovito nastavile uzimati terapiju tijekom trudnoće, trudnicama je bitno naglasiti koji su rizici od ukidanja terapije. Dojenje je sigurnije po dojenče nego trudnoća budući da se obično manja količina lijeka nađe u majčinom mlijeku od količine koja prođe placentarnu barijeru no potreban je oprez ukoliko je dojilja na terapiji barbituratima ili benzodiazepinima s obzirom da oni mogu uzrokovati sedaciju te letargiju djeteta (Hajnšek i sur.,2010).

Stariji bolesnici zbog politerapije lijekova koji djeluju na CNS imaju veći rizik od toksičnih nuspojava. Fiziološkim promjenama koje se događaju starenjem dolazi do smanjenog metabolizma uslijed smanjene aktivnosti nekih CYP enzima, smanjene apsorpcije, smanjenog vezanja za albumine te smanjenog klirensa lijekova koji se eliminiraju putem bubrega (Johannessen,i Johannessen Landmark, 2008). Smanjena koncentracija albumina za posljedicu ima povećanje slobodnih frakcija antiepileptika, naročito valproata i fenitoina. Liposolubilni lijekovi imaju produljeno vrijeme poluživota zbog čega može doći do povećanja njihove koncentracije u plazmi i do toksičnih učinaka, stoga je neophodno njihovo redovito praćenje. Važno je i da se, prije uvođenja antiepileptika u terapiju, izmjeri bubrežna te jetrena funkciju i koncentracija proteina u plazmi, a obično su potrebne niže doze u usporedbi s mlađim osobama da se postigne kontrola napadaja. U postmenopauzalnih žena s epilepsijom osteopenija i osteoporoza su značajno učestalije u odnosu na zdravu populaciju. Provedbom mnogih multicentričnih studija utvrđeno je da antiepileptici inducirajućeg djelovanja dovode do smanjenja koncentracije kalcija i fosfata kao i koncentracije 25(OH) D vitamina, a povećavaju razinu alkalne fosfataze i biljega osteoblastične i

osteoklastične aktivnosti. Stoga je za žene s epilepsijom u menopauzi bitan pravilan izbor antiepileptika te redovito praćenje- denzitometrija te supstitucijsko liječenje (Hajnshek i sur.,2010).

Djeca kroz dojenačku dob i rano djetinjstvo prolaze brze promjene farmakokinetike lijekova. Za većinu antiepileptika poluvrijeme izlučivanja smanjuje se u djece od 6 mjeseci starosti do 6. godine života i zabilježen je veći volumen distribucije. Zbog većeg klirensa lijekova za pedijatrijsku je populaciju dozu potrebno podrediti u mg/kg te su većinom potrebne 2-3 puta veće koncentracije nego u odraslih kako bi one bile efektivne. Klirens lijekova kroz djetinjstvo postupno pada te postoje velike interindividualne razlike između djece pa se tako za dijete bilo koje dobi ne može pretpostaviti doza te je koncentracija lijeka ključan faktor za optimalno doziranje (Johannessen i Johannessen Landmark, 2008). Kod odabira lijeka za djecu prednost se daje lijeku koji ima najmanji utjecaj na kognitivni deficit i/ili psihičke/psihijatrijske poremećaje (Gjergja Juraški i sur., 2019).

Iz svega se može zaključiti da plazmatske koncentracije antiepileptika mogu biti varijabilne zbog: loše adherencije, apsorpcije, interakcija lijekova te razlika u metabolizmu. Praćenje terapijske koncentracije određenog lijeka u politerapiji od velikog je značaja za smanjenje rizika od intoksikacije.

#### **1.4.4. Određivanje optimalne koncentracije lijeka za optimalnu kontrolu bolesti**

Neke terapijske koncentracije mogu biti iznad minimalne toksične koncentracije čime je rizik od neželjenih učinaka neminovan tako da određivanje doze neće uvijek biti na temelju preporučenog terapijskog raspona lijeka. Nastavno tome, ILAE je 2017.godine predložila terminološku podjelu na pojmove „referentni interval“ koji je ustanovljen laboratorijskim mjerenjem koncentracija u studiji te predstavlja prozor u kojem je za koncentracije lijeka ispod minimalne vjerojatno da neće biti terapijskog učinka, a s druge je strane vjerojatan toksičan učinak za koncentracije iznad maksimalne u danom okviru; te pojam „terapijski interval“ koji daje optimalnu kontrolu bolesti za pojedinog bolesnika i određuje se individualno (Johannessen i Johannessen Landmark, 2008). Također, važno je napomenuti da serumska koncentracija ne održava nužno i koncentraciju u moždanom parenhimu tj. na mjestu djelovanja. Zbog interindividualnih razlika u propusnosti krvno-moždane barijere, koncentracije antiepileptika u moždanom parenhimu mogu itekako

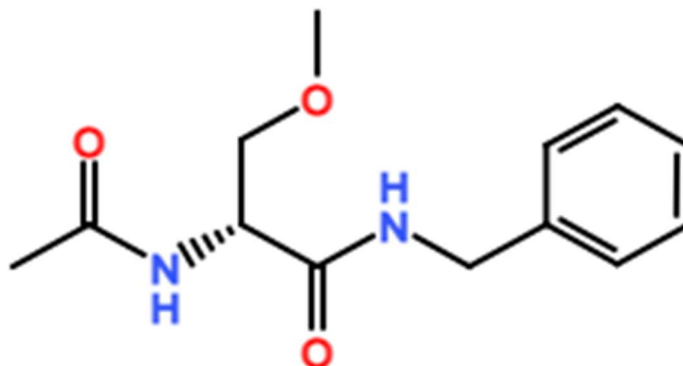
varirati između bolesnika s istom serumskom koncentracijom lijeka. Stoga je klinički učinak lijeka (kontrola bolesti) najbitniji parametar u određivanju adekvatne doze antiepileptika (Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje epilepsije). Nakon odabira antiepileptika, mjeri se koncentracija lijeka u krvi te se mjerenje ponovi za 6-12 mjeseci ili po uočavanju promjene kliničkog odgovora (Patsalos i sur., 2008). Bolesnik se liječi sve dok se ne postigne dobra kontrola napadaja, nakon čega se odredi koncentracija lijeka u krvi te ona služi kao referenca.

Određivanje koncentracije antiepileptika u serumu primjenjuje se: u početku terapije za određivanje optimalne koncentracije lijeka, kod promjene formulacije lijeka kao i zamjene za generičkim lijekom, za lijekove s nelinearnom farmakokinetikom (npr. fenitoin), ako maksimalnom dopuštenom dozom lijeka nije postignuta očekivana kontrola napadaja, ako se napadaji ponovno javljaju nakon što je epilepsija dulje vrijeme bila dobro kontrolirana i praćena, pri zamjeni jednog antiepileptičkog lijeka drugime (zbog neučinkovitosti ili neželjenih učinaka), ako je potrebna politerapija (interakcije), pri pojavi neželjenih popratnih učinaka lijeka, kod sumnje na neodgovarajuće pridržavanje propisanoga terapijskog režima, tijekom razvoja djece, u djece s hipoalbuminemijom, kod starijih zbog prisutnosti komorbiditeta, kod osoba s insuficijencijom bubrega odnosno jetre te tijekom trudnoće (Gjergja Juraški i sur., 2019).

### **1.5. Lakozamid**

Lakozamid (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoksipropionamid) antiepileptik je 3. generacije koji djeluje kao blokator spore inaktivacije natrijevih kanala odnosno stabilizira hiperekscitabilnost membrana neurona, a strukturno je povezan s aminokiselinom D-serin (Contin i sur., 2013). Klasificira se kao antiepileptik užeg spektra djelovanja (Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje epilepsije). 2008. godine odobren je od FDA i EMA-e te je indiciran kao antiepileptik 2. izbora u liječenju žarišnih napadaja sa ili bez sekundarne generalizacije kao monoterapija i dodatna terapija u odraslih, adolescenata i djece od navršene 4. godine života s dijagnosticiranom epilepsijom (Contin i sur., 2013). Rijetko se koristi kao inicijalna monoterapija odnosno lijek prvog izbora. Postoji i u parenteralnoj formulaciji koja mu daje prednost u odnosu na većinu drugih antiepileptika s obzirom da se može koristiti kao kratkotrajna zamjena kada oralna primjena nije moguća te u liječenju epileptičkog statusa (Smjernice za farmakološko liječenje epilepsije).

Lakozamid pripada skupini modernih antiepileptika koji pokazuju povoljniji sigurnosni profil no potreban je oprez jer za njih još nema dovoljno dugotrajnih studija (Gjergja Juraški. i sur., 2019). Također je predložen kao terapija neuropatske boli različite etiologije kad preostala terapija nije učinkovita (Jacob i Nair, 2016).



*Slika 1. Struktura lakozamida (preuzeto s <https://drugs.ncats.io>)*

## 1.6. Farmakokinetika lakozamida

### *Bioraspoloživost i raspodjela*

Lakozamid se nakon peroralne primjene brzo apsorbira te mu je bioraspoloživost otprilike 100 %. Njegova koncentracija u plazmi brzo raste i dostiže  $c_{max}$  0,5 do 4 sata nakon primjene. Hrana ne utječe na bioraspoloživost lakozamida ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Na proteine plazme veže se manje od 15 % primijenjenog lakozamida iako tu postoje oprečni podaci (studija koju su vodili Greenway i suradnici iz 2011. objavila je 90 %-tno vezanje za proteine plazme) (Contin i sur., 2013).

### *Metabolizam*

Samo 15 % koncentracije ukupnog lakozamida naći će se u plazmi u obliku metabolita ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). In vitro je dokazano kako su enzimi CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 odgovorni za O-demetilaciju u metabolit lakozamida koji nema farmakološku aktivnost te ti enzimi kataliziraju 60 % ukupnog metabolizma lakozamida. Preostali postotak metabolizma lijeka je

CYP-neovisan. Budući da je enzim CYP2C19 podložan genetskim polimorfizmima, istraživana je utjecaj ovog enzima na promjene koncentracije lakozamida u plazmi te se pokazalo da nema klinički značajne razlike u koncentraciji lakozamida između ispitanika s brzim metabolizmom (funkcionalan CYP2C19) te onih sa sporim metabolizmom (manjak funkcionalnog CYP2C19). Iz toga se zaključuje da se relativno mali dio lakozamida metabolizira putem CYP2C19 dok se preostali dio izlučuje nepromijenjen ili eliminiran drugim metaboličkim putevima (Svendsen i sur., 2017).

### *Izlučivanje*

95 % lijeka izlučuje se urinom i to kao nepromijenjen lakozamid (40 % doze) te njegov O-desmetilni metabolit (manje od 30 % doze). Poluvrijeme eliminacije lakozamida približno je 13 sati ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Farmakokinetika je proporcionalna dozi u intervalu od 75-600 mg/d i konstantna tijekom vremena s malim varijacijama između ispitanika (Contin i sur., 2013). Fluktuacije u koncentraciji lijeka mogu se smanjiti promjenom režima doziranja s 2 doze na 3 doze na dan (Jacob i Nair, 2016).

## **1.7. Farmakodinamika lakozamida**

Važno je prepoznavanje interakcija antiepileptika i drugih lijekova jer u većini slučajeva one rezultiraju neželjenim kliničkim ishodom (nuspojave, pogoršanje osnovne bolesti ili pogoršanje ostalih komorbiditetnih bolesti i stanja). Prema objavljenim istraživanjima 19 – 24 % bolesnika s epilepsijom rabi politerapiju (uzima više od jednog antiepileptika) dok su podaci o istodobnom uzimanju antiepileptika i drugih lijekova nepoznati no pretpostavlja se da učestalost politerapije s drugim lijekovima raste s dobi, usporedo s pojavom drugih komorbiditeta (Bašić i sur., 2019)

Primjenom lakozamida mogu se javiti neželjeni učinci lijeka i to većinom nakon 4.-6. mjeseca terapije. U literaturi se navode nuspojave: pospanost (inicijalno za vrijeme uvođenja lijeka), glavobolja i mučnina, vrtoglavica, smetnje vida, povraćanje, ataksija, tremor, nistagmus, tinitus, astenija, kognitivne smetnje, konstipacija, suha usta, pruritus te umor; rjeđe depresija, nesanicna, smetnje ravnoteže, agresija, agitacija i agranulocitoza (Gjergja Juraški i sur., 2019). U studiji, koja je istraživala učinkovitost i podnošljivost lakozamida na grupi bolesnika, nisu zabilježene ozbiljne

nuspojave (Svendsen i sur., 2017). Primjenom lakozamida također je moguća reakcija na lijek uz eozinofiliju i sustavne simptome (*engl. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS*). Kontraindikacija za uvođenje lakozamida u terapiju je postojanje atrioventrikularnog (AV) bloka drugog ili trećeg stupnja (Gjergja Juraški i sur., 2019).

### **1.8. Terapijsko praćenje lakozamida**

Farmakokinetičke varijabilnosti lijeka između pojedinaca uvjetuju njegovu raspoloživu koncentraciju u mozgu, a time i njegov učinak i sigurnost. Kroz retrospektivnu studiju iz 2017.godine nastojalo se procijeniti kako farmakokinetička varijabilnost lakozamida korelira s učinkovitosti i podnošljivosti. Važnost postmarketinških istraživanja je u tome što su podaci iz kliničkih istraživanja u procesu registracije lijeka često ograničeni zbog malog broja uključenih bolesnika nego što će ih u stvarnosti uzimati taj lijek. Tako su u studiji iz 2017.g. promatrani bolesnici koji su u periodu od 3 godine (2013.-2016.) uzimali lakozamid, a inicijalna terapija im je uvedena 2009.godine. Objedinjeni su klinički podaci, a to su spol, dob te doza i serumska koncentracija lijeka. Ustanovljeno je smanjenje koncentracije lakozamida za 28 % ukoliko se koristi s jakim induktorima enzima potporodice CYP2C i CYP3A kao što su karbamazepin i fenitoin te povećanje koncentracije za 30 % za osobe starije od 65 godina. Sukladno tome, potrebna je prilagodba doze u oba slučaja. Nisu pokazane značajne razlike u koncentraciji za grupe suprotnog spola jer se doza prilagođavala uglavnom na temelju težine i dobi. Korištena je i politerapija: valproat kao inhibitor CYP2C19 te okskarbamazepin kao slabiji induktor te nije zabilježen njihov utjecaj na farmakokinetiku lakozamida što se povezuje s time da se lakozamid u manjoj mjeri metabolizira putem CYP2C19 te s činjenicom da se značajan dio doze izlučuje nepromijenjen. Zabilježeni neželjeni učinci uočeni su kod bolesnika sa znatno smanjenom koncentracijom lakozamida uglavnom zbog politerapije iako metaanalize nalažu da su isti povezani s povećanom koncentracijom samog lijeka u plazmi odnosno pojavnost takvih učinaka raste s koncentracijom lijeka (Svendsen i sur., 2017).

