



УНИВЕРЗИТЕТ ОДБРАНЕ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
ВОЈНОМЕДИЦИНСКЕ АКАДЕМИЈЕ

Милијана Миљковић

МОДЕЛ-НЕЗАВИСНА И МОДЕЛ-ЗАВИСНА АНАЛИЗА
УТИЦАЈА ИЗАБРАНИХ ФАКТОРА НА
ФАРМАКОКИНЕТИКУ ИТРАКОНАЗОЛА

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Београд, 2025. године



UNIVERSITY OF DEFENCE IN BELGRADE

MEDICAL FACULTY OF THE MILITARY

MEDICAL ACADEMY

Milijana Miljković

**MODEL-INDEPENDENT AND MODEL-DEPENDENT
ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF SELECTED FACTORS
ON ITRACONAZOLE PHARMACOKINETICS**

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2025

УНИВЕРЗИТЕТ ОДБРАНЕ У БЕОГРАДУ

Медицински факултет Војномедицинске академије

ОСНОВНИ ПОДАЦИ О ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

1. Евиденциони број:	
2. Аутор:	Милијана Миљковић
3. Назив докторске дисертације:	Модел-независна и модел-зависна анализа утицаја изабраних фактора на фармакокинетику итраконазола
4. Језик (писмо):	Српски језик (ћирилица)
5. Опис:	Странице _____ 80 _____ Поглавља _____ 9 _____ Референце _____ 183 _____ Табеле _____ 13 _____ Слике _____ 1 _____ (Графикони 18) _____ Прилози _____ 1 _____
6. Научна област – ужа научна област:	Фармакологија и токсикологија
7. Кључне речи:	итраконазол, хидрокси-итраконазол, модел независна фармакокинетичка анализа, модел зависна фармакокинетичка анализа, мушкарци, жене
8. Ментор (чин, звање, име, презиме, назив и установа)	ВС проф. др Викторија Драгојевић Симић, редовни професор, Медицински факултет Војномедицинске академије
9. Одлука Сената о одобрењу теме:	4/159 од 16.04.2025. године
10. Датум одбране:	
11. Комисија за оцену и одбрану: (чин, звање, име, презиме, назив и установа)	Председник: _____ Члан: _____ Члан: _____ Члан: _____ Члан: _____
12. Напомена:	

**UNIVERSITY OF DEFENCE IN BELGRADE
MEDICAL FACULTY OF THE MILITARY MEDICAL ACADEMY**

GENERAL INFORMATION ON DOCTORAL THESIS

1. Registry Number:	
2. Author:	Milijana Miljković
3. Title:	Model-independent and model-dependent analysis of the influence of selected factors on itraconazole pharmacokinetics
4. Language (script):	Serbian (Cyrillic)
5. Description:	Pages _____ 80 _____ Chapters _____ 9 _____ References _____ 183 _____ Tables _____ 13 _____ Illustrations _____ 1 _____ (Figures 18) _____ Appendices _____ 1 _____
6. Scientific field – subfield:	Pharmacology and Toxicology
7. Keywords:	itraconazole, hydroxy-itraconazole, model-independent pharmacokinetic analysis, model-dependent pharmacokinetic analyses, men, women
8. Supervisor (Rank, Title, Name, Surname and Institution)	M.D., Ph.D. Viktorija Dragojević Simić, Full Professor in Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty of the Military Medical Academy
9. Decision of the Senate for Thesis Approval:	4/159 of 16.04.2025.
10. Date of Defence:	
11. Committee: (Rank, Title, Name, Surname and Institution)	Chairman: _____ Member: _____ Member: _____ Member: _____ Member: _____ Member: _____
12. Note:	

Дубоко и искрено захваљујем свом ментору проф. др Викторији Драгојевић Симић на неистинској посвећености, стручним саветима, поклоњеном времену и пренесеном знању из фармакологије и живота. Њена несебична подршка је оставила дубок траг, не само у овој дисертацији, већ и у мом личном и професионалном развоју.

Захваљујем се најсрдачније проф. др Момиру Микову на вредним саветима и помоћи у изради ове дисертације, али и на искреним речима подршке у тренуцима када ми је то највише значило.

Велику захвалност дугујем колективу Центра за клиничку фармакологију, а нарочито колегиницама и пријатељима Александри Ковачевић и Бојани Цикоти-Алексић које су ми биле велика подршка током свих ових година.

Посебну захвалност дугујем својим родитељима и сестри који су увек били мој ослонац и покретачка снага, нарочито свом оцу који је дубоко веровао у мене.

Највећу захвалност дугујем свом супругу за безрезервну подршку и љубав

Мојој деци, Јовани и Неди

Сажетак

Увод. Итраконазол је антимикотик из групе триазола, са широким спектром антигљивичне активности. Овај лек има сложену и високо варијабилну фармакокинетiku, на коју, осим карактеристика самог лека, утицај имају и низ других фактора, од којих су у овом истраживању испитивани пол, телесна маса и узраст испитаника.

Методологија. Студија је реализована као ретроспективна анализа података из клиничког фармакокинетичког испитивања итраконазола у 38 здравих испитаника, оба пола, након пероралне примене капсуле итраконазола од 100mg. Сprovedена је фармакокинетичка и статистичка анализа података добијених из 114 сетова концентрација, а добијене концентрације итраконазола и метаболита хидрокси-итраконазола су коришћене за спровођење фармакокинетичке модел-независне и модел-зависних анализа.

Резултати. Анализом вишеструке линеарне регресије је показано да је само пол имао значајан утицај на параметар AUC_{∞} лека, метаболита и њихов збир. Модел-независном анализом је показано да су параметри итраконазола и хидрокси-итраконазола, C_{max} и AUC значајно већи у мушкараца него у жена, док је V_d/F био значајно већи код женског пола. Код једнопросторног модела је доказана лошија ресорпција итраконазола у жена него у мушкараца, као и варијабилност лека која се односи на оба пола. Применом двопросторног модела параметар $C_{max,calc, corr}$ и коефицијент Б су били значајно мањи код жена, а параметар V_z/F већи у односу на мушки пол. Корелације параметара добијених отвореним моделом од два простора не само да су потврдиле ваљаност овог модела, него и разлике у процесима дистрибуције и елиминације међу половима.

Закључак: Од испитиваних фактора на фармакокинетiku итраконазола је највећи утицај имао пол, при чему су жене показивале лошију ресорпцију итраконазола и већи волумен дистрибуције у односу на мушкарце. Применом и једнопросторног и двопросторног модела потврђена је варијабилност лека, која је била израженија код женског пола. Двопросторни модел је показао да се и процеси дистрибуције, као и процеси елиминације разликују међу половима, због израженијег ефекта првог пролаза и брже терминалне фазе елиминације након пероралне примене итраконазола у жена.

Кључне речи: итраконазол, хидрокси-итраконазол, модел независна фармакокинетичка анализа, модел зависна фармакокинетичка анализа, мушкарци, жене

Summary

Background. Itraconazole is a triazole agent with a broad spectrum of antifungal activity. This drug has complex and highly variable pharmacokinetics, which, in addition to the characteristics of the drug, are influenced by gender, as examined in this study.

Methodology. The study represents a retrospective analysis of data from a clinical pharmacokinetic study of itraconazole in 38 healthy subjects of both genders after oral administration of a 100mg capsule. Pharmacokinetic and statistical analysis of 114 concentration sets were performed, and itraconazole and hydroxy-itraconazole concentrations were used for model-independent and model-dependent pharmacokinetic analyses.