Također, dovodeći u obzir i ograničenja ovakve studije uvijek postoji postotak epileptičnih napadaja koji nisu detektirani jer nisu svjedočeni te također postoji rizik od neprijavlivanja nuspojave u epileptičara s određenim kognitivnim deficitom ili smetnjama govora. Nadalje, osobe



s prijašnjim poremećajima mozga mogu biti više osjetljiva na nuspojave povezane s CNS-om (Svendsen i sur., 2017).

Za razliku od ostalih antiepileptika negativni psihijatrijski i bihevioralni učinci ne ograničavaju primjenu lakozamida (Svendsen i sur., 2019). Za većinu bolesnika povoljni su učinci vidljivi u intervalu koncentracija 10,0-40,0  $\mu\text{mol/L}$  određivanih natašte te je stoga pretpostavljen takav referentni prozor (Johannessen i Johannessen Landmark, 2008). Bolesnici koji su pokazali terapijski učinak imali su koncentracije iznad minimalne, a gdje je učinak izostao većinom se povezuje s koncentracijom manjom od minimalne iako su neki bolesnici primali dozu iznad 200 mg zbog čega se naglašava važnost praćenja terapije (Svendsen i sur., 2017).

### **1.9. Odabir uzorka za terapijsko praćenje**

Najčešće se mjeri koncentracija lijeka u plazmi ili serumu te je ona vrijedan pokazatelj koncentracije u cerebrospinalnoj tekućini odnosno koncentraciji raspoloživoj za učinak (Brandt i sur., 2018). Koncentracija se mjeri u dinamičkoj ravnoteži (*engl. steady state*) jer se pretpostavlja da je to koncentracija koja pruža najveću kontrolu bolesti, a najmanje neželjenih učinaka. Uzorci krvi većinom se uzimaju ujutro natašte prije prve doze (Johannessen i Johannessen Landmark, 2008). Ukoliko dođe do pojave toksičnih učinaka, poželjno je mjeriti koncentraciju i kada se oni počnu javljati.

Tehnike koje se koriste za terapijsko praćenje su najčešće imunokemijske te kromatografske. Imunokemijskim tehnikama određuje se pojedini lijek dok se kromatografskim tehnikama može analizirati više antiepileptika kao i njihovih metabolita te u politerapiji. Odabir tehnike ovisi o njezinoj primjeni, primjerice imunokemijske svoju primjenu nalaze u hitnoj analizi prilikom intoksikacija jer je takva tehnika brza (Johannessen i Johannessen Landmark, 2008).

### **1.10. Zakonski okvir propisivanja antiepileptika i doziranje lakozamida**

Odobrenje za stavljanje određenog antiepileptika u promet u Hrvatskoj daje Halmed, a Hrvatski zavod za javno zdravstvo regulira osnovne i dopunske liste tih lijekova (Gjergja Juraški i sur., 2019). Prema smjernicama, antiepileptici se propisuju prema generičkom nazivlju pojedinog lijeka, a ne prema tvornički zaštićenom imenu. Liječenje epilepsije može se započeti originalnim

ili generičkim lijekom te se preporučuje da se liječenje nastavi početnim izabranim lijekom istog proizvođača unatoč zakonskoj regulativi koja propisuje primjenu najjeftinijeg lijeka (generika) čim je to moguće. Nakon uvođenja stabilne doze strogo se ne preporučuje zamjena između generičkih pripravaka istog lijeka zbog potencijalno velike razlike u bioraspodivnosti djelatne tvari kojom posljedično dolazi do relapsa ili neželjenih učinaka (Gjergja Juraški i sur., 2019). Uobičajeno se daju doze 100-400 mg/dan u liječenju parcijalnih epilepsija (Hajnšek i sur., 2010). Na Slici 2 prikazane su preporučene doze u terapiji lakozamida za odobrene indikacije, a koje je preporučio *OCP (Office of clinical pharmacology- FDA)*.

**Tablica 1.** Doziranje lakozamida (prema <https://www.fda.gov/media/112253/download> )

Dob i tjelesna težina	Početna doza	Režim titracije	Doza održavanja
Odrasli ( 17 godina i stariji)	<b>Monoterapija:</b> 100 mg dvaput dnevno (200 mg dnevno) Dodatna terapija: 50 mg dvaput dnevno (100 mg dnevno) <b>Alternativna početna doza:</b> 200 mg jednokratna doza, nakon 12 sati 100 mg dvaput dnevno	Povećati za 50 mg dvaput dnevno (100 mg na dan) tjedno	<b>Monoterapija:</b> 150-200 mg dvaput dnevno (300-400 mg dnevno) <b>Dodatna terapija:</b> 100-200 mg dvaput dnevno (200-400 mg dnevno)
Pedijatrijski bolesnici koji teže 50 kilograma ili više	50 mg dvaput dnevno (100 mg dnevno)	Povećati za 50 mg dvaput dnevno (100 mg na dan) tjedno	<b>Monoterapija:</b> 150-200 mg dvaput dnevno (300-400 mg dnevno) <b>Dodatna terapija:</b> 100- 200 mg dvaput dnevno (200-400 mg dnevno)
Pedijatrijski bolesnici koji teže 30 kilograma ili više, a manje od 50 kilograma	1 mg/kg dvaput dnevno (2mg/kg/dan)	Povećati za 1 mg/kg dvaput dnevno (2 mg/kg/dan) tjedno	2-4 mg/kg dvaput dnevno (4-8 mg/kg/dan)
Pedijatrijski bolesnici koji teže između 11 i 30 kilograma	1 mg/kg dvaput dnevno (2 mg/kg/dan)	Povećati za 1 mg/kg dvaput dnevno (2 mg/kg/dan) tjedno	3-6 mg/kg dvaput dnevno (6-12 mg/kg/dan)

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Epilepsija zahvaća 1 % populacije i onesposobljava bolesnika u pojedinim aspektima života no bolesnici mogu dobro funkcionirati uz terapiju antiepileptika. Terapija sprječava pojavu napadaja. Najpropisivaniji antiepileptici desetljećima su bili valproat, fenitoin, karbamazepin te fenobarbiton, a nakon 1993. registrirano je još nekoliko novijih antiepileptika. Noviji tzv. moderni antiepileptici imaju specifične ciljne mete na koje djeluju pa uzrokuju manje nuspojave no nisu učinkoviti u svim tipovima napadaja. Kombinacije antiepileptika s različitim mehanizmima pružaju sinergistički učinak, a time i bolju kontrolu bolesti (Cook i Bensalem-Owen, 2011).

Doziranje antiepileptika pa tako i lakozamida temelji se većinom na tjelesnoj težini i razlikama u bioraspoloživosti koje su pod utjecajem određenih fizioloških stanja, primjerice starenje i trudnoća (Cook i Bensalem-Owen, 2011). Istraživanje koje su proveli Brandt i suradnici 2018. godine indicira da bolju korelaciju doze i koncentracije pruža doziranje prema volumenu distribucije umjesto prema tjelesnoj težini (Brandt i sur., 2018). Na raspoloživu koncentraciju utjecati može i politerapija, posebno lijekovi koji inhibiraju ili induciraju enzime u metabolizmu antiepileptika. U fazi 2 kliničkih istraživanja lakozamida pokazano je da lamotrigin, levetiracetam, topiramat, okskarbamazepin i valproat nemaju značajan utjecaj na farmakokinetiku lakozamida. Induktori enzima karbamazepin i fenitoin mogu značajno smanjiti koncentraciju lakozamida odnosno povećati klirens (Jacob i Nair, 2016). Velike fluktuacije u koncentraciji antiepileptika u serumu posljedica su nesuradljivosti, a niska koncentracija lijeka većinom se ostvaruje zbog loše apsorpcije, brzog metabolizma ili interakcija (Jacob i Nair, 2016). Djelovanje lijeka u preniskoj koncentraciji rezultira izostankom učinka dok djelovanje u previsokoj dozi rezultira toksičnim nuspojavama. S pojavom nuspojave pada i suradljivost bolesnika jer nuspojave utječu na kvalitetu života bolesnika. Stoga se odabir doze temelji na definiranju koncentracije koja pruža optimalan učinak uzimajući u obzir tip napadaja, fiziološko i patofiziološko stanje bolesnika te politerapiju, a u tu svrhu koristi se terapijsko praćenje lijeka.

Terapijsko praćenje korisno je i za nalaženje koncentracije koja će dati zadovoljavajući učinak u liječenju rezistentnih napadaja ili kod liječenja antiepilepticima nelinearne farmakokinetike. Mjerenje koncentracije kao dio terapijskog praćenja neposredno nakon pojave napadaja može

poslužiti u otkrivanju uzroka tog napadaja. Određivanje optimalne doze i optimalne koncentracije lijeka za određenog bolesnika je ključno kako bi se nuspojave izbjegle i pružila zadovoljavajuća kontrola bolesti no to neće uvijek biti moguće budući da se za neke bolesnike terapijska koncentracija postiže tek iznad minimalne toksične, a terapijski je raspon često uzak. Terapijska koncentracija individualna za bolesnika može poslužiti i za otkrivanje uzroka promjene kliničkog statusa bolesnika ukoliko do promjene dođe, posebno za otkrivanje je li povezana s promjenom farmakokinetike ili nije (Johannessen i Johannessen Landmark, 2008). Tako će titriranje doze u svrhu poboljšanja učinka i izbjegavanja neželjenih učinaka biti ključ za uspješnu terapiju. Također, terapija je većinom doživotna pa je stoga bitno da bolesnik može dobro podnositi propisanu terapiju. Stalan nadzor nad učinkovitošću i podnošljivošću lijeka pruža informacije iz „stvarnog života“ (Hilger i Schaefer, 2016).

Ciljevi rada su:

- Mjeriti koncentracije lakozamida u uzorcima seruma bolesnika na terapiji antiepilepticima
- Izmjerene koncentracije analizirati prema spolu i dobi
- Procijeniti koncentracije lakozamida u monoterapiji i politerapiji, te utvrditi :
  - Interakcije i utjecaj drugih antiepileptika
  - Utjecaj drugih lijekova na koncentracije lakozamida u serumu.
- Analizirati koncentracije lakozamida obzirom na preporučeni terapijski interval i utvrditi udio bolesnika u terapijskom intervalu

### **3. MATERIJALI I METODE**

#### **3.1. Materijali**

##### **3.1.1. Uzorci**

Za potrebe ispitivanja korištena je puna krv bolesnika uzorkovana u epruvetu bez aditiva i antikoagulansa. Uzorci koji su bili transportirani u laboratorij iz drugih kliničkih jedinica nisu bili zamrznuti. Za analizu koristio se serum koji se dobiva centrifugiranjem uzorka krvi pri 3500 o/min na sobnoj temperaturi kroz 10 minuta. Serum je stabilan na sobnoj temperaturi kroz 3 dana, a do tjedan dana čuvao se pohranjen u hladnjaku na +2-+8°C sve do analize. Ukoliko su se uzorci čuvali duže, a maksimalno 12 tjedana, bili su pohranjeni u ledenici hladnjaka na -18 °C.

Svakom je bolesniku određivana serumska koncentracija lakozamida u dinamičkoj ravnoteži. Mnogi od njih paralelno su koristili drugu antiepileptičku terapiju.

##### **3.1.2. Oprema**

Za određivanje lakozamida u serumu korištena je kromatografska metoda na instrumentu HPLC-2 Prominence Shimadzu sustav koji se sastoji od:

- otplinjavača (DGU-20A3),  
2 pumpe (LC-20AD), autoinjektora SIL-20AC<sub>HT</sub>, kontrolne jedinice (CBM-20A) ,  
spektrofotometrijskog detektora s diodnim nizom (SPD-M20A) te termostatisane kolone (CTO-20AC)
- vorteks (TechnoKartell TK3S)
- centrifuga (Hettich Zentrifugen Mikro200)

##### **3.1.3. Laboratorijski pribor**

- plastične epruvete
- eppendorf epruvete
- automatske pipete (Eppendorf Research plus) od 10-100, 20-200, 100-300 µL
- bočica za injektiranje sa staklenim insertom od 200µL

- staklene čaše 100ml
- plastične kapaljke
- hladnjak
- tamne boce sa stabilizacijskim, precipitacijskim sredstvom i internim standardom

#### **3.1.4. Kemikalije**

- 30 mL sredstva za ispiranje sustava (metanol: voda (1:1))
- mobilna faza (Ref. 21001, Chromsystems, Njemačka)
- serumski kalibracijski standard (Ref. 21003) ili 3PLUS1 Multilevel serumski kalibracijski set, liofilizat (Ref. 21028, Chromsystems, Njemačka)
- serumska kontrola; liofilizat (Ref. 0065, Chromsystems, Njemačka)
- voda HPLC čistoće (< 0,060  $\mu\text{S}/\text{cm}$ ) (Nirosta)
- interni standard (IS Ref. 22004, Chromsystems, Njemačka)
- sredstvo za precipitaciju (Ref. 22003, Chromsystems, Njemačka)
- stabilizacijsko sredstvo (Ref. 22006, Chromsystems, Njemačka)
- 10 %-tni metanol za ispiranje injektora (Merck)

### **3.2. Metode**

#### **3.2.1. Priprema kalibracijskog standarda i serumske kontrole**

Za analizu korišten je komercijalni kit (Ref. 21000) koji je dizajniran za kalibraciju ispitivane metode u klinici za kvantitativno određivanja rufinamida, felbamata i lakozamida u serumu ili plazmi. Serumski kalibracijski standard (Ref. 21003) i 3PLUS Multilevel serumski kalibracijski set čuvaju se u ledenici hladnjaka na  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  do korištenja. U obliku su liofilizata te se neposredno prije uporabe otope s 1 mL vode HPLC čistoće za svaku bočicu za injektiranje. Potrebno ih je držati na sobnoj temperaturi 10-15 minuta kako bi poprimile homogen izgled. Tako pripremljena kalibracijska sredstva stabilna su 3 dana ako su zaštićena od sunca te pohranjena u hladnjaku na  $+2\text{-}+8^{\circ}\text{C}$ . Za dužu pohranu (do 12 tjedana) čuvaju se u ledenici hladnjaka na  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Serumske kontrole uključene su u svaku analitičku seriju kako bi uspostavile preciznost i točnost unutar sustava. Čuvaju se u ledenici na -18 °C te se u svrhu analize otope s 2 mL vode HPLC čistoće za svaku bočicu za injektiranje. Tako pripremljene čuvaju se zaštićene od sunca i pohranjene u hladnjaku na +2-+8°C kroz 3 dana, a za čuvanje do 12 tjedana pohranjene su u ledenici na -18 °C.

### **3.2.2. Priprema HPLC sustava za rad**

Prije instalacije HPLC kolone, sustav je potrebno isprati s 30 mL MeOH/H<sub>2</sub>O protokom od 2,5 mL/min. Nakon toga, sustav se ispiri s mobilnom fazom Ref. 21001. Mobilna faza čuva se na sobnoj temperaturi. Instalira se HPLC kolona te nakon što se bazna linija stabilizira, mobilna se faza stavi u recirkulaciju.

Kromatografski uvjeti:

- injekcijski volumen: 20 µL
- trajanje analize : 14 minuta
- brzina protoka mobilne faze: 2mL/min; pumpa A+B (1,25 + 1,25 mL/min)
- tlak približno 1900 psi-a
- temperatura kolone: sobna, 25 °C
- valna duljina UV detektora: 204 nm, vrijeme analize 20min
- otopina za ispiranje injektora: voda HPLC čistoće s 10 %-tnim metanolom
- bočica za injektiranje od 2 mL s čepom i umetkom (insert) do -200 µL
- HPLC kolona, fast elution (Ref. 22100/F, Chromsystems, Njemačka)

### **3.2.3. Priprema uzoraka**

Za analizu korišten je serum bolesnika pohranjen u epruvete s čepom. Uzima se alikvot seruma od 50 µL u eppendorf epruvetu te mu se dodaje 75 µL internog standarda (Ref. 22004). Interni se standard koristi za nadoknadu gubitaka prilikom pripreme uzoraka, a čuva se u hladnjaku na +2-+8 °C. Nakon toga smjesa se kratko vorteksira. U smjesu se još dodaje 25 µL precipitacijskog sredstva (Ref. 22003) te se vorteksira 1 minutu. Precipitacijsko se sredstvo čuva na sobnoj temperaturi. Uzorci se tada centrifugiraju na 10000 o/min kroz 10 minuta. Dobiveni supernatant

prenese se u eppendorf epruvetu od 0,5mL i dodaje se 50  $\mu$ L stabilizacijskog sredstva (Ref. 22006) koje je prethodno čuvano u hladnjaku na +2-+8 °C .Uzorci se kratko vorteksiraju te se prebace u bočice za injektiranje u kojima se nalazi stakleni insert od 200  $\mu$ L. Na termostatiranu kolonu HPLC sustava injicira se 20  $\mu$ L uzorka.

### 3.2.4. Očitavanje rezultata

Za analizu korišten je HPLC-2 Prominence Shimadzu sustav, kromatografija je izokratična. HPLC kolona termostatirana je na 25 °C kako bi se izbjegle fluktuacije u temperaturi te optimizirala stabilnost razdvajanja. HPLC-sustavu dodan je UV detektor podešen na 204 nm.

Ostala antiepileptička terapija (etosuksimid, pirimidon, sultiam, fenobarbital, lamotrigin, okskarbamazepin, feniton, karbamazepin, zonisamid) ne interferira s koncentracijom lakozamida, odnosno omogućeno je optimalno razdvajanje. Metaboliti karbamazepina, karbamazepin-10,11-epoksid i karbamazepin-diol također neće interferirati. U slučaju politerapije s karbamazepinom i fenitoinom, vrijeme trajanja analize potrebno je produžiti kako bi se pikovi mogli uspješno razlučiti.

Ista se količina internog standarda dodaje u svaki uzorak (kalibrator, kontrolu, uzorak bolesnika) te se koncentracija lakozamida dobiva iz jednadžbe:

$$C_{sample} \left( \frac{mg}{L} \right) = C_{calibrator} \cdot \frac{A_{sample} \cdot IS_{calibrator}}{A_{calibrator} \cdot IS_{sample}}$$

\*legenda za oznake unutar jednadžbe:

$A_{sample}$  = površina/visina pika lakozamida u uzorku

$A_{calibrator}$  = površina/ visina pika lakozamida u kalibracijskom standardu

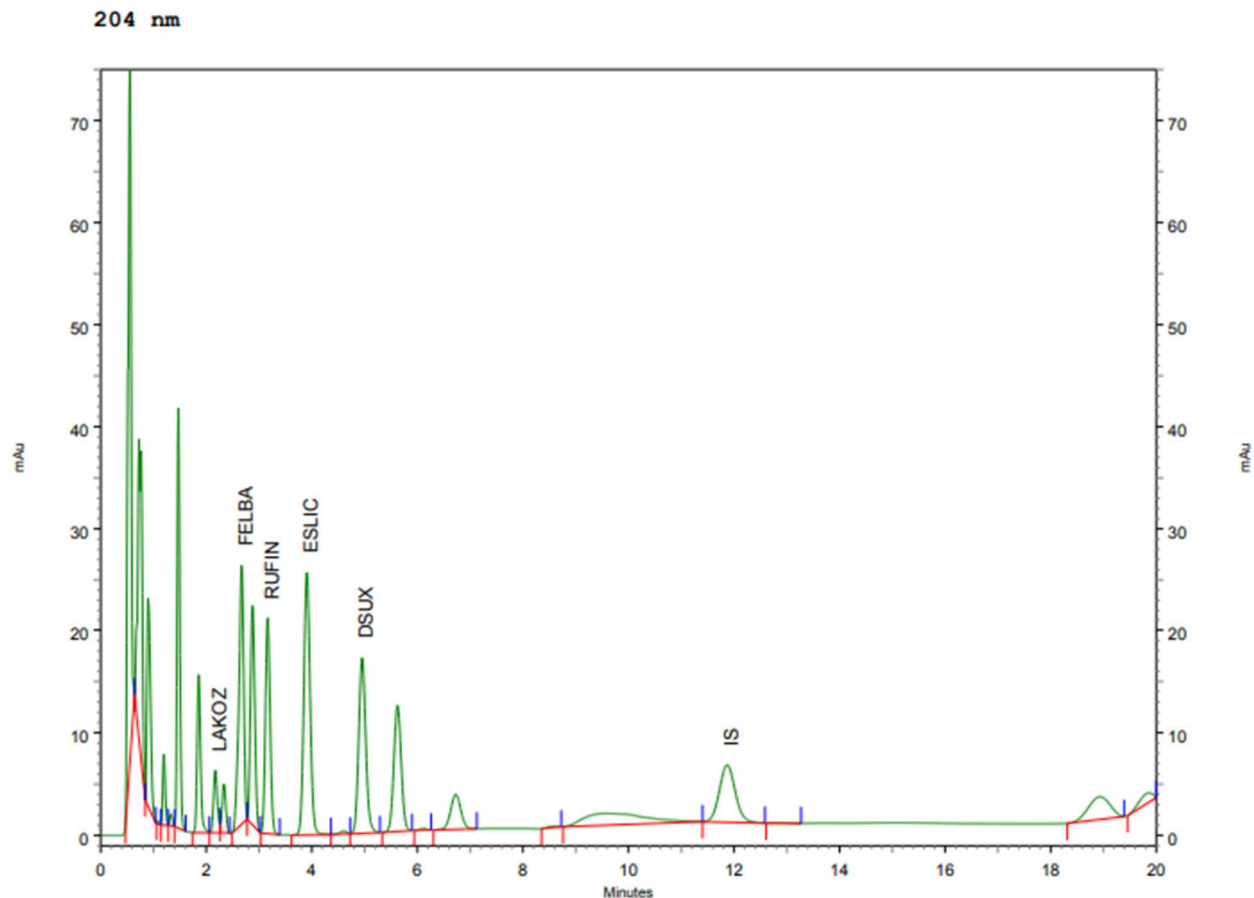
$IS_{sample}$  = površina/visina pika internog standarda u uzorku

$IS_{calibrator}$  = površina/visina pika internog standarda u kalibracijskom sredstvu

$C_{calibrator}$  = koncentracija lakozamida u kalibracijskom sredstvu

$C_{sample}$  = koncentracija lakozamida u uzorku





*Slika 2. Kromatogram uzorka komercijalne kontrole s unutarnjim standardom (IS) (HPLC Prominence Shimadzu i PDA detektor SPD-M20A)*

**Tablica 2.** Koncentracije lakozamida u komercijalnom kontrolnom uzorku

Naziv	Vrijeme zadržavanja	Površina	Koncentracija	Mjerna jedinica
LAKOZ	2,176	30935	25,768	µmol/L
FELBA	2,667	157736	245,470	µmol/L
RUFIN	3,168	130648	83,104	µmol/L
ESLIC	3,904	210566	73,261	µmol/L
DSUX	4,949	158570	138,267	µmol/L
IS	11,872	116719	1,000	µmol/L

Korišten je referentni interval za lakozamid 1-10 mg/L odnosno 4-40 µmol/L.

### 3.2.5. Statističke metode

Prikupljeni podaci o ispitanicima obrađeni su statistički u računalnim programima Microsoft Excel kao dio paketa Microsoft Office 2013 i MedCalc verzija 19.6. D'Agostino-Pearsonovim testom zaključeno je kako uzorci ne prate normalnu raspodjelu. D'Agostino-Pearsonov test procjenjuje koliko je distribucija različita od normalne Gaussove prema statističkim pokazateljima simetričnosti, oblika krivulje i P vrijednosti. Glavni pokazatelj testa je P vrijednost; ako je  $P < 0,05$  odbacuje se hipoteza da je distribucija uzoraka normalna. Ako se utvrdi da distribucija uzoraka ne slijedi normalnu distribuciju, uzorak je bolje opisati medijanom i percentilnim rangovima.

Korelacijskom analizom utvrđena je jačina povezanosti između dvije varijable : dob bolesnika/ broj preostalih antiepileptika u terapiji/ prisutnost induktora/inhibitora enzima u terapiji i koncentracija lakozamida. Korištena je korelacija ranga tj. određivan je Spearmanov Rho koeficijent korelacije jer varijable ne prate normalnu raspodjelu. Mjera povezanosti varijabli analizirana je prema Papiću (2014). Metodom linearne regresije određivan je odnos između varijabli: svakom jediničnom porastu nezavisne varijable odgovara određena promjena zavisne varijable. Konkretno opisuje parametar jednadžbe b te se isti dobiva metodom najmanjih kvadrata. Model je reprezentativniji ukoliko je koeficijent determinacije bliže jedinici. Ovisnosti varijabli prikazane su grafički dijagramom rasipanja (*engl. scatter diagram*).

## 4. REZULTATI

### 4.1. Deskriptivni podaci

U analizu je uključeno 209 bolesnika na terapiji lakozamidom (Tablica 3). Bolesnici se razlikuju po dobi, spolu, koncentraciji lakozamida te preostaloj antiepileptičkoj terapiji. Korištenjem D'Agostino-Pearsonovog testa utvrđeno je da uzorci ne prate normalnu raspodjelu,  $P = 0,0001$ . Skupina obuhvaća bolesnike širokog raspona dobi, od 3 do 86 godina i na različitim lijekovima u terapiji koji uključuju lakozamid.

**Tablica 3.** Deskriptivni podaci o bolesnicima

	N	%
Ispitanici	209	100
Spol- muški	117	56
Spol- ženski	92	44
Monoterapija	37	18
Politerapija-antiepileptici	172	82
Politerapija- drugi lijekovi	20	10
	<b>Medijan</b>	<b>Raspon</b>
Dob (god)	39	3-86
Lakozamid ( $\mu\text{mol/L}$ )	22,0	0,0- 81, 9

Analiza koncentracija lakozamida u bolesnika pokazala je da u našem uzorku ima više muškaraca ( $N = 117$ ) nego žena ( $N = 92$ ). Obzirom na terapiju manji broj bolesnika bio je na monoterapiji (18 %) lakozamidom, a veći na politerapiji s drugim antiepileptikom (82 %). Jedan dio bolesnika je uz navedenu terapiju antiepileptika uzimao i druge lijekove s učinkom na središnji živčani sustav (10 %).

#### 4.2. Koncentracija lakozamida prema spolu

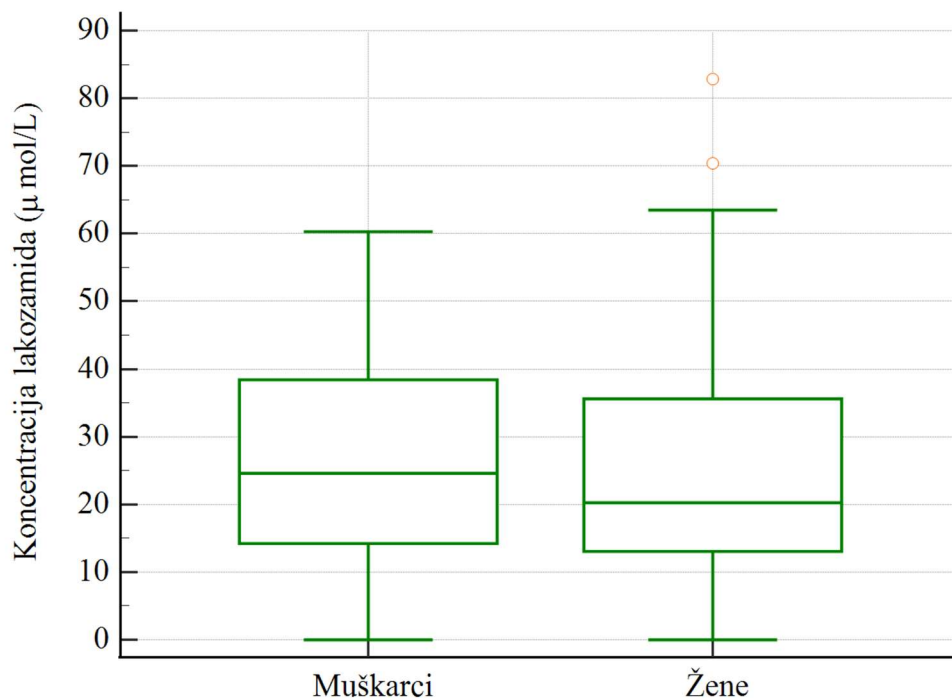
U Tablici 4. prikazane su koncentracije lakozamida u ispitanika podijeljenih prema spolu. Analiza je pokazala da žene imaju niže koncentracije lakozamida nego muškarci. Medijan koncentracija kod žena iznosi 20,3 dok za muškarce iznosi 24,6  $\mu\text{mol/L}$ , a najviša koncentracija lakozamida 82,9  $\mu\text{mol/L}$  zabilježena je u grupi ženskog spola.