Results. Multiple linear regression analysis showed that only sex had a significant effect on the AUC_{∞} parameter of the drug, metabolites, and their sum. Model-independent analysis showed that the parameters of itraconazole and hydroxy-itraconazole, C_{max} and AUC, were significantly higher in men than in women, while Vd/F was significantly higher in women. The one-compartment model demonstrated poorer absorption of itraconazole in women than in men, as well as variability of the drug that applies to both genders. Using the two-compartment model, the parameter $C_{maxcalc\ corr}$ and the coefficient B were significantly lower in women, while Vz/F was higher compared with men. Correlations of parameters from the open two-compartment model confirmed the validity of this model, and highlighted gender-related differences in itraconazole distribution and elimination.

Conclusion: Among examined factors, gender had the greatest influence on the pharmacokinetics of itraconazole, with women showing poorer absorption and a larger volume of distribution compared to men. The application of both the one- and two-compartment models confirmed the variability of the drug, which was more evident in women. According to the two-compartment model, distribution and elimination differed between genders, partly due to the first-pass effect and more marked terminal elimination in women.

Keywords: itraconazole, hydroxy-itraconazole, model-independent pharmacokinetic analysis, model-dependent pharmacokinetic analyses, men, women.

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
1.1. Историјат развоја антигљивичног лека.....	1
1.2. Општа физичко-хемијска својства итраконазола.....	1
1.3. Механизам дејства и настанка резистенције на итраконазол	2
1.3.1. Механизам дејства итраконазола	2
1.3.2. Механизам настанка резистенције	2
1.4. Фармакокинетика итраконазола након примене код људи.....	3
1.4.1. Основне фармакокинетичке карактеристике	3
1.4.2. Ресорпција	3
1.4.3. Дистрибуција.....	3
1.4.4. Метаболизам (биотрансформација)	4
1.4.5. Излучивање (екскреција).....	4
1.5. Индикације за примену итраконазола и дозирање	5
1.5.1. Индикације	5
1.5.2. Дозирање	5
1.6. Контраиндикације за примену итраконазола	6
1.7. Интеракције итраконазола са лековима и храном	6
1.8. Нежељена дејства итраконазола	8
1.9. Фактори који утичу на фармакокинетiku итраконазола код људи.....	10
1.9.1. Фактори који утичу на ресорпцију итраконазола	10
1.9.2. Фактори који утичу на дистрибуцију, метаболизам и екскрецију итраконазола	11
1.9.3. Утицај пола на фармакокинетiku итраконазола	12
1.9.4. Узраст као фактор утицаја на фармакокинетiku итраконазола.....	13
1.9.5. Утицај телесне масе на фармакокинетiku итраконазола	14
1.9.6. Интеракције између лекова које утичу на фармакокинетiku итраконазола ..	15
1.9.7. Коморбидитети као разлог промене у фармакокинетички итраконазола	15
1.10. Итраконазол као високо варијабилан лек	16
1.11. Терапијски мониторинг итраконазола	18
1.12. Фармакокинетичка анализа.....	19
2. ХИПОТЕЗЕ.....	22
3. ЦИЉЕВИ:.....	23
4. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ	24

4.1. Испитаници и дизајн студије	24
4.2. Аналитички метод	26
4.3. Просторна и непросторна анализа фармакокинетичких параметара итраконазола	26
4.4. Снага студије и величина узорка	30
4.5. Статистичка анализа података	30
4.6. Одлука Етичког одбора	31
5. РЕЗУЛТАТИ	32
5.1. Демографске и клиничке карактеристике учесника у студији фармакокинетике итраконазола након једнократне оралне формулације лека	32
5.2. Промена концентрација итраконазола и хидрокси-итраконазола у функцији времена након једне оралне дозе лека код свих испитиваних сетова концентрација лека	33
5.3. Интраиндивидуална варијабилност (IV) максималних измерених концентрација итраконазола учесника у студији	34
5.4. Фармакокинетички параметри итраконазола и хидрокси-итраконазола на основу измерених концентрација у крви применом непросторне анализе	34
5.5. Вишеструка линеарна регресиона анализа моделовања релација између израчунатог фармакокинетичког параметра као зависне варијабле и изабраних независних варијабли.....	36
5.6. Промена концентрација итраконазола и хидрокси-итраконазола у плазми добијених од сетова концентрација мушког и женског пола у функцији времена након једне оралне дозе лека	36
5.7. Интраиндивидуална варијабилност између концентрација испитаника мушког и женског пола.....	39
5.8. Фармакокинетички параметри итраконазола и хидрокси-итраконазола у мушког и женског пола добијени применом модел независне (непросторне) фармакокинетичке анализе	41
5.9. Фармакокинетички параметри итраконазола у мушког и женског пола добијени применом модел зависне фармакокинетичке анализе – једнопросторни модел	44
5.10. Фармакокинетички параметри итраконазола и хидрокси-итраконазола у мушког и женског пола добијени применом модел зависне фармакокинетичке анализе – двопросторни модел.....	46
5.11. Примена ROC-AUC анализе за процену прага преласка двопросторног фармакокинетичког модела за итраконазол у једнопросторни након оралне примене једне дозе лека	48
5.12. Процена односа одабраних фармакокинетичких параметара итраконазола применом једнопросторног и двопросторног модела у зависности од пола учесника у студији након оралне примене једне дозе лека	48

5.13. Однос корелација изабраних фармакокинетичких параметара итраконазола између полова добијених анализом двопросторног фармакокинетичког модела итраконазола.	50
5.14. Примена линеарне регресионе анализе за дефинисање повезаности између одабраних фармакокинетичких параметара итраконазола добијених применом једнопросторног и двопросторног модела.....	61
6. ДИСКУСИЈА.....	64
6.1 Демографске, клиничке и лабораторијске карактеристике учесника у клиничкој фармакокинетичкој студији итраконазола	64
6.2. Анализа варијабилности итраконазола	64
6.3. Анализа разлика у фармакокинетици итраконазола међу половима	68
6.3.1. Непросторна анализа	69
6.3.2. Анализа једнопросторног модела	71
6.3.3. Анализа двопросторног модела	73
6.3.4. Анализа односа фармакокинетичких параметара итраконазола добијених једнопросторним и двопросторним моделом	76
7. ЗАКЉУЧЦИ	79
8. ЛИТЕРАТУРА.....	81
9. ПРИЛОЗИ	94

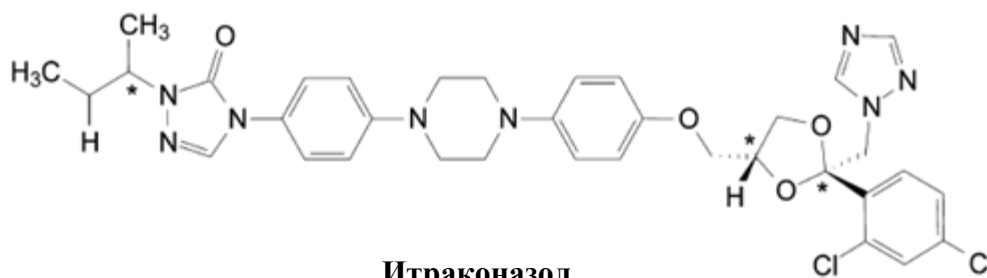
1. УВОД

1.1. Историјат развоја антигљивичног лека

Током протеклих деценија вршена је континуирана потрага за новим и мање токсичним антигљивичним лековима како би се унапредило лечење гљивичних инфекција (1). Синтетисане су нове формулације амфотерицина, ехинокандина и деривата азола (2). Последњу групу чине ароматична једињења са имидазолним и триазолним прстеновима, а разликују се у броју атома азота у азолском прстену. Открићем кетоконазола започета је нова ера у лечењу гљивичних инфекција. Кетоконазол је дериват имидазола који је првобитно био намењен за системску употребу (2). Скоро деценију, сматрао се леком избора за лечење лакших облика микоза (1). Међутим, заменила га је нова генерација лекова, односно триазоли. Увођење триазола прве генерације представљао је други велики напредак у лечењу гљивичних инфекција. Итраконазол је патентиран 1978. године, а његову клиничку примену Америчка управа за храну и лекове одобрила је 1992. године. Био је први орално расположив триазол са антигљивичном активношћу широког спектра (1, 3). У поређењу са кетоконазолом, итраконазол је мање токсичан и има ширу антигљивичну активност (4). Делотворан је против бројних гљивичних инфекција, а своју примену је нашао у лечењу орофарингеалне и вулвовагиналне кандидијазе, дерматомикоза коже, шаке и стопала, онихомикоза, петиријазе, фунгалног кератитиса, неменингеалних инфекција, чији су изазивачи *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis*, *Sporotrichosis* као и у лечењу пацијената без неутропеније са инвазивном аспергилозом (5-8).