**Tablica 4.** Koncentracije lakozamida u ispitanika podijeljenih prema spolu

Lakozamid ( $\mu\text{mol/L}$ )	Muškarci	Žene	Ukupno
N (%)	117(56)	92(44)	209(100)
Medijan	24,6	20,3	22,0
Min	0,0	0,0	0,0
Maks	60,3	82,9	82,9
25-75 percentile	14,2- 38,4	13,1- 35,6	13,8- 36,9
P	0,3895		

\*25-75 percentile = raspon vrijednosti između donjeg i gornjeg kvartila

Usporedba koncentracija lakozamida između muškaraca i žena učinjena je Mann-Whitney testom za nezavisne uzorke te je dobiven  $P= 0,3895$  ( $Z= 0,861$ ) što znači da nema statističke značajne razlike u koncentracijama lakozamida između uzoraka suprotnog spola ( $P> 0,05$ ) (Tablica 4). Na Slici 3. prikazana je usporedba koncentracija lakozamida između spolova. Središnji pravokutnik na dijagramu (Slika 3) pokazatelj je vrijednosti koje se nalaze između donjeg i gornjeg kvartila (25-75 % percentile) te vertikalna linija u pravokutniku označava medijan koncentracije. Vodoravne linije povezuju najnižu i najvišu vrijednost. Na kutijastom dijagramu raspodjele koncentracije lakozamida za žene, vidljive su 2 ekstremne vrijednosti koje se nalaze izvan samog dijagrama, a nalaze se s gornje strane slikovnog dijagrama i označavaju više koncentracije (vrijednost 75 %-tnog kvartila uvećanog za 1,5 vrijednosti interkvartilne razlike).

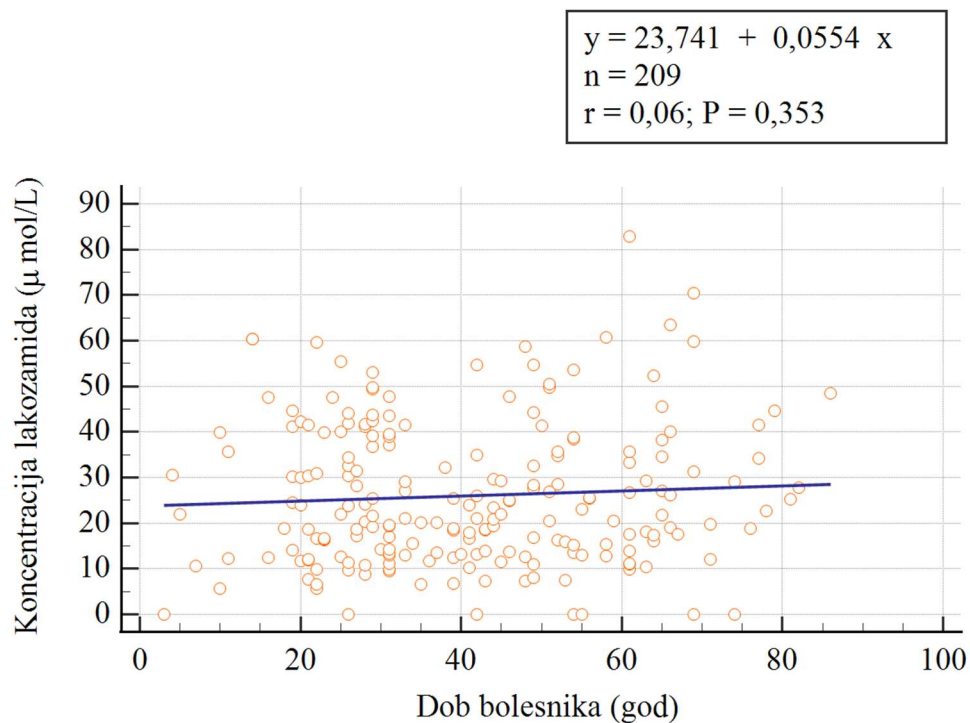


*Slika 3. Kutijasti dijagram usporedbe koncentracija lakozamida za muškarce i žene*

### 4.3. Utjecaj dobi bolesnika na koncentraciju lakozamida

Ispitana je ovisnost koncentracije lakozamida o dobi bolesnika primjenom neparametrijske metode. Spearmanov Rho koeficijent iznosio je 0,04 (95CI -0,09- 0,18), a  $P = 0,5485$  te se može zaključiti da nema povezanosti između koncentracije lakozamida i dobi bolesnika.

Metodom linearne regresije ispitan je utjecaj dobi bolesnika kao nezavisne varijable na koncentraciju lakozamida kao zavisne varijable (Slika 4). Koeficijent determinacije iznosi  $R^2 = 0,0036$  ( $r = 0,06$ ) što znači da se samo 0,36 % odstupanja od pretpostavljenih vrijednosti koncentracija lakozamida može objasniti regresijskim modelom.  $P$  vrijednost iznosi 0,3529 te time analiza nije statistički značajna. Analizom varijanci zavisne varijable dobiven je  $\alpha = 0,8668$  te je vrijednost  $\alpha$  pokazatelj da nema linearne ovisnosti između ispitivanih varijabli.



**Slika 4.** Ovisnost koncentracije lakoamid o dobi bolesnika

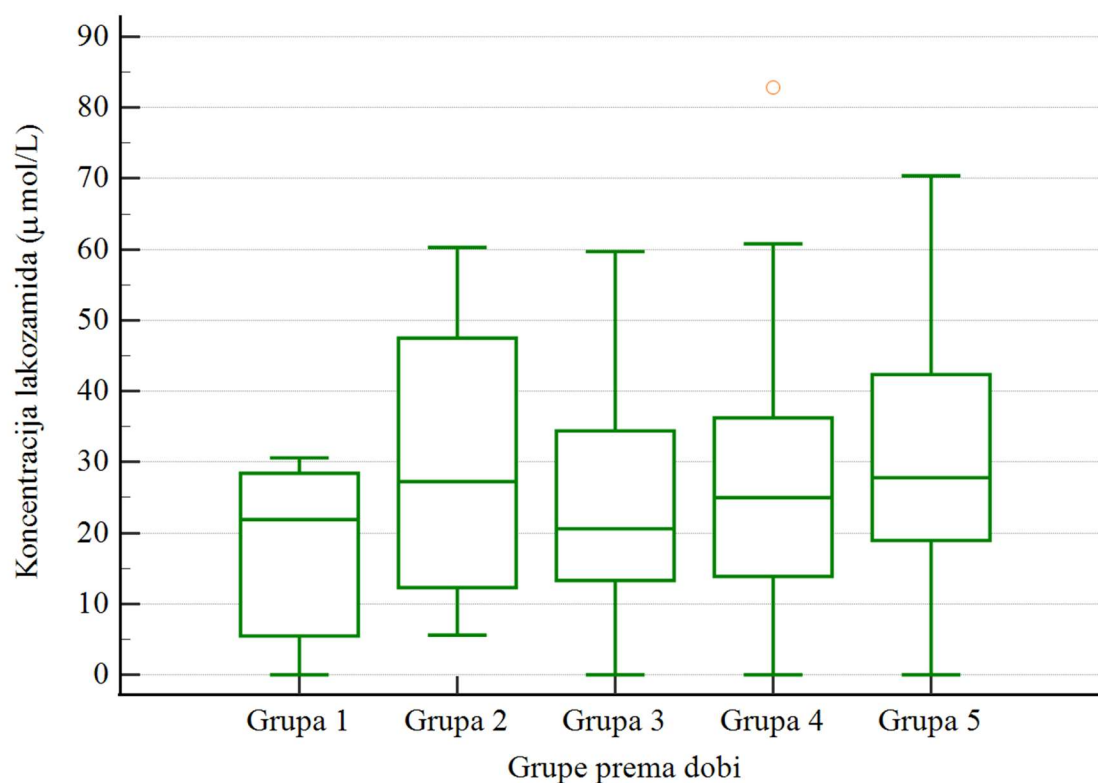
Bolesnici su prema dobi razvrstani u pet skupina. U Tablici 5. prikazane su koncentracije lakoamid u različitim dobnim skupinama.

**Tablica 5.** Koncentracije lakoamid u skupinama bolesnika podijeljenih prema dobi

Dob (god)					
Lakoamid (µmol/L)	Grupa 1 (<7)	Grupa 2 (7-18)	Grupa 3 (19-45)	Grupa 4 (45-65)	Grupa 5 (>65)
N (%)	3 (1)	10 (5)	114 (55)	61 (29)	21 (10)
Medijan	21,9	27,3	20,6	25,0	27,8
Min	0,0	5,6	0,0	0,0	0,0
Maks	30,6	60,3	59,7	82,9	70,4
25-75 percentile	5,5- 28,4	12,3- 47,5	13,3-34,4	13,9- 36,3	19,0- 42,4

Najveći broj bolesnika (71 %) je reproduktivne životne dobi 19-45 godina , a medijan koncentracije lakozamida za tu skupinu iznosi 20,6  $\mu\text{mol/L}$ .

Najviše koncentracije općenito imaju bolesnici stariji od 65 godina (medijan = 27,8  $\mu\text{mol/L}$ ), a najniže bolesnici 19-45 godina (medijan = 20,6  $\mu\text{mol/L}$ ). Najmlađoj skupini pripada samo 3 bolesnika pa tako medijan iznosi 21,9  $\mu\text{mol/L}$ , dok za djecu 7-17 godina iznosi 27,3  $\mu\text{mol/L}$  te za grupu bolesnika 46-65 godina 25,0  $\mu\text{mol/L}$ . Koncentracije lakozamida niže od granice osjetljivosti metode zabilježene su u grupama bolesnika srednje dobi (19-45 i 46-65), mlađih od 7 godina te starijih od 65 godina.



*Slika 5. Kutijasti dijagram koncentracije lakozamida u različitim dobnim skupinama*

#### 4.4. Utjecaj politerapije antiepilepticima na koncentraciju lakozamida

Uz terapiju lakozamidom bolesnici uzimaju dodatnu antiepileptičku terapiju. U Tablici 6. prikazane su koncentracije lakozamida u bolesnika na monoterapiji lakozamidom i u politerapiji s drugim antiepilepticima.

**Tablica 6.** Koncentracije lakozamida u bolesnika na monoterapiji i politerapiji

Lakozamid ( $\mu\text{mol/L}$ )	Monoterapija	Politerapija s AEL
N (%)	37 (18)	172 (82)
Medijan	26,2	21,7
Min	5,6	0,0
Maks	82,9	70,4
25-75 percentile	15,1- 38,9	13,6- 36,2
P	0,4610	

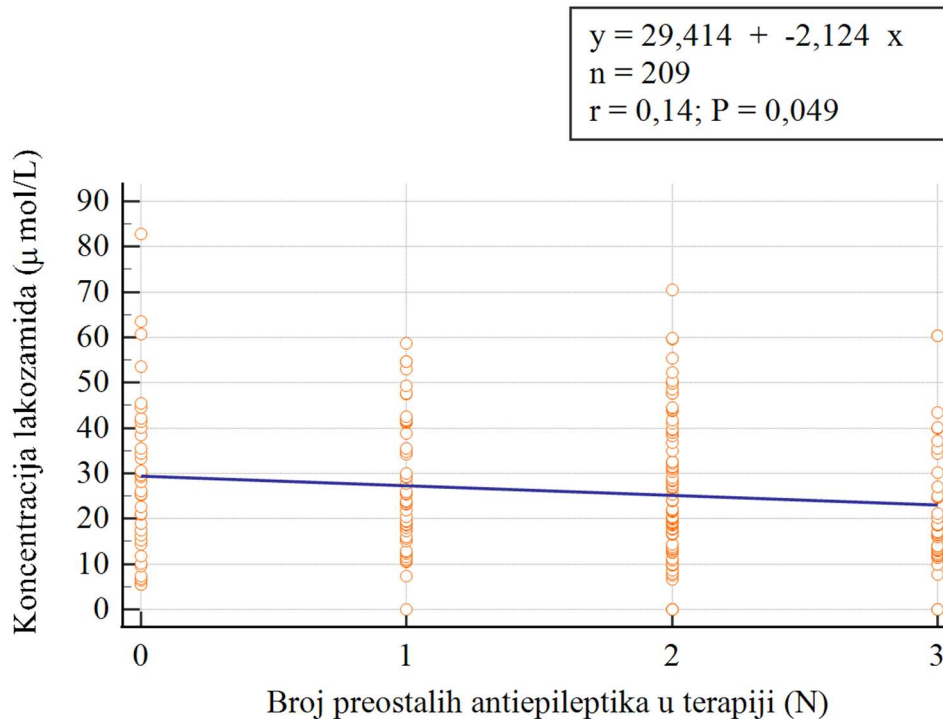
Bolesnici na monoterapiji imaju više koncentracije lakozamida u serumu (medijan = 26,2  $\mu\text{mol/L}$ ) od bolesnika na politerapiji bez obzira na broj dodatnih antiepileptika u terapiji (medijan = 21,7  $\mu\text{mol/L}$ ), ali statističkom analizom je pokazano da nema značajne razlike u koncentracijama lakozamida za bolesnike na monoterapiji i politerapiji s ostalim antiepilepticima,  $P = 0,4610$  ( $Z = 0,737$ ).

Ispitan je korelacijski koeficijent za povezanost varijabli broja antiepileptika u terapiji i koncentracije lakozamida. Vrijednost  $P$  iznosi 0,0561; vrlo je blizu granične vrijednosti pa se dopušta samostalna procjena i može se zaključiti da ima statistički značajne razlike u koncentraciji lakozamida za bolesnike s različitim brojem antiepileptika. Koeficijent  $Rho$  iznosi -0,13 (95 CI - 0,26 - 0,00) te je korelacija neznatna i negativna: s povećanjem brojem antiepileptika pada koncentracija lakozamida.

Metodom regresije dobiven je graf ovisnosti koncentracije lakozamida o broju antiepileptika u terapiji.  $P$  vrijednost iznosi 0,0492 i predstavlja statističku značajnost analize.  $F$  testom zabilježen je  $\alpha = 3,9147$  i označava da ne postoji linearna ovisnost ispitivanih varijabli. Koeficijent



determinacije iznosi  $R^2 = 0,0196$  ( $r = 0,14$ ) što objašnjava da se samo 2 % odstupanja zavisne varijable može objasniti korištenim regresijskim modelom. Na Slici 5. grafički je prikazana međuovisnost varijabli (*vrijednost 3 na x-osi označava 3 i više antiepileptika u terapiji*).



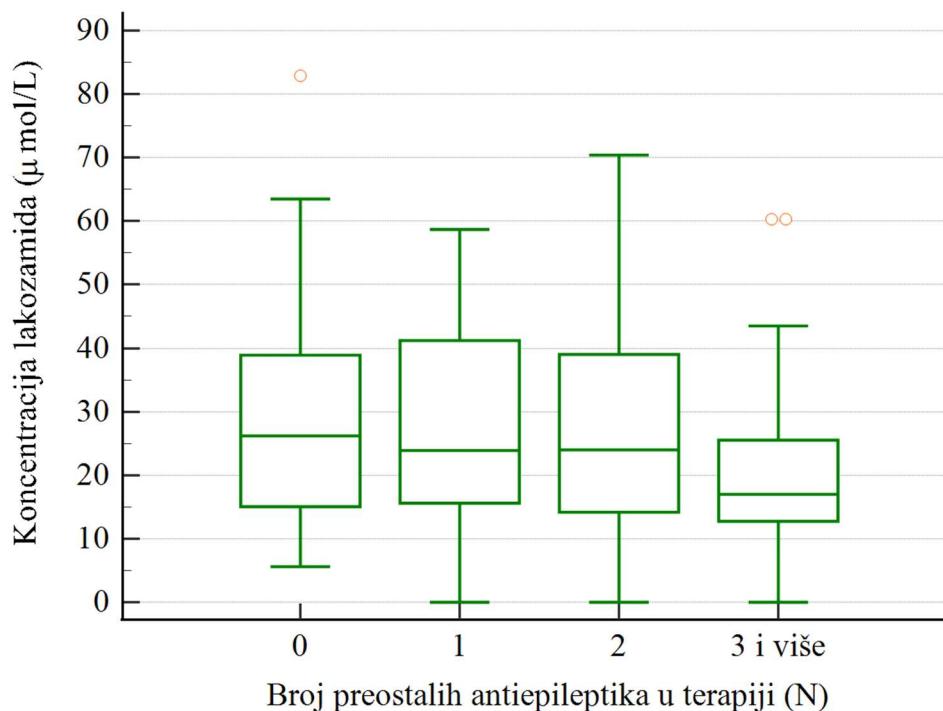
**Slika 6.** Ovisnost koncentracije lakozamida o broju antiepileptika u terapiji

U Tablici 7. prikazani su medijani koncentracija lakozamida za skupine podijeljene prema broju drugih antiepileptika u komedikaciji. Podaci su dobiveni korištenjem Kruskal-Wallis testa kao analize koncentracije lakozamida između nekoliko skupina. Najveći broj bolesnika je na trojnoj terapiji (39 %), uz lakozamid uzima još dva antiepileptika, a zatim slijede bolesnici s dualnom terapijom (24 %), bolesnici s 4 i više antiepileptika u terapiji (19 %) te je samo 18 % bolesnika na monoterapiji lakozamidom.

**Tablica 7.** Koncentracije lakozamida u bolesnika podijeljenih prema broju preostalih antiepileptika u terapiji

Lakozamid ( $\mu\text{mol/L}$ )	Broj AEL uz lakozamid (N)			
	0	1	2	3 i više
N (%)	37 (18)	50 (24)	81 (39)	41 (19)
Medijan	26,2	23,9	24,0	17,0
Min	5,6	0,0	0,0	0,0
Maks	82,9	58,7	70,4	60,3
25-75 percentile	15,1- 38,9	15,6- 41,2	14,2- 39,0	12,8- 25,5
P	0,1184			

Bolesnici na monoterapiji imaju najviše koncentracije lijeka (medijan = 26,2  $\mu\text{mol/L}$ ). Najniže koncentracije lakozamida dobivene su u bolesnika s 3 i više antiepileptika uz lakozamid (medijan = 17,0  $\mu\text{mol/L}$ ). Koncentracije lakozamida niže od granice osjetljivosti metode (<4  $\mu\text{mol/L}$ ) zabilježene su u grupama bolesnika s politerapijom dok je za grupu bolesnika na monoterapiji lakozamida minimalna koncentracija iznosila 5,6  $\mu\text{mol/L}$ . Medijan koncentracija lakozamida za grupu bolesnika na dualnoj terapiji iznosio je 23,9  $\mu\text{mol/L}$ , a za grupu s trojnom terapijom antiepilepticima 24,0  $\mu\text{mol/L}$ . Iako koncentracije lakozamida pokazuju niže vrijednosti u politerapiji, nije dokazana statistički značajna razlika između grupa jer je dobivena P vrijednost P= 0,1184.



*Slika 7. Kutijasti dijagram koncentracije lakozamida za različite grupe bolesnika podijeljene prema broju antiepileptika uz lakozamid*

#### **4.5. Koncentracija lakozamida u politerapiji s antiepilepticima inhibitorima ili induktorima metabolizma**

Ispitanici su podijeljeni u četiri skupine prema politerapiji s drugim antiepilepticima koji su induktori ili inhibitori metabličkih enzima: 1. lakozamid bez induktora/inhibitora, 2. lakozamid + induktor, 3. lakozamid + inhibitor, 4. lakozamid + inhibitor + induktor.

Ispitana je povezanost koncentracije lakozamida u politerapiji s antiepilepticima induktorima/inhibitorima enzima. Dobiven je Spearmanov korelacijski koeficijent Rho -0,15 (95 CI -0,28- -0,01) koji je neznačajan dok je P vrijednost 0,0359 (određena razina značajnosti). Metodom regresije dobiven je koeficijent determinacije  $R^2 = 0,0169$  ( $r = 0,13$ ). Iz metode regresije proizlazi i P vrijednost 0,0588 (vrlo blizu granične vrijednosti 0,05) na temelju koje se zaključuje o statistički

značajnoj metodi.  $\alpha$  vrijednost 3,6110 dobivena je F testom te dokazuje da nema linearne ovisnosti varijabli.

Analizirane su razlike u koncentracijama lakozamida između grupa bolesnika obzirom na politerapiju inhibitora/induktora metabolizma.

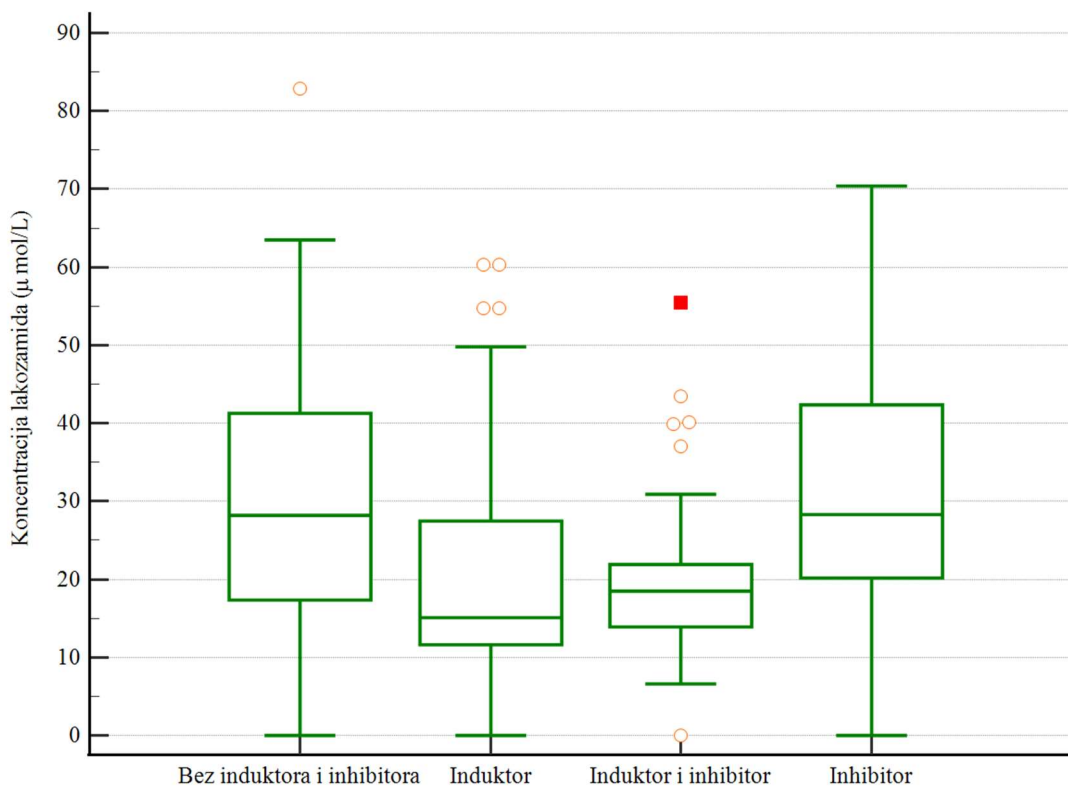
U Tablici 8. prikazana je raspodjela bolesnika i koncentracija lakozamida u bolesnika na politerapiji lakozamida s lijekom koji je induktor ili inhibitor metabolizma lijekova.

**Tablica 8.** Vrijednosti lakozamida u bolesnika prema terapiji induktora/ inhibitora

Lakozamid ( $\mu\text{mol/L}$ )	Bez induktora i inhibitora	+ induktor	+ inhibitor	induktor +inhibitor
N (%)	87 (42)	59 (28)	33 (16)	30 (14)
Medijan	28,2	15,1	28,3	18,5
Min	0,0	0,0	0,0	0,0
Maks	82,9	60,3	70,4	55,4
25-75 percentile	17,4- 41,3	11,6- 27,5	20,2- 42,4	13,9- 21,9
P	0,0002			

Najniži medijan koncentracije lakozamida dobiven je u skupini bolesnika (28 %) koji u terapiji imaju lijek koji je induktor enzima (medijan= 15,1  $\mu\text{mol/L}$ ). Bolesnici koji u terapiji imaju lijek koji je inhibitor enzima (16 % bolesnika) imaju najviše koncentracije lakozamida (medijan = 28,3  $\mu\text{mol/L}$ ). Nema velike razlike u koncentraciji lakozamida između grupe bolesnika s inhibitorom i grupe bez induktora i inhibitora enzima (medijan koncentracija je 28,3 i 28,2  $\mu\text{mol/L}$ ). 14 % bolesnika uz lakozamid u terapiji imaju induktor i inhibitor enzima i imaju medijan koncentracije 18,5  $\mu\text{mol/L}$ . Kako je 37 bolesnika na monoterapiji lakozamida (medijan = 26,2  $\mu\text{mol/L}$ ), a 87 njih u terapiji nema lijek koji je induktor ili inhibitor metabolizma (medijan = 28,2  $\mu\text{mol/L}$ ), proizlazi da 50 bolesnika (24 %) koji su na politerapiji ne uzima antiepileptik koji utječe na metabolizam lakozamida.

Na Slici 8. prikazan je kutijasti dijagram za navedene grupe bolesnika. Kod bolesnika bez induktora i inhibitora enzima u terapiji, s prisutnim induktorom te s prisutnim induktorom i inhibitorom enzima zabilježene su ekstremne vrijednosti, točke izvan dijagrama.



**Slika 8.** Kutijasti dijagram vrijednosti lakozamida u bolesnika koji uzimaju i induktor/ inhibitor

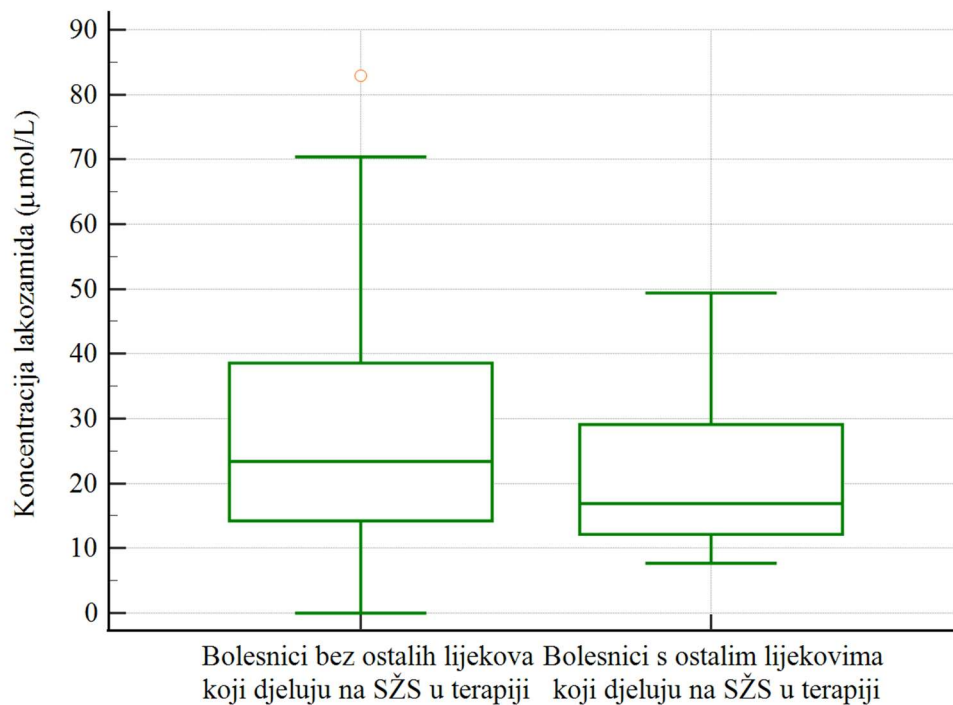
Kruskal-Wallis testom za nezavisne uzorke uspoređene su vrijednosti lakozamida između četiri skupine bolesnika i utvrđena je statistički značajna razlika među skupinama obzirom na terapiju induktora/inhibitora ( $P=0,0002$ ). Post-hoc analiza pokazala je statistički značajne razlike ( $P < 0,05$ ) među grupama. Vrijednosti lakozamida u bolesnika koji u terapiji nemaju induktore/inhibitore (Grupa 1) statistički se značajno razlikuju od vrijednosti lakozamida u bolesnika s induktorom (Grupa 2) te bolesnika koji u terapiji imaju induktor i inhibitor (Grupa 3). Vrijednosti lakozamida

u bolesnika na politerapiji s induktorom (Grupa 2) značajno se razlikuju od vrijednosti u bolesnika bez induktora/inhibitora (Grupa 1), ali i onih s inhibitorom (Grupa 4). Slijedom navedenog, vrijednosti lakozamida u Grupi 3 značajno se razlikuju od vrijednosti u grupama 1 i 4, te na kraju vrijednosti lakozamida grupe 4 značajno se razlikuju od vrijednosti u grupama 2 i 3.