1.2. Општа физичко-хемијска својства итраконазола

Итраконазол чија је структурна формула 2-бутан-2-ил-4-[4-[4-[4-[[2R,4S)-2-(2,4-дихлорофенил)-2-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]фенил]пиперазин-1-ил]фенил]-1,2,4-триазол-3-он је триазол широког спектра дејства (Слика 1) (9). То је N-арилпиперазин који је *cis*-кетоконазол у коме је имидазол-1-ил група замењена 1,2,4-триазол-1-ил групом и у којој је актил група, везана за пиперазинску структуру, замењена са *p*-[(+)-1-сек-бутил-5-оксо-1,5-дихидро-4H-1,2,4-триазол-4-ил]фенил групом (9). Молекулска тежина износи 705.6, са бруто формулом C₃₅H₃₈Cl₂N₈O₄. Тачка топљења износи 166.2 °C. Изразито је липофилна супстанца, практично нерастворљива у води и разблаженим киселим растворима (9). Доступан је за оралну примену у виду таблета, капсула и оралног раствора у хидроксипропил-бета-циклодекстрину (6, 10-12).



Итраконазол

*= хирални центар

Слика 1. Структурна формула итраконазола

1.3. Механизам дејства и настанка резистенције на итраконазол

1.3.1. Механизам дејства итраконазола

Механизам дејства триазола је инхибиција ензима цитохрома П450 (CYP) који су важни за биосинтезу стерола, виталних компоненти ћелијских мембрана гљивица (13). Ови цитохроми представљају суперфамилију хемопротеина који су укључени у синтезу и детоксикацију једињења путем реакција хидроксилације. У нормалним околностима, ланостерол, прекурсор ергостерола, је подвргнут 14- α -деметилацији катализовану гљивичним цитохромом CYP51 (синоним ERG 11), пошто припада суперфамилији CYP монооксигеназа (14). Триазоли, укључујући итраконазол, инхибирају ензим 14- α -деметилазу која је укључена у прогресивно уклањање метил група из ланостерола, као део биосинтезе ергостерола (3, 6). Као резултат тога, ланостерол и други 14- α -метил стероли се акумулирају у ћелијској мембрани уместо ергостерола. Ова инхибиција синтезе ергостерола доводи до ремећења функције ензима ћелијске мембране гљивица и њене повећане пермеабилности (3, 6, 14). Реакција оксидативне деметилације, која је катализована 14- α -деметилазом, захтева редуковани облик никотин амид аденин динуклеотид фосфата (NADPH), молекуларни кисеоник и водоник. Ову реакцију инхибира угљен моноксид (CO) (15). Атом азота (N4) у хетероцикличном прстену триазола везује гвожђе протохема, што доводи до искључења кисеоника који је неопходан за реакцију оксидације. Степен инхибиције ензима је вероватно функција јачине везивања између триазола и ензима (3).

1.3.2. Механизам настанка резистенције

Резистенција на триазоле, где спада и итраконазол, може настати као резултат дуготрајног лечења овим леком, или као последица широке употребе азолних једињења у пољопривреди, што доводи до настанка сојева са стеченом резистенцијом (3). Резистенција на итраконазол настаје због тачкасте мутације у гену који је одговоран за синтезу циљног протеина CYP51A или ензим ланостерол-14 α - деметилазе (3, 6). Међутим, значајан део изолованих сојева осетљивих на итраконазол имају повишену минималну инхибиторну концентрацију (MIC) иако немају ову мутацију. Поред мутације гена CYP51A, резистенција на итраконазол може настати због поремећаја ефлуксне пумпе или усходне регулације циљних протеина (3). Вишеструки механизми резистенције су примећени након дуготрајног лечења итраконазолом (16). Недавно су идентификовани додатни механизми који укључују мутацију гена ERG3 који регулише синтезу ензима C5,6 стерол десатуразе потребне за синтезу стерола. Таква мутација може да спречи стварање токсичних продуката из 14 α -метилфестерола, чија

акумулација доводи до стварања функционалних мембрана и на тај начин се спречава ефекат лека (3, 6). Посебно је значајан пораст резистенције у изолатима *Aspergillus fumigatus* до којих доводе мутације у генима одговорним за путеве синтезе стерола, укључујући "мете" итраконазола, повећано изbacивање лека и смањен садржај ергостерола.

1.4. Фармакокинетика итраконазола након примене код људи

1.4.1. Основне фармакокинетичке карактеристике

Максималне концентрације итраконазола у плазми се постижу након 2-5h од узимања лека (12, 17, 18). Након примене једне пероралне дозе кинетика овог лека је линеарна, тј. он се у организму понаша у складу са кинетиком првог реда. Међутим, након поновљеног дозирања итраконазола долази до појаве сатурабилне кинетике са продуженим полувременим елиминације и спором акумулацијом услед сатурабилног хепатичког метаболизма, а време за постизање равнотежне концентрације износи 14 дана (12,18). Итраконазол достиже концентрацију од 500-1000 µg/L након 7-15 дана дозирања (19). Максималне вредности у серуму (C_{max}) након једне оралне дозе од 100mg износе око 150-250 µg/L, док је C_{max} након 4 недеље свакодневног узимања лека код здравих добровољаца износио 621 ± 337 µg/L (20). Ово је већи степен кумулације него што би се предвидело на основу полувремена елиминације и указује на процес засићења (18). Средња вредност и стандардна девијација за концентрације мерене на крају дозног интервала износиле су 193 ± 170 µg/L, што указује на велике интериндивидуалне варијабилности (20).

1.4.2. Ресорпција

Ресорпција је процес којим лек пролази кроз зидове капилара и доспева у системску циркулацију, за шта је неопходно да буде ослобођен из примењене фармацеутске формулације, а сам процес у великој мери, поред осталих фактора, зависи од физичко-хемијских карактеристика самог лека (21). Итраконазол је слаба база, липофилан и нерастворљив у води (растворљивост је ≤ 1 µg/mL) и представља ограничавајући фактор у ресорпцији из гастроинтестиналног тракта (12) и главни је узрок мале биолошке расположивости итраконазола када се примењује у облику капсула (22). Биорасположивост оралног раствора је око 30% већа у поређењу са капсулама, тако да ове две формулације нису међусобно замењиве (23). Апсолутна биорасположивост капсула итраконазола, око 55%, највећа је када се лек узме на пун желудац, одмах након оброка (17, 20). Показано је да истовремена примена итраконазола са киселим напцима представља ефикасан начин да се побољша растворљивост, а тиме и биорасположивост овог лека (14).