#### **4.6. Utjecaj ostalih lijekova koji djeluju na središnji živčani sustav**

Promjene u mozgu koje se događaju kod epilepsija mogu utjecati na istodobni razvoj drugih poremećaja SŽS-a pa shodno time, bolesnici uz terapiju antiepilepticima uzimaju druge lijekove koji djeluju na SŽS. Tako je uočeno da neki bolesnici uzimaju benzodiazepine, sertralin (antidepresiv) te klozapin (antipsihotik).

U istraživanoj skupini bolesnika uočeno je da 20 bolesnika uzima neki od navedenih lijekova (10 %) pa su analizirane vrijednosti lakozamida u bolesnika s i bez ostalih psihotropnih lijekova u terapiji. Mann-Whitney testom za nezavisne uzorke uspoređena je skupina bolesnika s antipsihoticima/antidepresivima/anksioliticima u terapiji i skupina bez navedenih lijekova u terapiji. Dobivena je vrijednost  $P=0,1144$  ( $Z=1,579$ ) pa se može zaključiti da nema statistički značajne razlike između bolesnika tih dviju skupina iako je medijan koncentracije lakozamida za skupinu bolesnika bez ostalih lijekova s učinkom na SŽS viši ( $23,4 \mu\text{mol/L}$ ) od vrijednosti u skupini bolesnika s ostalim lijekovima ( $16,9 \mu\text{mol/L}$ ). Na Slici 9. grafički je prikazana usporedba dviju skupina.

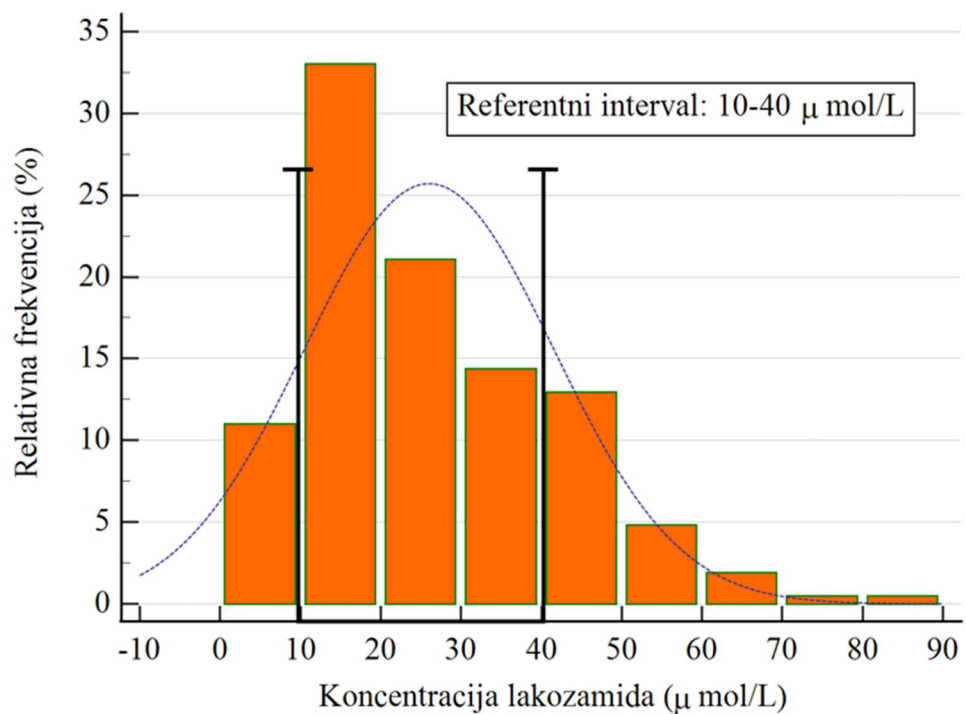


*Slika 9. Raspodjela koncentracija lakozamida za skupine bolesnika bez i s ostalim lijekovima s učinkom na SŽS*

#### **4.7. Analiza koncentracija lakozamida obzirom na referentni interval**

Prema smjernicama ILAE preporučeni referentni/terapijski interval za lakozamid iznosi 10,0-40,0 µmol/L. U analizi koncentracija lakozamida zabilježeno je 7 slučajeva s koncentracijom nižom od vrijednosti donje granice kvantifikacije (LOQ <4,0 µmol/L) koje su u daljnjoj obradi prikazane kao 0,0 µmol/L. Maksimalna zabilježena koncentracija lakozamida je 82,9 µmol/L za osobu ženskog spola na monoterapiji. Histogramski prikaz na Slici 8. prikazuje raspodjelu koncentracija lakozamida prema učestalosti (N=209) neovisno o dobi, spolu i vrsti/broju preostale antiepileptičke terapije. Na prikazu je zabilježen pomak koncentracija prema donjoj granici referentnog raspona koji je preuzet iz literature (10,0-40,0 µmol/L) te je najveća relativna učestalost koncentracija lakozamida unutar referentnog raspona, odnosno 70 % bolesnika uključenih u analizu zadovoljava

preporučene referentne vrijednosti i postiže koncentracije u krvi koje su unutar terapijskog, referentnog intervala.



*Slika 10. Raspodjela i učestalost serumskih koncentracija lakoamidna*



## 5. RASPRAVA

Lakozamid je antiepileptički lijek 3. generacije i propisuje se u liječenju parcijalnih napadaja (Contin i sur., 2013). Pripada skupini modernih antiepileptika pa se ne očekuje djelovanje na farmakokinetiku drugih lijekova (Gjergja Juraški, 2019; Chung, 2010). Rijetko se propisuje kao monoterapija pa je velik postotak bolesnika na politerapiji (Gjergja Juraški, 2019). Bolesnici na politerapiji antiepilepticima zbog interakcija imaju veći rizik toksičnog učinka zbog moguće inhibicije metabolizma ili učinak antiepileptika izostaje zbog indukcije metabolizma.

Za lakozamid je preporučeno terapijsko praćenje (TDM) u svrhu optimalne kontrole bolesti. Terapijsko se praćenje provodi ukoliko postoji jasna korelacija koncentracije lijeka i učinka, odnosno da je dokazano da koncentracija bolje korelira s učinkom od doze lijeka. Time ne postoje jasni parametri za predviđanje doze antiepileptika nego se ona određuje empirijski, individualno na temelju kliničkih pokazatelja/odsustva napadaja.

U provedeno ispitivanje uključeno je 209 bolesnika koji su na terapiji lakozamida. Ispitanici se razlikuju po dobi, koncentraciji lakozamida, spolu te vrsti i broju preostale antiepileptičke terapije. U našem uzorku više je muškaraca (56 %) u odnosu na žene (44 %) što nije nužan pokazatelj da muškarci više oboljevaju od epilepsije ili da je više muškaraca koji su upravo na terapiji lakozamidom nego su u ispitivanje uključeni slučajni uzorci u vremenskom periodu, tj. bolesnici za koje se tijekom dijagnostičke obrade određivala koncentracija lakozamida. Analiza je pokazala da je 18 % bolesnika na monoterapiji lakozamidom dok 82 % uzima u politerapiju drugi antiepileptik. Uzorci ne prate normalnu razdiobu ( $P=0,0001$ ) pa je medijan koncentracije za sve bolesnike 22,0  $\mu\text{mol/L}$  i nalazi se unutar preporučenog referentnog raspona.

Statističkom obradom nije dokazana razlika u koncentracijama lakozamida između bolesnika muškog i ženskog spola, što se može objasniti propisivanjem terapije prema tjelesnoj težini i vrsti epilepsije te zastupljenosti rezistentnih epilepsija u oba spola.

U starijoj populaciji (stariji od 65 godina) očekuje se nešto slabija funkcija bubregom, može se očekivati i slabiji klirens lijeka pa su potrebne različite doze lijeka koje bi dale optimalnu koncentraciju (Johannessen, i Johannessen Landmark, 2008). Za analizu nam nisu bili dostupni podaci o dozama lakozamida te je stoga razmatrana samo korelacija dobi i koncentracije

lakozamida u serumu. Na temelju dobivenog Spearmanovog koeficijenta korelacije Rho 0,04 zmože se zaključiti da je korelacija dobi i koncentracije lijeka neznatna, a regresijskom analizom dobivena je slična vrijednost koja pokazuje da nema značajne linearne ovisnosti koncentracije lakozamida i dobi bolesnika.

Kako se farmakokinetika lijeka mijenja tijekom rasta i razvoja organizma, analizirane su vrijednosti lakozamida među skupinama različite dobi u kojima se mogu očekivati razlike u apsorpciji, metabolizmu i izlučivanju.

Bolesnici su prema dobi podijeljeni u 5 skupina: mlađi od 7 godina, 7-18 godina, 19-45 godina, 46-65 godina te stariji od 65 godina. Medijan koncentracije lakozamida najviši je za populaciju starijih od 65 godina (27,8  $\mu\text{mol/L}$ ) što je sukladno navedenoj literaturi. U starijih su osoba više koncentracije lijekova jer fiziološki dolazi do promjena u izlučivanju zbog slabije funkcije bubrega pa je time smanjen klirens lijekova. Nešto niža vrijednost (27,3  $\mu\text{mol/L}$ ) dobivena je u grupi starije djece i adolescenata (7-18 godina). U ovoj grupi se mogu očekivati niže koncentracije obzirom na razvoj i pojačan hormonski status adolescenata koji utječu na pojačan metabolizam lijekova što naši rezultati nisu pokazali. Najniže koncentracije (20,6  $\mu\text{mol/L}$ ) dobivene su u skupini odraslih u reproduktivnoj dobi (19-45 godina). Skupina obuhvaća više od polovice bolesnika (55 %) te postoji mogućnost većih razlika u koncentracijama među pojedincima, a time i veća odstupanja individualne koncentracije od medijana grupe. Obzirom na veliku skupinu, ali i mlađu srednju dob očekujemo da je najviše ispitanika na politerapiji s više lijekova koji utječu na metabolizam lakozamida. U pedijatrijskoj populaciji dobivene su niže koncentracije lakozamida (21,9  $\mu\text{mol/L}$ ), ali toj skupini pripada samo troje bolesnika od kojih jedan ima koncentraciju nižu od granice osjetljivosti metode. Sve to nam govori da se djeci opreznije propisuju novi lijekovi jer su kliničke studije napravljene na odraslama pa ih je teško ekstrapolirati na nezreli organizam koji je još u razvoju. Za bolesnike starije srednje životne dobi (46-65 godina) dobiven je medijan koncentracija 25,0  $\mu\text{mol/L}$ . Iako se vrijednosti lakozamida neznatno razlikuju među skupinama različite dobi ta razlika nije značajna što ukazuje da lakozamid nije podložan hormonskim promjenama i utjecaju fizioloških promjena koje dolaze sa starenjem organizma.

Prema smjernicama, lakozamid se rijetko propisuje u monoterapiji što je dokazano i u našoj studiji jer je samo 18 % bolesnika na monoterapiji lakozamidom. Bolesnici su podijeljeni u grupe prema

broju antiepileptika koji uzimaju u terapiji i utvrđeno je da najveći broj bolesnika (39 %) uzima trojnu terapiju antiepilepticima, odnosno uz lakozamid uzima još dva antiepileptika. 24 % bolesnika uz lakozamid uzima jedan antiepileptik, a 19 % bolesnika uzima 3 i više antiepileptika. Analizom razlika koncentracija lakozamida između grupe bolesnika na monoterapiji i grupe s politerapijom pokazano je da bolesnici na monoterapiji imaju više koncentracije lakozamida u serumu (26,2  $\mu\text{mol/L}$ ) od bolesnika na politerapiji bez obzira na broj dodatnih antiepileptika u terapiji (21,7  $\mu\text{mol/L}$ ), ali ta razlika nije statistički značajna ( $P = 0,4610$ ;  $Z = 0,737$ ).

Korelacija koncentracije lakozamida i broja antiepileptika u terapiji je neznatna i negativna odnosno povećanjem broja antiepileptika pada koncentracija lakozamida. Porastom broja antiepileptika u istovremenoj primjeni povećava se i mogućnost interakcija. Povećanjem broja antiepileptika raste i mogućnost da se u terapiji nađe induktor enzima koji će djelovanjem na enzime u metabolizmu lakozamida ubrzati izlučivanje te smanjiti koncentraciju ispitivanog lijeka. Treba svakako napomenuti da porastom broja antiepileptika pada suradljivost bolesnika što također može utjecati na koncentracije u krvi.

Budući da postoji mogućnost da se s povećanjem broja antiepileptika u terapiji nađe induktor enzima, analiziran je utjecaj prisutnosti induktora enzima na koncentraciju lakozamida. U politerapiji je moguće istovremeno uzimati i inhibitor enzima pa je ispitan utjecaj inhibitora kao i politerapija induktora i inhibitora enzima. Bolesnici koji su uključeni u analizu uzimali su neki od još 13 antiepileptika: fenitoin, fenobarbiton, lamotrigin, levetiracetam, gabapentin, pregabalin, etosuksimid, topiramet, vigabatrin, karbamazepin, okskarbamazepin, valproat te zonisamid. Kao induktori enzima potporodica CYP3A i CYP2C istaknuti su fenitoin, fenobarbiton te karbamazepin kao jaki induktori i okskarbamazepin kao slabiji induktor enzima (Bašić i sur., 2019). Od inhibitora enzima uključeni su valproat i topiramet ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Ranije spomenuto, 82 % bolesnika je na politerapiji odnosno uz lakozamid koristi dodatne antiepileptike, a 34 % njih u terapiji ima prisutan induktor enzima. Medijan koncentracije lakozamida za tu skupinu bolesnika očekivano je najniži te iznosi 15,1  $\mu\text{mol/L}$ . Bolesnici u terapiji mogu imati i induktor i inhibitor enzima te je 14 % bolesnika na takvoj terapiji. Za tu grupu bolesnika medijan iznosi 18,5  $\mu\text{mol/L}$  te su to uglavnom bolesnici s više antiepileptika u terapiji kojima samo kombinacija lijekova daje optimalan ishod. Ukupno 87 bolesnika (42 %) u terapiji nema lijek koji utječe na metaboličke enzime, a od njih je

37 bolesnika na monoterapiji lakozamida i 50 bolesnika koji u politerapiji nemaju antiepileptik koji utječe na metabolizam. Analiza razlika između skupina koje u terapiji imaju induktor ili/i inhibitor pokazala je statistički značajnu razliku ( $P= 0,0002$ ). Naši rezultati ukazuju na značajan utjecaj politerapije na koncentracije antiepileptika u krvi, a time i na liječenje jer klinički ishod korelira s koncentracijom antiepileptika u krvi ako se ne radi o rezistentnoj epilepsiji. Svaki bolesnik ima različite koncentracije na kojima se postiže odgovor na terapiju pa je važno prilagoditi doziranje lijeka ako se uzima u kombinaciji s lijekom koji utječe na metabolizam. Dodatnim analizama između grupa (Post-hoc) utvrđene su značajne razlike između pojedinih grupa. Niže koncentracije lakozamida su u bolesnika koji u terapiji imaju induktor sam ili u kombinaciji s inhibitorom, dok bolesnici koji u terapiji imaju samo inhibitor imaju nešto više koncentracije od onih bez inhibitora, ali ta razlika nije statistički značajna. Naši rezultati ukazuju da na koncentracije lakozamida imaju veći utjecaj induktori u odnosu na inhibitore pa je u politerapiji sigurno potrebno korigirati dozu lakozamida jer to može značajno utjecati na ishod liječenja.

Bolesnici s epilepsijom često u terapiji imaju lijekove koji na drugi način djeluju na SŽS s obzirom da epilepsiju prate i ostali poremećaji središnjeg živčanog sustava kao što su bipolarni poremećaj, anksiozno-depresivni poremećaj i sl. (Johannessen i Johannesen Landmark, 2008). Analizirane su koncentracije lakozamida kod bolesnika koji u terapiji uzimaju antipsihotike, anksiolitike te antidepressive. 20 (10 %) bolesnika u studiji uzima sertralin, kvetiapin te benzodiazepine. Pokazano je da bolesnici s takvom terapijom postižu niže koncentracije lakozamida ( $16,9 \mu\text{mol/L}$ ) od grupe bolesnika koja ne uzima takve lijekove ( $23,4 \mu\text{mol/L}$ ). Za bolesnike s ostalim lijekovima koji djeluju na SŽS u politerapiji može se uočiti da snižavaju koncentracije lakozamida, s napomenom da se radi o maloj grupi bolesnika u odnosu na ukupan broj uključenih (10 %). Osim toga, potrebno je u analizu uključiti sve lijekove u terapiji zbog mogućih interakcija i dodatnih utjecaja na koncentracije lakozamida.

Najmanja postignuta koncentracija lakozamida uočena je u 7 slučajeva te je bila niža od granice osjetljivosti ispitivane metode ( $< 4,0 \mu\text{mol/L}$ ). Točna koncentracija lijeka ne može se odrediti te se u ovim slučajevima dovodi u upit suradljivost bolesnika. Maksimalna postignuta koncentracija lakozamida je  $82,9 \mu\text{mol/L}$  za 61-godišnju bolesnicu s monoterapijom. Može se pretpostaviti da je bolesnici određena previsoka doza lakozamida ili bolesnica ne razumije upute primjenjivanja

lijeka: primjenjuje lijek učestalije nego je potrebno. Također je moguće da je spomenuta koncentracija učinkovita u vidu odsustva napadaja no moguće su neželjene reakcije. Iako je vrijednost izvan preporučenog terapijskog raspona, potreban je individualan pristup jer je lakozamid lijek novije generacije i terapijski rasponi nisu strogo definirani što znači da neki bolesnici nemaju štetan učinak na koncentracijama višim od preporučenih.

Preporučeni referentni interval koncentracija lakozamida iznosi 10,0-40,0  $\mu\text{mol/L}$  i 70 % bolesnika ima vrijednosti unutar referentnog raspona. Iz histogramskog prikaza može se iščitati da najveći broj bolesnika postiže koncentracije u rasponu 10,0-20,0  $\mu\text{mol/L}$ , što je sigurno posljedica politerapije jer se kod takvih bolesnika obično propisuju niže doze više različitih lijekova kako bi u konačnici dobili zadovoljavajući ukupni učinak i kontrolu bolesti.

Provedeno istraživanje ima i određena ograničenja:

U analizu su uključeni bolesnici svih dobnih skupina, no sve dobne skupine nemaju jednak broj bolesnika. Tako je uključeno samo troje bolesnika pedijatrijske populacije i teško je zaključiti o obrascu klirensa lijeka za grupu. Za navedenu grupu ne može se ni utvrditi kako dob korelira s koncentracijom lijeka kao ni zaključiti o utjecaju broja antiepileptika na koncentraciju lakozamida jer je uzorak premali.

Kao inhibitori enzima uključeni su valproat i topiramet. Iako je topiramet razmatran kao inhibitor CYP2C19 (prema Sažetku opisa svojstava lijeka s Baze lijekova), prema nekim izvorima (Bašić i sur., 2019) djeluje i kao slabi induktor enzima CYP3A4, i to u dozama većim od 200 mg/dan. Isto tako, okskarbamazepin djeluje i kao slabi inhibitor enzima CYP2C19 (prema Bašić i sur., 2019), a u analizi je razmatrano samo njegovo inducirajuće djelovanje.

Nadalje, 7 slučajeva je bilježilo koncentraciju manju od granice osjetljivosti metode te je najveća mogućnost da su takvi bolesnici nesuradljivi i ne uzimaju lijek kako je propisano. Kako bi istraživanje bilo vjerodostojnije, trebali bi se u ispitivanje uključiti hospitalizirani bolesnici kako bi se osiguralo da redovno primaju propisanu terapiju u propisanom vremenskom razmaku te da su koncentracije lakozamida koje su tako utvrđene uistinu proizvod propisane terapije.

## 6. ZAKLJUČAK

Analizom koncentracija lakozamida može se zaključiti da:

- Nema statistički značajne razlike u koncentracijama lakozamida između bolesnika različitog spola
- Ne postoji linearna korelacija između dobi bolesnika i koncentracije lakozamida
- Ne postoji linearna korelacija između broja i vrste ostale antiepileptičke terapije i koncentracije lakozamida
- Koncentracije lakozamida značajno se razlikuju ovisno o politerapiji s induktorima/ inhibitorima metaboličkih enzima i značajno su niže ako je u politerapiji induktor
- 10 % ispitanih bolesnika uz antiepileptik uzima i antidepresiv/ antipsihotik/ anksiolitik za koje nije dokazan utjecaj na koncentracije lakozamida.
- Analiza koncentracija lakozamida u odnosu na preporučeni referentni interval pokazala je da 70 % bolesnika postiže željene koncentracije.

Iz navedenih rezultata utvrđuje se da nema statistički značajnih razlika između koncentracija lakozamida za bolesnike muškog i ženskog spola. Utvrđeno je i da životna dob bolesnika ne utječe na koncentraciju. Neželjene pojave kao i loš odgovor bolesnika na terapiju mogu biti rezultat interakcija antiepileptika uključenih u terapiju. Antiepileptici su lijekovi koji najviše stupaju u interakcije te se najveća pozornost u titriranju terapije posvećuje toj činjenici.

Doza lijeka određuje se empirijski za svakog bolesnika. 70 % bolesnika uključenih u istraživanje postiže pretpostavljene koncentracije u intervalu 10,0-40,0  $\mu\text{mol/L}$ . Doza koja je učinkovita je doza koju karakterizira odsustvo napadaja te minimalne neželjene pojave. Kako je doza individualna za svakog bolesnika, potrebno je bolesniku osigurati terapijsko praćenje za postizanje optimalnih ishoda.

## 7. LITERATURA

Hilgers A, Schaefer M. Systematic adverse drug reaction monitoring of patients under newer antiepileptic drugs using routine clinical data of inpatients. *Drugs Real World Outcomes*, 2016,3(2),209-221

Jacob S, Nair AB. An updated overview on therapeutic drug monitoring of recent antiepileptic drugs. *Drugs R D*, 2016,16(4),303-316

Svendsen T, Brodtkorb E, Baftiu A, Burns ML, Johannessen SI, Johannessen Landmark C. Therapeutic drug monitoring of lacosamide in Norway: focus on pharmacokinetic variability, efficacy and tolerability. *Neurochemical Research*, 2017,42,2077–2083

Petelin Gadže Ž. Klasifikacija epilepsije. *Medicus*, 2019, 28, 7-12

Bašić S, Marković I, Sporiš D, Šušak- Sporiš I, Čolak Romić Z, Županić S. Antiepileptici i njihove interakcije. *Medicus*, 2019, 28, 13-22

Hećimović H, Bošnjak J, Miškov S, Čović-Negovetić R, Demarin V. Emergency EEG and diagnostic yield. *Acta clinica Croatica*, 2009, 48, 283-285

Contin M, Albani F, Riva R, Candela C, Mohamed S, Baruzzi A. Lacosamide therapeutic monitoring in patients with epilepsy: effect of concomitant antiepileptic drugs. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2013, 35, 849-852

Johannessen SI, Johannessen Landmark C. Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2008, 8, 929-939

Bašić S, Petelin Gadže Ž, Prpić I, Poljaković Z, Malenica M, Sporiš D, Jurčić S, Gjergja Juraški R, Nanković S, Sabol Ž, Meštrović M, Šulentić V, Šarić Sučić J, Marković I, Šušak Sporiš I, Đuranović V, Jurin M, Barišić N, Zavoreo I, Čolak Romić Z, Kovač Šižgorić M, Mrđen A, Shihabi Aleksić A, Čengić Lj, Bitunjac M, Čandrlić M, Fajdetić D, Sruk A, Marčec R, Kostanjevec R, Vuković B, Cesarik M, Kerek V, Lojen G, Šapina L, Cindrić I, Smoljanac D, Papić S, Gržinčić T, Hlavati M, Penavin Kolarić D, Pejnović S, Novak N, Grbin M, Ivkić G. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje epilepsije, 2020

Gjergja-Juraški R, Barišić N, Kovač-Šižgorić M, Prpić I. Smjernice za farmakoterapiju epilepsija u djece i adolescenata Hrvatskog društva za dječju neurologiju HLZ-a. *Liječnički Vjesnik*, 2019, 141, 181-195

Mudrovčić M, Toljan K, Popović J, Njirić N, Stručić M, Horvat Velić E, Đerke F. Epilepsija, 2016, Gyrus ([http://gyrus.hiim.hr/images/gyrus10/Gyrus10\\_web%20verzija\\_Part1.pdf](http://gyrus.hiim.hr/images/gyrus10/Gyrus10_web%20verzija_Part1.pdf)), pristupljeno 4.6.2020.

Hajnshek S, Kovačević I, Petelin Ž. Epilepsija- terapijske smjernice. *Neurologia croatica*, 2010, 59(1-2), 35-62

Cook AM, Bensalem-Owen MK. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Clinical practice*, 2011, 8 (3), 307- 313

Davies JA. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Seizure*, 1995, 4, 267-272

Smjernice u klasifikaciji i dijagnostici epilepsija, 2019, <https://neuro-hr.org/Content/Documents/klasifikacija-epilepsija.pdf>, pristupljeno 17.5.2020.

Smjernice za farmakološko liječenje epilepsije, 2019, <https://neuro-hr.org/Content/Documents/klasifikacija-epilepsija.pdf>, pristupljeno 17.5.2020.

Osmanović Barilar J. Antiepileptici za studente medicine. *Gyrus Journal*, 2014, 2, 99- 103

Hajnshek S, Petelin Gadže Ž. Epilepsija- najnovije mogućnosti medikamentne terapije. *Medix*, 2014, 111, 138-148

Svensden T, Brodtkorb E, Baftiu A, Lossius MI, Nakken KO, Johannessen SI, Johannessen Landmark, C. Clinical experience combined with therapeutic drug monitoring of lacosamide. *Acta Neurologica Scandinavica*, 141, 279-286

Brandt C, Bien CG, Helmer R, May TW, Assessment of the correlations of lacosamide concentrations in saliva and serum in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2018, 59(4), 34-39.

MedCalc software manual, 2017, <https://www.pdfdrive.com/pdf-manual-medcalc-medcalc-statistical-software-e3538736.html>, pristupljeno 15.12.2020.



Chromsystems. Gräfelting, 2010.

Sažetak opisa svojstava lijeka Topamax filmom obložene tablete, [https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Topamax-filmom-oblozene-tablete-SPC\\_2.pdf](https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Topamax-filmom-oblozene-tablete-SPC_2.pdf), pristupljeno 18.12. 2020.

Sažetak opisa svojstava lijeka Tiramat filmom obložene tablete, [https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC\\_UP-I-530-09-17-02-117-119-14468.pdf](https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-17-02-117-119-14468.pdf), pristupljeno 18.12. 2020.

Sažetak opisa svojstava lijeka Epiramat filmom obložene tablete, [https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Epiramat-SPC\\_2.pdf](https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Epiramat-SPC_2.pdf), pristupljeno 18.12.2020.

Sažetak opisa svojstava lijeka Lakozamid Pliva, [https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Lakozamid-Pliva-SPC\\_1.pdf](https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Lakozamid-Pliva-SPC_1.pdf), pristupljeno 25.4.2020.

Beghi A, Giussani G. Aging and the epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*, 2018, 51, 216-223

Faulkner HJ, Arima H, Mohamed A. The utility of prolonged outpatient ambulatory EEG. *Seizure*, 2012, 21(7), 491-495.

Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E, Tomson T. Terapijske smjernice ILAE: Analiza temeljena na dokazima učinkovitosti antiepileptičke terapije te učinkovitosti i djelotvornosti inicijalne monoterapije za epileptičke napadaje i epileptičke sindrome. *Epilepsia*, 2006, 47(7), 1094-120.

Landmark CJ, Johannessen SI, Tomson T. Dosing strategies for antiepileptic drugs: from a standard dose for all to individualised treatment by implementation of therapeutic drug monitoring. *Epileptic Disorders*, 2016, 18(4):367-383.

Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2008, 49(7):1239-1276.