1.4.3. Дистрибуција

Након ресорпције лекови се расподељују у телу помоћу крви и лимфе, при чему у крви могу бити растворени у плазматској води, локализовани у крвним ћелијама и везани за одговарајуће протеине плазме (21). Да ли ће се лек везати за протеине плазме, зависи од хемијске структуре лека и његове молекулске масе. Итраконазол и његов главни метаболит хидрокси-итраконазол се у високом проценту везују за протеине плазме (99,8%) (23). Осим за њих, лекови могу бити везани и за ткивне протеине и та способност екстензивног везивања итраконазола омогућава да његова концентрација на месту инфекције у ткивима остане виша од одговарајуће концентрације у плазми у току неколико дана (14). Томе пре свега доприноси поменута изразита липосолубилност

итраконазола, због чега лако пролази кроз мембране и у току процеса дистрибуције постиже значајне концентрације у ткивима са великим привидним волуменом дистрибуције (700-800 L или око 11 L/kg) (14). Тако су концентрације овог лека у плућима, јетри, костима, желуцу, слезини, мишићима, кожи и женском гениталном тракту чак 2-20 пута веће од одговарајућих концентрација у плазми/серуму (17, 24). Показано је да када се итраконазол примењује у лечењу онихомикоза он опстаје у нокту чак 6 – 9 месеци након престанка примене (6). Пролазак лека у цереброспиналну течност је ограничена, али упркос занемарљивим концентрацијама које постиже у њој ефикасан је у лечењу криптококног менингитиса, због високих концентрација које постиже у менинзима (23, 25). Ово сазнање није у складу са општеприхваћеним ставом да је само концентрација слободног лека одговорна за антимикуробну активност. Наиме, сматра се да баш велики афинитет овог липофилног лека за структуре ткива домаћина и инвазивне гљивичне узрочнике помаже његовој клиничкој ефикасности (26, 27).

1.4.4. Метаболизам (биотрансформација)

Метаболизам као процес којим се лек или примарни метаболит трансформишу реакцијама које су посредоване ензимима до секундарних метаболита је у највећој мери присутан у јетри, што се односи и на итраконазол (14, 18, 28). У том процесу настаје преко 30 метаболита, а метаболички путеви итраконазола укључују оксидативну деградацију диоксоланског прстена, алифатичку оксидацију на 1-метилпропил супституенту, N-деалкилацију 1-метилпропил супституента, оксидативну деградацију пиперазинског прстена и триазолонско раздвајање (29). Најпроучаванији у људи је хидрокси-итраконазол, који је једини фармаколошки активан и достиже више концентрације од основног лека, чак и до два пута веће (3). За метаболизам итраконазола у јетри је најодговорнији изоензим цитохрома P450 (CYP3) CYP3A4 (30).

1.4.5. Излучивање (екскреција)

Лекови се могу елиминисати из организма у непромењеном облику (када се само излучују из њега) или у облику метаболита (када је укључен и процес биотрансформације), а путеви елиминације су преко бубрега, жучи, дигестивног тракта, плувачке, зноја, мајчиног млека, алвеоларног ваздуха, суза итд. Липосолубилни лекови, попут итраконазола, не могу бити елиминисани из организма док се метаболичким процесима не трансформишу у хидросолубилна једињења (6, 28, 31). Елиминација итраконазола је бифазна, са терминалним полувременом елиминације ($t_{1/2}$) од 20 до 24 часа након примене једне дозе лека од 200мг, док је $t_{1/2}$ хидрокси-итраконазола око 12 сати (14). Када концентрације лека у плазми достигну равнотежу (енгл. steady state) $t_{1/2}$ износи $64 \pm 32h$, што указује на сатурабилни екскрециони механизам овог лека (32). Итраконазол се елиминише у виду неактивних метаболита урином око 35% и око 54% фецесом унутар једне недеље од пероралне примене једне дозе (12, 18, 20). Бубрежна елиминација итраконазола и активног метаболита након интравенске примене износи мање од 1% (17, 23). Средња вредност клиренса итраконазола код одраслих је 16,68 L/h (23). Након примене оралне дозе излучивање фецесом у непромењеном облику је само 3-18% (12, 20). Итраконазол се излучује у мајчино млеко (33). У спроведеним студијама на животињама, овај лек се акумулирао у масним ткивима, оментуму, јетри, бубрезима и ткивима коже у нивоима који су и до 20 пута већи од одговарајућих концентрација у плазми. Из тога произилази претпоставка да би континуирано дневно дозирање, чак и са нижим дозама, довело до излучивања итраконазола у млеко и акумулације у ткиву код одојчади (33).

1.5. Индикације за примену итраконазола и дозирање

1.5.1. Индикације

Оралне капсуле итраконазола се користе код имунокомпромитованих и имунокомпетентних пацијената за лечење системских гљивичних инфекција укључујући бластомикозе, хистоплазмозе и аспергилозе (18). Такође се користи за лечење орофарингеалне и езофагеалне кандидијазе (12, 34). Нова истраживања су показала да су триазоли (итраконазол, вориконазол, посаконазол) ефикасни у лечењу кандидијазе, а итраконазол је представљен као друга линија у лечењу кандидемije код одраслих без захваћености органа (35). За лечење плућног и ванплућног облика аспергилозе се користи код пацијената код којих је примена амфотерицина Б контраиндикована. Такође, препоручује се као алтернативна терапија за примарну профилаксу аспергилозе код имунокомпромитованих пацијената који су у високом ризику од настанка ове инфекције (18). Поред тога, препоручује се као „терапија спаса“ код пацијената код којих постоји резистенција узрочника на примарну терапију или њена неподношљивост. Дуготрајна терапија итраконазолом коришћена је код пацијената са алергијском бронхопулмоналном аспергилозом како би се смањила доза глукокортикоида и смањили напади акутног бронхоспазма (36). Итраконазол је лек избора за лечење неменингеалног облика бластомикозе, укључујући и плућне облике ове болести (12,18). Поред наведених инфективних стања, у Републици Србији је, у облику капсула, регистрован за примену и у следећим индикацијама: вулвовагинална кандидијаза, орална кандидијаза, онихомикоза, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea pedis*, *tinea manuum*, петиријаза, криптококоза, споротрихоза, фунгални кератитис и паракокцидиомикоза (7). У водичу за лечење гљивичних инфекција из 2019. године је дата препорука за итраконазол као примарну профилаксу гљивичних инфекција код пацијената са високим ризиком (пацијенти са алогеном хематопоетском стем ћелијском трансплантацијом, са интензивним лечењем акутне лимфоцитне леукемије, акутне мијелоидне леукемије и мијелодиспластичног синдрома, код болести калем против домаћина, хроничне мијелоидне леукемије и тешке апластичне анемије), док је као прва линија секундарне профилаксе препоручен код пацијената са неутропенијом или болешћу калем-против-домаћина, који су претходно имали вероватну или доказану инвазивну гљивичну инфекцију, али тренутно неактивну (37).

Итраконазол се, такође, налази на листи есенцијалних лекова Светске здравствене организације, у формулацији капсула и оралног раствора, за следећа индикациона подручја: за лечење хроничне плућне аспергилозе, хистоплазмозе, споротрихозе, паракокцидиомикозе, микозе узроковане *Talaromyces marneffe* и хромобластомикозе; као и у профилаксе хистоплазмозе и инфекције изазване *T. marneffe* код пацијената са *AIDS* –ом (38).

1.5.2. Дозирање

Примењена доза зависи од индикације, и креће се од 100 милиграма до максималне дневне дозе од 400 милиграма дневно. Дужина примене лека, такође, зависи од индикације и може трајати од једног дана (за лечење вулвовагиналне кандидијазе) до више месеци (за лечење онихомикозе, кандидијазе, криптококног менингитиса, неменингеалне криптококозе, бластомикозе, паракокцидиомикозе, споротрихозе, хистоплазмоза, хромомикозе и аспергилозе) (7).

1.6. Контраиндикације за примену итраконазола

Примена итраконазола је контраиндикувана у случају преосетљивости на сам лек, али и при истовременој примени са лековима који имају исте метаболичке путеве, при чему долази до њиховог повећања или продужења дејства, или појаве нежељених ефеката ових лекова (7). На основу познатих интеракција лекова са итраконазолом, његова примена је контраиндикувана чак и две недеље после прекида терапије са следећим лековима: метадон, дизопирамид, дофетил, дронедарон, хинидин, халофантрин, астемизол, терфенадин, мизоластин, ергот алкалоиди, иринотекан, тикагрелор, лурасидон, орална формулација мидазолама, пимозид, сертиндол, триазолам, бепридил, фелодипин, лерканидипин, низолдипин, ивабрадин, ранолазин, еплеренон, цисапирид, ловастатин, симвастатин и колхицин (код пацијената са реналном и хепатичком инсуфицијенцијом) (7).

Итраконазол је контраиндикуван код пацијената са вентрикуларном дисфункцијом и у том стању се може применити само код инфекција које угрожавају живот. Такође, у случају присутног тешког оштећења јетре, итраконазол не треба бити лек избора (20).

Ембриотоксичност и тератогеност су регистровани код пацова у току фазе претклиничког испитивања лека, након примене високих доза итраконазола. Због тога је итраконазол контраиндикуван за примену у трудноћи (39), али његову примену треба размотрити код инфекција које угрожавају живот. Стога је у току репродуктивног периода код жена неопходно спровођење превентивних мера контрацепције (7). Итраконазол се излучује млеком у малој количини. Међутим, на основу претходних истраживања, може се претпоставити да би континуирана примена нижих доза, довела до акумулације лека у ткивима одојчета. Како нема података о могућим последицама овакве изложености, његова примена током дојења се не саветује, осим у случајевима када је корист од терапије овим леком већа од ризика испољавања нежељених ефеката код одојчади (7, 20, 33).

1.7. Интеракције итраконазола са лековима и храном

Познавање супстрата, инхибитора и индуктора СYP-450 изоензима омогућава предвиђање клинички значајних интеракција између лекова. Такође је важно препознати да ли генетски полиморфизам у функционалној експресији неких СYP-450 изоензима доприноси значајној интериндивидуалној варијабилности у метаболизму лекова (40, 41). Поред генетичких утицаја, на микрозомални метаболизам лекова утичу старост, исхрана, стрес, болест јетре, хормони и други ендогени фактори. Највећу улогу у метаболизму лекова имају СYP-450 изоензими, а нарочито СYP3A4, СYP2D6, СYP1A2 и СYP2C субфамилија изоензима (40, 41). Неки лекови се могу метаболисати преко више од једног цитохрома (нпр. С- варфарин се метаболише преко СYP2C9, док се Р-варфарин метаболише преко СYP3A4 и СYP1A2). Када је један ензимски систем индукован или инхибиран интеракцијом лекова, клинички значајна интеракција се може, али се не мора јавити (40). Инхибиција се најчешће јавља као резултат компетитивног везивања на ензиму. Инхибиција СYP ензима, главни механизам за интеракцију лек-лек заснован на метаболизму, обично укључује такмичење са другим леком за исто место везивања ензима (компетитивна инхибиција) (40, 41). Други и мање уобичајен механизам инхибиције је некомпетитиван, што може настати као резултат инхибиторне инактивације ензима са нормалним везивањем супстрата.

Трајање ове врсте инхибиције може бити дуже уколико нови ензими нису синтетисани након престанка примене инхибиторног лека (40).

Изоензим CYP3A4 је одговоран за метаболизам најширег спектра лекова и ендогених једињења код људи (40). Он чини 60% свих ензима цитохрома у јетри и 70% оних у ентероцитима који се налазе у зиду црева одговорних за метаболизам првог проласка лека. Инхибиција CYP3A4 је најважнија јер га инхибирају многи лекови укључујући азолне антимицотике, макролидне антибиотике и лекове за лечење ХИВ инфекције (42).

Итраконазол је потентни инхибитор CYP3A4 *in vitro*, а такође је и супстрат за овај ензим (43). Као и итраконазол, и његови метаболити могу допринети инхибицији активности ензима CYP3A (43, 44). Осим што су инхибитори овог ензима, итраконазол и хидрокси-итраконазол, инхибирају и транспорт лека путем Р-гликопротеина, што доводи до повећања концентрације истовремено примењених лекова који се метаболишу преко ових ензима или се транспортују путем Р-гликопротеина.

Истовремена примена итраконазола са другим CYP3A супстратима као што су циклоспорин, такролимус, алпразол, нифедипин, симвастатин, винкристин или атемизол може довести до озбиљних интеракција лекова (44). Због ове своје карактеристике, итраконазол утиче на фармакокинетiku многих лекова, укључујући и циклоспорин, такролимус, мидазол, буспирон, метилпреднизолон, ловастатин, симвастатин, тикагрелор, кумарински орални антигоагуланси, метадон, и многе друге (3, 7, 43). Истовременом применом ових лекова са итраконазолом уочено је повећање *in vivo* укупне расположивости, односно ПИК ових лекова између 2 и 30 пута (43). Итраконазол инхибира метаболизам рифабутина па доводи до повећања његових серумских концентрација, а самим тим и његове токсичности (45). Супротно томе, примена индуктора CYP3A4, као што су рифампицин, карбамазепин и фенобарбитон, доводи до немерљивих концентрација итраконазола у плазми, вероватно због повећане екстракције првог пролаза као и брже системске елиминације (Табела 1) (3, 45, 46).

Сок од грејпфрута као инхибитор интестиналног CYP3A4, утиче на ресорпцију итраконазола, а самим тим, могућ је његов утицај на расположивост овог лека (45). Истраживања су показала и да сок од грејпфрута утиче на ресорпцију овог лека деловањем на Р-гликопротеин и смањењем дуоденалне рН вредности (45). Насупрот томе, нека истраживања су показала да сок од грејпфрута нема утицаја на фармакокинетiku итраконазола (45).

Такође, због широке употребе итраконазола, као и његовог дијастереомерног облика и бројних лек-лек интеракција које остварује, не треба занемарити стереоспецифичне интеракције између итраконазола и ензима цитохрома P450 (44). Хемијска структура итраконазола садржи триазолни прстен и три хирална центра, што омогућава формирање осам различитих стереоизомера, а комерцијално је доступан као еквимоларна мешавина четири цис-дијастереоизомера (два енантиомерна пара) (44).

Табела 1. Интеракције између лекова које могу утицати на концентрацију итраконазола (6, 46)

	Лекови који смањују концентрацију итраконазола	Лекови који повећавају концентрацију итраконазола
Итраконазол	<u>Антациди</u>, <u>Антибиотици</u> (изониазид, рифампицин, рифабутин, рифапентин), <u>Антиепилептици</u> (карбамазепин, фосфенитоин, фенитоин), <u>Антиретровирусни лекови</u> (диданозин, ефавиренз, етавирин, невирапин) <u>H2 блокатори</u> (циметидин, фамотидин, ранитидин, низатидин) <u>Барбитурати</u> <u>Инхибитори протонске пумпе</u> (омепразол, лансопразол, есомепразол, пантопразол)	<u>Антибиотици</u> (кларитромицин) <u>Антиретровирусни лекови</u> (ампренавир, дарунавир, фосампренавир, лопинавир, ритонавир)

1.8. Нежељена дејства итраконазола

Азоли, којима припада и итраконазол, су релативно нетоксична једињења. Већина пријављених нежељених реакција је пролазног карактера (39). Најозбиљније нежељене реакције су алергијске реакције, промене на кожи, срчана инсуфицијенција, конгестивна срчана инсуфицијенција, плућни едем, панкреатитис (7).

Најчешће пријављене нежељене реакције се односе на гастроинтестинални тракт (абдоминални бол, мучнина, повраћање, дијареја, опстипација, дисфагија, гастритис, улцерозни стоматитис, промена укуса, гингивитис, ретко панкреатитис) (7, 18, 47, 48). Сви азоли изазивају промене у вредностима ензима јетре и, веома ретко, могу довести до озбиљне хепатотоксичности (6, 47, 48). Већина ових пријављених случајева се односи на пацијенте који су имали већ постојеће обољење јетре или су узимали друге хепатотоксичне лекове (7). Из овог разлога се препоручује да се у току терапије итраконазолом проверава функција јетре, нарочито у току његове континуиране примене (39).