## 8. SAŽETAK

Lakozamid je moderni antiepileptik koji se koristi kao monoterapija ili dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja s ili bez sekundarne generalizacije u odraslih, adolescenata ili djece od navršениh 4 godina života. Prema ILAE, koncentracije koje postižu optimalnu kontrolu bolesti za najveći broj bolesnika nalaze se u intervalu 10,0-40,0  $\mu\text{mol/L}$ . Cilj rada bio je mjeriti i procijeniti koncentracije lakozamida u uzorcima seruma bolesnika na terapiji antiepilepticima. Koncentracija lakozamida u stanju dinamičke ravnoteže određivana je na HPLC Prominence Shimadzu uređaju uporabom internog standarda. Izmjerene koncentracije analizirane su prema spolu i dobi te je dobiveno da spol i dob ne utječu na koncentraciju lakozamida, tj. da se koncentracije lakozamida ne razlikuju statistički značajno između grupa suprotnog spola i grupa podijeljenih prema dobi: pedijatrijska populacija (mlađi < 7 godina), 7-18, 19-45, 46-65 godina i gerijatrijska populacija (stariji > 65 godina). Bolesnici su svrstani i u grupe prema broju dodatnih antiepileptika u terapiji te prisustvu induktora i inhibitora enzima u politerapiji i analiza je pokazala da se koncentracije lakozamida značajno razlikuju u bolesnika na politerapiji s induktorom/inhibitorom metabolizma. Koncentracije lakozamida u politerapiji s induktorom metaboličkih enzima značajno su niže u odnosu na vrijednosti bez induktora/inhibitora. 10 % ispitanih bolesnika, uz antiepileptik uzima i antidepresiv/ antipsihotik/ anksiolitik za koje nije dokazan utjecaj na koncentracije lakozamida. Analiza koncentracija lakozamida u odnosu na preporučeni referentni interval pokazala je da 70 % bolesnika postiže željene koncentracije.

Naši rezultati su pokazali da spol i dob nemaju utjecaj na koncentraciju lakozamida, ali vrsta ostale antiepileptičke terapije (induktori/inhibitori) značajno utječe jer dovodi do promjena u farmakokinetici lakozamida pa je ukazana potreba za individualizacijom terapije, odnosno terapijskim praćenjem lakozamida. Doza lakozamida određuje se za svakog bolesnika prema dobi, BMI i funkciji bubrega, ali određivanje koncentracije lijeka koja omogućuje optimalnu kontrolu terapije i minimalne neželjene pojave može značajno doprinijeti liječenju pogotovo u politerapiji s lijekovima koji utječu na metabolizam.

## SUMMARY

Lacosamide is a modern antiepileptic drug used as monotherapy or adjunctive therapy in the treatment of partial seizures with or without secondary generalization in adults, adolescents, or children from 4 years of age. According to ILAE, the concentrations that achieve optimal disease control for most patients are in the range of 10.0-40.0  $\mu\text{mol} / \text{L}$ . The aim of this study was to measure and evaluate lacosamide concentrations in serum samples of patients on antiepileptic therapy. Steady-state lacosamide concentration was determined on an HPLC Prominence Shimadzu device using an internal standard. Measured concentrations were analyzed by sex and age and it was found that gender and age did not affect lacosamide concentrations, ie that lacosamide concentrations did not differ statistically significantly between groups of the opposite sex and groups divided by age: pediatric population (younger <7 years), 7-18, 19-45, 46-65 years and geriatric population (older > 65 years). Patients were also classified into groups according to the number of additional antiepileptics in therapy and the presence of inducers and enzyme inhibitors in polytherapy and the analysis showed that lacosamide concentrations differ significantly in patients on polytherapy with an inducer / inhibitor of metabolism. Concentrations of lacosamide in polytherapy with an inducer of metabolic enzymes are significantly lower compared to values without inducer / inhibitor. 10% of the examined patients, in addition to the antiepileptic drug, also take an antidepressant / antipsychotic / anxiolytic for which no effect on lacosamide concentrations has been proven. Analysis of lacosamide concentrations relative to the recommended reference interval showed that 70% of patients achieved the desired concentrations.

Our results showed that gender and age do not affect the concentration of lacosamide, but the type of other antiepileptic therapy (inducers / inhibitors) has a significant effect because it leads to changes in the pharmacokinetics of lacosamide, so there is a need for individualization of therapy and therapeutic monitoring of lacosamide. The dose of lacosamide is determined for each patient according to age, BMI and renal function, but determining the concentration of the drug that allows optimal control of therapy and minimal side effects can significantly contribute to treatment especially in polytherapy with drugs that affect metabolism.

## 9. PRILOZI

### 9.1. Popis kratica

AEL	antiepileptik ( <i>engl. antiepileptic</i> )
AMPA	glutamatni receptor ( $\alpha$ -amino-3-hidroksil-5-metil-4-izoksazol-propionat)
AV	atrio-ventrikularni
CI	interval pouzdanosti ( <i>engl. confidence interval</i> )
C <sub>max</sub>	vršna koncentracija
CNS	središnji živčani sustav ( <i>engl. central nervous system</i> )
CT	kompjuterizirana tomografija ( <i>engl. computerized tomography</i> )
CYP	citokrom ( <i>engl. cytochrome</i> )
DRESS	reakcija na lijek uz eozinofiliju i sustavne simptome ( <i>engl. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i> )
DSUX	N-desmetilmesuksimid ( <i>engl. N-Desmethylnesuximid</i> )
EEG	elektroencefalografija
EKG	elektrokardiogram
EMA	European Medicines Agency
ESLIC	eslikarbazepin ( <i>engl. eslicarbazepine</i> )
FDA	Food and Drug Administration
FELBA	felbamat ( <i>engl. felbamate</i> )
GABA	gama-aminomaslačna kiselina ( <i>engl. gamma aminobutyric acid</i> )
GABA <sub>A</sub>	receptor gama-aminomaslačne kiseline tip A ( <i>engl. gamma-aminobutyric acid type A receptor</i> )

HPLC     tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (*engl. high performance liquid chromatography*)

ILAE     Međunarodna liga protiv epilepsije (*engl. International League Against Epilepsy*)

INR     protrombinsko vrijeme (*engl. international normalized ratio*)

IS       unutarnji standard (*engl. intern standard*)

LAKOZ   lakozamid (*engl. lacosamide*)

MR       magnetska rezonancija

NMDA    glutamatni receptor (N-metil-D-aspartat)

OCP     Office of clinical pharmacology- FDA

PDA     fotodiodni detektor (*engl. photodiode array detector*)

RUFIN   rufinamid (*engl. rufinamide*)

SPECT   kompjuterizirana tomografija emisijom jednog fotona (*engl. single-photon emission computed tomography*)

SV2A    sinaptički vezikularni protein 2A (*engl. synaptic vesicle protein 2A*)

SŽS     središnji živčani sustav (*engl. central nervous system*)

TDM     terapijsko praćenje koncentracije lijeka (*engl. therapeutic drug monitoring*)

UGT     uridin-difosfat -glukuroniltransferaza (*engl. uridine- 5'-diphospho-glucuronosyltransferase*)

UV      ultraljubičasti dio spektra (*engl. ultraviolet*)

## **9.2. Popis slika i tablica**

### **9.2.1. Popis slika**

Slika 1. Struktura lakozamida (preuzeto s <https://drugs.ncats.io> )

Slika 2. Kromatogram uzorka komercijalne kontrole s unutarnjim standardom (IS) (HPLC Prominence Shimadzu i PDA detektor SPD-M20A)

Slika 3. Kutijasti dijagram usporedbe koncentracija lakozamida za muškarce i žene

Slika 4. Ovisnost koncentracije lakozamida o dobi bolesnika

Slika 5. Kutijasti dijagram koncentracije lakozamida u različitim dobnim skupinama

Slika 6. Ovisnost koncentracije lakozamida o broju antiepileptika u terapiji

Slika 7. Kutijasti dijagram koncentracije lakozamida za različite grupe bolesnika podijeljene prema broju antiepileptika uz lakozamid

Slika 8. Kutijasti dijagram za grupe bolesnika koji uz lakozamid uzimaju induktor ili inhibitor metabolizma

Slika 9. Raspodjela koncentracija lakozamida za skupine bolesnika bez i s ostalim lijekovima s učinkom na SŽS

Slika 10. Učestalost serumskih koncentracija lakozamida

### **9.2.2. Popis tablica**

Tablica 1. Doziranje lakozamida (prema <https://www.fda.gov/media/112253/download> )

Tablica 2. Koncentracije lakozamida u komercijalnom kontrolnom uzorku

Tablica 3. Deskriptivni podaci o bolesnicima

Tablica 4. Koncentracije lakozamida u ispitanika podijeljenih prema spolu

Tablica 5. Koncentracije lakozamida u skupinama bolesnika podijeljenih prema dobi

Tablica 6. Koncentracije lakozamida u bolesnika na monoterapiji i politerapiji

Tablica 7. Koncentracije lakozamida u bolesnika podijeljenih prema broju preostalih antiepileptika u terapiji

Tablica 8. Raspodjela bolesnika prema prisutnosti induktora ili inhibitora enzima u terapiji

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Toksikologija  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## TERAPIJSKO PRAĆENJE LAKOZAMIDA

**Snježana Košić**

### SAŽETAK

Lakozamid je moderni antiepileptik koji se koristi kao monoterapija ili dodatna terapija u liječenju parcijalnih napadaja s ili bez sekundarne generalizacije u odraslih, adolescenata ili djece od navršениh 4 godina života. Prema ILAE, koncentracije koje postižu optimalnu kontrolu bolesti za najveći broj bolesnika nalaze se u intervalu 10,0-40,0  $\mu\text{mol/L}$ . Cilj rada bio je mjeriti i procijeniti koncentracije lakozamida u uzorcima seruma bolesnika na terapiji antiepilepticima. Koncentracija lakozamida u stanju dinamičke ravnoteže određivana je na HPLC Prominence Shimadzu uređaju uporabom internog standarda. Izmjerene koncentracije analizirane su prema spolu i dobi te je dobiveno da spol i dob ne utječu na koncentraciju lakozamida, tj. da se koncentracije lakozamida ne razlikuju statistički značajno između grupa suprotnog spola i grupa podijeljenih prema dobi: pedijatrijska populacija (mlađi < 7 godina), 7-18, 19-45, 46-65 godina i gerijatrijska populacija (stariji > 65 godina). Bolesnici su svrstani i u grupe prema broju dodatnih antiepileptika u terapiji te prisustvu induktora i inhibitora enzima u politerapiji i analiza je pokazala da se koncentracije lakozamida značajno razlikuju u bolesnika na politerapiji s induktorom/inhibitorom metabolizma. Koncentracije lakozamida u politerapiji s induktorom metaboličkih enzima značajno su niže u odnosu na vrijednosti bez induktora/inhibitora. 10 % ispitanih bolesnika, uz antiepileptik uzima i antidepresiv/ antipsihotik/ anksiolitik za koje nije dokazan utjecaj na koncentracije lakozamida. Analiza koncentracija lakozamida u odnosu na preporučeni referentni interval pokazala je da 70 % bolesnika postiže željene koncentracije.

Naši rezultati su pokazali da spol i dob nemaju utjecaj na koncentraciju lakozamida, ali vrsta ostale antiepileptičke terapije (induktori/inhibitori) značajno utječe jer dovodi do promjena u farmakokinetici lakozamida pa je ukazana potreba za individualizacijom terapije, odnosno terapijskim praćenjem lakozamida. Doza lakozamida određuje se za svakog bolesnika prema dobi, BMI i funkciji bubrega, ali određivanje koncentracije lijeka koja omogućuje optimalnu kontrolu terapije i minimalne neželjene pojave može značajno doprinijeti liječenju pogotovo u politerapiji s lijekovima koji utječu na metabolizam.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 57 stranica, 10 grafičkih prikaza, 8 tablica i 31 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Epilepsija, Antiepileptici, Lakozamid, Terapijsko praćenje, Interakcije

Mentor: **Dr. sc. Mila Lovrić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Mila Lovrić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: ožujak 2021.



## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Toxicology  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

# THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF LACOSAMIDE

**Snježana Košić**

## SUMMARY

Lacosamide is a modern antiepileptic drug used as monotherapy or adjunctive therapy in the treatment of partial seizures with or without secondary generalization in adults, adolescents, or children from 4 years of age. According to ILAE, the concentrations that achieve optimal disease control for most patients are in the range of 10.0-40.0  $\mu\text{mol} / \text{L}$ . The aim of this study was to measure and evaluate lacosamide concentrations in serum samples of patients on antiepileptic therapy. Steady-state lacosamide concentration was determined on an HPLC Prominence Shimadzu device using an internal standard. Measured concentrations were analyzed by sex and age and it was found that gender and age did not affect lacosamide concentrations, ie that lacosamide concentrations did not differ statistically significantly between groups of the opposite sex and groups divided by age: pediatric population (younger <7 years), 7-18, 19-45, 46-65 years and geriatric population (older > 65 years). Patients were also classified into groups according to the number of additional antiepileptics in therapy and the presence of inducers and enzyme inhibitors in polytherapy and the analysis showed that lacosamide concentrations differ significantly in patients on polytherapy with an inducer / inhibitor of metabolism. Concentrations of lacosamide in polytherapy with an inducer of metabolic enzymes are significantly lower compared to values without inducer / inhibitor. 10% of the examined patients, in addition to the antiepileptic drug, also take an antidepressant / antipsychotic / anxiolytic for which no effect on lacosamide concentrations has been proven. Analysis of lacosamide concentrations relative to the recommended reference interval showed that 70% of patients achieved the desired concentrations.

Our results showed that gender and age do not affect the concentration of lacosamide, but the type of other antiepileptic therapy (inducers / inhibitors) has a significant effect because it leads to changes in the pharmacokinetics of lacosamide, so there is a need for individualization of therapy and therapeutic monitoring of lacosamide. The dose of lacosamide is determined for each patient according to age, BMI and renal function, but determining the concentration of the drug that allows optimal control of therapy and minimal side effects can significantly contribute to treatment especially in polytherapy with drugs that affect metabolism.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 57 pages, 10 figures, 8 tables and 31 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Epilepsy, Antiepileptic drugs, Lacosamide, Therapeutic drug monitoring, Interactions

Mentor: **Mila Lovrić, Ph.D.** /Assistant Professor University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Mila Lovrić, Ph.D.** /Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** / Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** /Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: March 2021.