На нивоу кардиоваскуларног система након примене итраконазола могу се јавити аритмије, периферни едеми, плућни едем, дозно зависни негативан инотропни ефекат,

пролазно асимптоматско смањење ејекционе фракције леве коморе, срчана слабост, хипертензија, хипокалијемија са последичном вентрикуларном фибрилацијом, а описани су и продужени QT интервал, вентрикуларна тахикардија, *torsades de pointes*, застој срца и смрт (6, 7, 49, 50). Вентрикуларна тахикардија је повезана са хипокалијемијом до које је дошло приликом примене итраконазола (39). Иако токсичност итраконазола није повезана са повишеним нивоима лека у серуму, хипертензија и хипокалијемија се појављују чешће након примене већих доза итраконазола (600 милиграма/дан) (39, 51). Такође, срчана инсуфицијенција се чешће јавља при примени укупне дневне дозе од 400 мг, него при примени мањих доза (7). Описан је случај плеуралне и перикардне ефузије код жене након девет недеља лечења итраконазолом у дози до 400 милиграма/дан (39).

Нежељене реакције на кожи се могу јавити у виду раша, свраба, уртикарије, ангиоедема, фотосензитивности, алопеције, и ретко токсичне епидермалне некролизе, *erythema multiforme* по типу Stevens-Johnson-овог синдрома, и анафилаксије (7, 18, 48).

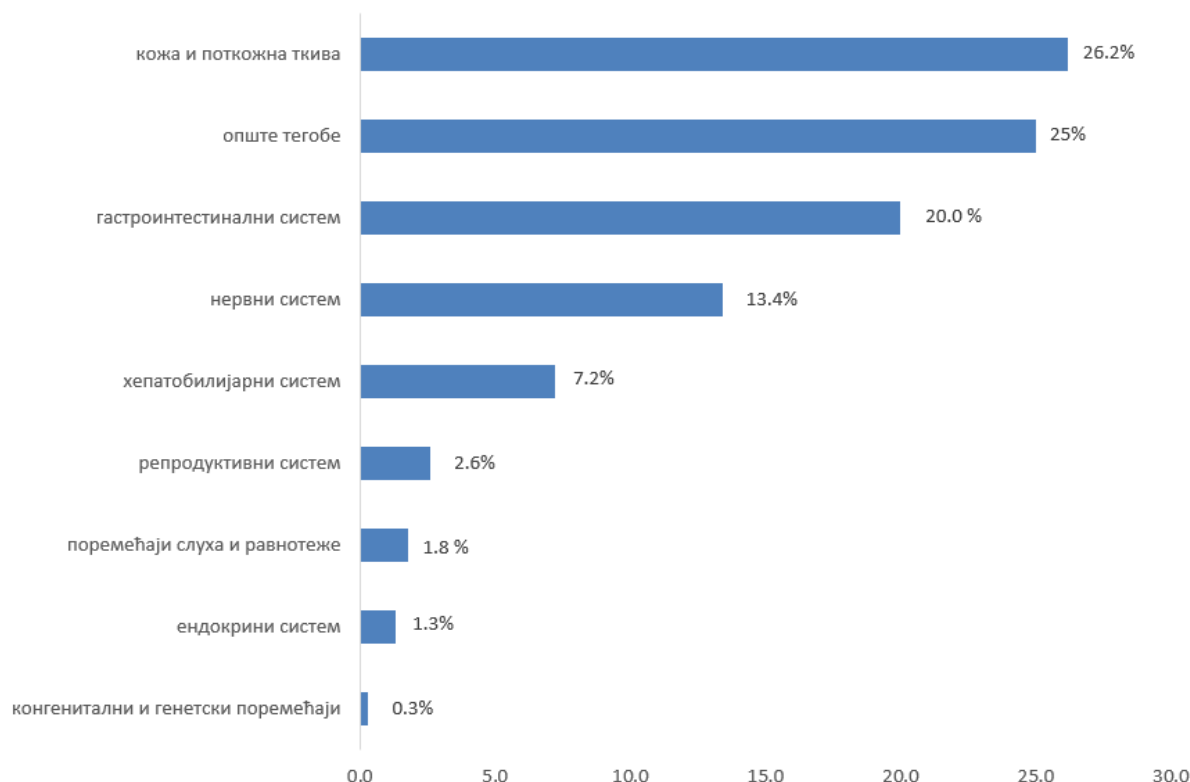
Забележена је и појава адреналне инсуфицијенције и гинекомастије (48). Изражена хипокалијемија је примећена код пацијената који су лечени дозама од 600 милиграма или већим (6).

Од нежељених реакција везаних за нервни систем најчешће се пријављују главобоља, вртоглавица, сомноленција, инсомнија, депресија, тремор и анксиозност (3). Забележено је неколико случајева периферне неуропатије, као и поремећаји вида, тинитус, као и пролазни или трајни губитак слуха (7, 18).

На нивоу генитоуринарног тракта, забележени су случајеви албуминурије, и поремећаји менструалног циклуса (3). Постоје ретки пријављени случајеви синуситиса, инфекција горњег респираторног тракта, леукопеније, повећања вредности фосфокиназе у серуму (7).

На основу података из Vigibase Светске здравствене организације, у периоду од 1986. године до октобра 2024. године је пријављено укупно 16925 нежељених реакција повезаних са применом итраконазола. Од тога је највећи број реакција био испољен у виду реакција на кожи и поткожном ткиву, затим у виду општих тегоба, тегоба од стране гастроинтестиналног тракта, нервног система, а затим и од стране осталих система (подаци добијени из Агенције за лекове и медицинска средства) (графикон 1).

Графикон 1. Учесталост нежељених реакција на итраконазол, класификоване по системима, пријављене у периоду од 1986.-2024. године



1.9. Фактори који утичу на фармакокинетику итраконазола код људи

1.9.1. Фактори који утичу на ресорпцију итраконазола

Итраконазол је слаба база и да би његова ресорпција била могућа, потребна је одговарајућа киселост желудачне средине како би се постигла одговарајућа растворљивост и ресорпција лека (52). Итраконазол из капсула се потпуно ослобађа у киселом рН желудачне средине, док се у базној средини минимално раствара, до чега неминовно долази преласком итраконазола из желуца у танко црево. Самим тим, промена рН средине због пражњења желуца ће у великој мери утицати на растварање итраконазола из капсула, смањење његове биорасположивости, а све ово ће допринети варијабилности у ресорпцији и фармакокинетичким параметрима овог лека (22). Након примене капсула итраконазола, долази до процеса дезинтеграције, деагрегације и дисолуције. Дисолуција, растварање чврсте супстанце и мешање са течностима (водом и телесним течностима) је кључни, али не и једини фактор који утиче на даљу ресорпцију лека (28). Од фармацеутске формулације у великој мери зависи и степен и брзина ослобађања лека, па самим тим и улазак лека у циркулацију (28). У прилог утицаја фармацеутске формулације на биорасположивост итраконазола и варијабилност у фармакокинетичким параметрима, говоре и бројна истраживања која су поредила оралну биорасположивост конвенционалног фармцеутског облика итраконазола и нових, „супербиорасположивих“ формулација итраконазола у виду раствора (22, 53-56). У том смислу показана је и варијабилност фармакокинетичког параметра површине испод криве која показује промену концентрације лека у плазми у функцији времена (ПИК, eng. AUC), када се капсуле итраконазола користе након оброка и на празан

желудац (53, 57-59). На ову варијабилност утиче и киселост садржаја оброка и присуство масти у њему (57, 58). Аутори Yun и сарадници су у свом истраживању указали да је на вредност ПИК утицај имала и запремина течности која је унета са дозом итраконазола (58). Истовремена примена овог лека са инхибиторима секреције желудачне киселине, као што су антациди и инхибитори протонске пумпе, као и присуство ахлорхидрије или хипохлоридије, смањују степен ресорпције лека (3, 52). Насупрот томе, кисели напаци (витамин С, кола напаци) значајно повећавају биолошку расположивост итраконазола, па постоје препоруке да се итраконазол узима уз оброк са киселим напацима како би се побољшала ресорпција лека из дигестивног тракта (60). Поред свих ових фактора, у пацијената су нека стања, као оштећења слузнице након хемиотерапије, додатан разлог за фармакокинетску варијабилност овог лека.

Као што је речено око 50% лека подлеже првом пролазу кроз јетру и дејству ефлукс пумпе П-гликопротеина (P-gp). Итраконазол је супстрат П-гликопротеина (P-gp), мембранског ефлуксног транспортера (52). P-gp је кодиран геном ABCB1 и значајно доприноси ограничавању пролаза лекова кроз мембранске баријере, од којих је она у гастроинтестиналном тракту од великог значаја приликом ресорпције лекова, укључујући итраконазол. Поред тога, неке супстанце, као што је сок од грејпфрута садрже састојке који инхибирају интестинални CYP3A4 и повећавају изложеност лека метаболизму у јетри (28).

1.9.2. Фактори који утичу на дистрибуцију, метаболизам и екскрецију итраконазола

До сада је потврђено постојање најмање 57 различитих CYP гена код људи. Иако је тренутно познато 18 различитих фамилија и 44 субфамилија, ензими који припадају фамилијама 1-3 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4) су најактивнији у метаболизму лекова (41).

Бројни фактори утичу на експресију и функцију CYP гена. То могу бити физиолошки фактори (старост, пол, хормони, окружење и генетски полиморфизми), али и патолошка стања као што су малигне болести, запаљења и холестаза. Ови фактори, као и лек-лек интеракције доприносе клиничким манифестацијама нежељених реакција које настају као последица реакција катализованих CYP изоензимима. Индукција или инхибиција CYP изоензима је главни механизам који лежи у основи лек-лек интеракција (41).

CYP полиморфизми се могу манифестовати као неколико различитих фенотипова који могу утицати на фармакокинетiku итраконазола, а самим тим утицати на ефикасност лека, довести до нежељених реакција или интеракција између лекова (61). С обзиром на ензиме CYP P450, подфамилија CYP3A4 обухвата око 60% јетриног P450 и 70% интестиналног P450, и као веома важан, учествује у метаболизму више од 50% тренутно познатих лекова, укључујући итраконазол (62-64). У једној студији на особама жуте расе процењивано је како ензимска активност „дивљег типа“ CYP3A4 (CYP3A4.1) и чак 24 CYP3A4 алелних варијанти утиче на метаболизам итраконазола *in vitro*, у микрозомима, интеракције са лопинавиром и дарунавиром и механизам који лежи у основи супстрактне селективности (65). Ово може да помогне да се боље процени метаболизам и елиминација итраконазола у клиничком раду, да се побољша безбедност и ефикасност његове примене, укључујући интеракције са другим лековима

Варијабилност у ензимској активности, и у мањој мери, у везивању у плазми и ткивима постоји и између здравих особа. Како се таква варијабилност манифестује, у фармакокинетичким параметрима и у таквим мерењима као што је плато концентрација у плазми, она зависи и од односа екстракције у јетри и начину примене лека, посебно за

лекове који се елиминишу претежно путем метаболизма у јетри, као што је случај код итраконазола (28, 62, 66). Висок степен варијабилности у ензимској активности може бити маскиран клиренсом лека који се у великој мери уклања из крви проласком кроз јетру, јер клиренс има тенденцију да буде ограничен брзином перфузије, док је проток крви у јетри и релативно константан међу здравим особама (28).

1.9.3. Утицај пола на фармакокинетику итраконазола

Досадашња истраживања су показала да је пол један од фактора који може имати утицај на фармакокинетику лекова. О томе говори и податак да жене имају 1.5 до 1.7 пута већи ризик за настанак клинички значајних нежељених реакција, док су, генерелно, нежељене реакције које се јављају код мушкараца озбиљнијег карактера (67-70). Међутим, треба имати у виду да су подаци о фармакокинетици код жена ограничени због мањег укључивања жена у клиничка истраживања нових лекова (69). Ова ситуација се постепено мења у последњих неколико деценија, али се не може занемарити чињеница да је велики проценат лекова који се тренутно користе развијен у клиничким испитивањима која су укључивала само особе мушког пола (71). Такође, треба напоменути да се и резултати претклиничких испитивања углавном ослањају на испитивања која су укључивала само јединке мушког пола (72). У савременој литератури се све више инсистира на разлици у терминима пол и род. Пол се односи на биолошке карактеристике као што су генетика, хормони и узраст (72). Насупрот томе, род укључује факторе попут избора начина живота (нпр. пушење, конзумирање алкохола и употреба оралних контрацептива), социоекономског статуса, нивоа образовања, психолошког благостања и верских уверења. Биолошки пол и род су две уско повезане димензије, што отежава јасно разликовање између њих. Из тог разлога се у новијој литератури користи термин „пол/род“ како би се интегрисао овај сложени однос (72).

Разлике условљене полом су последица разлике у хормонском балансу, структури тела и активности одређених ензима који доводе до разлике у фармакокинетичким параметрима и одговору на лек (25, 28, 70). Неки фармакокинетички параметри попут волумена дистрибуције и клиренса, зависе од телесне тежине. На основу разлика у телесној тежини, жене често добијају веће дозе него што је потребно, што резултира већом концентрацијом и изложеношћу леку од мушкараца, без обзира на друге фармакокинетичке разлике (67). Раније спроведена истраживања су показала да је код жена показана мања орална биорасположивост итраконазола, углавном због вишег рН желуца и због слабије ефикасности растварања лека (52). Такође, варијабилност у фармакокинетици између полова се може, у неким случајевима, објаснити и флукуацијом нивоа хормона код жена који утичу на метаболичку активност, а у вези су са менструалним циклусом или постменопаузом (52).

Клиренс креатинина, као и ренални клиренс, жена износи 85% клиренса мушкараца исте старости и телесне тежине. У основи ове разлике би могао бити већи проценат масног ткива заступљен код жена (28).

Насупрот једињењима растворљивим у води, која је у већој мери присутна код мушкараца него код жена (садржај воде код мушкараца, нормализован телесном тежином, је за око 15 до 20% већи него код жена), хидрофобна једињења, попут итраконазола, су боље дистрибуирана код жена због већег процента заступљености масног ткива (67). Промене у волумену дистрибуције лека постају занемарљиве када се овај параметар нормализује са телесном тежином. Међутим, дозирање већине лекова се

не врши на основу телесне тежине, што може донекле објаснити повећане концентрације лекова код жена као и већи ризик за појаву нежељених реакција (67).

Полне разлике које произилазе из разлика у метаболизму лекова у јетри могу допринети разјашњењу основе за варијабилност између полова у терапијском исходу (73). Метаболизам у јетри се одвија помоћу две различите врсте реакција, фазе I и фазе II. Реакције прве фазе су оксидација, редукција и хидролиза, а реакције друге фазе укључују ацетилацију, сулфатизацију, глукуронидацију, метилацију итд. Реакција оксидације је посредована цитохромом П-450 (CYP) и представља главну реакцију у метаболизму многих лекова (67). Гени за изоензиме CYP 3A4 и CYP 3A1 припадају групи од 77 идентификованих гена ензима који метаболишу лекове и за транспортере који показују различиту експресију у зависности од пола (75, 75). Уколико је разлика међу половима у активности CYP 3A велика, може утицати на фармакокинетику лекова, а самим тим и на њихову ефикасност и безбедност (63). Треба имати у виду и да су изоформе CYP 3A укључене у метаболизам и других једињења као што су стероидни хормони, токсини, прокарциногени (пример прокарциногена у диму цигарете). Ген за CYP 3A4, има већу експресију код жена, што је утврђено његовом активношћу у микрозомима људске јетре (74, 75). Постоје два механизма која могу објаснити настанак полних разлика у CYP3A експресији. Први се везује за утицај хормона раста (ХР). Наиме, секреција ХР се разликује између мушкараца и жена (код жена се континуирано ослобађа, док је код мушкараца секреција пулсирајућа), и сматра се да је то један од разлога различите експресије CYP3A (63). Други механизам се везује за утицај женских полних хормона на прегнан-х-рецептор (PXR). Експресија ензима CYP 3A4 је регулисана PXR-ом који посредује у индукцији овог ензима и доприноси интериндивидуалној варијабилности лекова који се метаболишу овим путем (70). Женски полни хормони могу активирати PXR, потенцијално утичући на експресију PXR-циљних гена, укључујући CYP3A, што доводи до полно специфичних разлика у метаболизму лекова (63). Како женски полни хормони активирају експресију овог рецептора, разлог доминантније експресије у жена би могао бити већи ниво женских полних хормона.

У погледу субстрата, индуктора и ткивне специфичности, Р- гликопротеин (Р-gp) има велика преклапања у дејству са CYP 3A. Ово олакшава узајамно дејство Р-gp/ CYP 3A и указује на постојање клиничког значаја овог преклапања (63). На основу овога, једно од објашњења постојања полних разлика у фармакокинетици CYP 3A супстрата, би могло бити да је узроковано Р- гликопротеином. Наиме, уколико је ниво Р- гликопротеина у хепатоцитима нижи код жена него у мушкараца, то узрокује већи ниво лека интрацелуларно у хепатоцитима, чиме се лек излаже већем метаболизму и доводи до већег клиренса (63).

1.9.4. Узраст као фактор утицаја на фармакокинетику итраконазола

Процесом старења долази до низа промена у ресорпцији, дистрибуцији, метаболизму и излучивању лека.

Промене у ресорпцији лека које се дешавају са старењем се, углавном, приписују атрофији слузокоже и порастом рН у желуцу, што може имати утицаја на ресорпцију итраконазола код старије популације (10, 76, 77). Сматра се да су директне промене у ћелијама које луче ензиме као и хормоналне и неуралне регулаторне промене одговорне за смањено лучење хлороводоничне киселине и пепсина у базалним условима (78). Такође, смањује се површина танког црева, успорено је пражњење желуца што све може утицати на фармакокинетику неког лека (76, 79). Редукција

спланхничног протока, која се дешава са годинама, се, такође, може одразити на процес ресорпције лекова (79).

Са процесом старења, дистрибуција лекова може бити измењена у односу на млађу популацију (10, 77). Код старијих особа се повећава проценат масног ткива што се нарочито може одразити на дистрибуцију липофилних лекова, попут итраконазола, у смислу повећања волумена дистрибуције и продужења полувремена елиминације лека. Смањена укупна количина телесне воде као последице старења организма, одражава се на дистрибуцију хидрофилних лекова и то повећањем њихове концентрације (што је посебно значајно код примене лекова уске терапијске ширине) (10, 77). Концентрација албумина са старењем опада, што, такође, може утицати на повећање слободне фракције киселих лекова који се у високом проценту везују за албумине, док ће повећање α_1 киселог гликопротеина утицати на смањење слободне фракције базних лекова у овој популацији (76, 79, 80).

Смањен проток крви кроз јетру и промене у ензимском саставу цитохрома Р-450 имају утицаја на метаболизам и елиминацију лекова који се метаболишу овим путем, где припада и итраконазол (76, 79). Биорасположивост лекова који подлежу метаболизму првог проласка кроз јетру, као и оних чија активност зависи од активног метаболита, са старењем може бити смањена (78). Из овог се може претпоставити да је биорасположивост итраконазола компромитована са старењем организма.

Смањење масе бубрега са годинама старости и смањење протока крви кроз бубреге, смањује ренални клиренс лекова (76). Упркос смањењу брзине гломеруларне филтрације, нема истовременог повећања креатинина у плазми због губитка мишићне масе у вези са узрастом, па самим тим, креатинин није поуздан показатељ брзине гломеруларне филтрације код старијих особа (78).

1.9.5. Утицај телесне масе на фармакокинетику итраконазола

Промене у телесној маси се одражавају на фармакокинетичке процесе, а нарочито у случају повећане телесне масе (81). Промене у ресорпцији код прекомерне телесне тежине могу бити последица промена у мотилитету црева (мада су резултати досадашњих истраживања о томе контрадикторни), али и виших вредности рН желуца у односу на особе са нормалном телесном тежином (81, 82). Гојазност је често повезана са гастроезофагеалном рефлуксном болешћу која се често лечи инхибиторима протонске пумпе и антацидима што има за последицу утицај на ресорпцију лекова код којих она зависи од вредности желудачног рН, попут итраконазола (81, 83). Обзиром да је за ресорпцију итраконазола из формулације капсула неопходна одговарајућа киселост желудачне средине, у овим стањима би ресорпција овог лека била компромитована (17, 57, 60).

Количина телесне течности, мишићне масе, проток крви у органима и функција органа су тесно повезани са телесном тежином и утичу на вредности волумена дистрибуције, клиренса, полувремена елиминације, а самим тим и на режим дозирања лека (28). Волумен дистрибуције зависи од слободне фракције лека и директно је пропорционалан са телесном тежином у зависности од самог лека. Већа телесна маса код гојазних особа ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) и већа количина масног ткива могу утицати на дистрибуцију липофилних лекова као што је итраконазол (28, 84). Итраконазол, и остали лекови са високим афинитетом за масно ткиво, имају велики волумен дистрибуције који расте са повећањем телесне масе на рачун масног ткива (81). На дистрибуцију лекова у овом стању утичу и хемодинамске промене које настају због

смањене перфузије ткива, као и промене у срчаној структури и функцији које су присутне код гојазних особа (85). Промене у дистрибуцији могу довести до акумулације липофилних лекова, попут итраконазола, у масном ткиву, што доводи до промена у кинетици због последичног повећања полувремена елиминације и смањења клиренса лека (81, 84). Код липофилних лекова је, такође, продужено време за које долази до постизања равнотежног стања (81).

Гојазност утиче и на метаболизам лекова, обзиром да је то стање које је удружено са неалкохолном стетатозом јетре у коме је повећан проток крви кроз јетру (и које може довести до даљег оштећења јетре чији крајњи исход може бити цироза) (81). Такође, у литератури описана и смањена активност CYP3A ензимског система код присутне прекомерне телесне тежине (86). Гојазност значајно смањује метаболизам лекова у јетри смањењем активности CYP3A4, ензима преко кога се доминантно одвија метаболизам итраконазола. Ово смањење активности CYP3A4 се обнавља након губитка тежине, што указује на то да је инхибиторни регулаторни механизам експресије гена CYP3A4 повезан са инфламаторним сигналним путем изазваним гојазношћу (81,86).

Даље студије су потребне да би се одредио оптимални дозни режим итраконазола у гојазних пацијената, тако да је препорука за ове пацијенте да се користи стандардни дозни режим од 200мг на 12 сати (46, 87). Ово, поред осталих индикација иде у прилог успостављања терапијског мониторинга итраконазола у здравственим установама.

1.9.6. Интеракције између лекова које утичу на фармакокинетику итраконазола

Интеракције између истовремено примењених лекова могу, такође, утицати на фармакокинетику итраконазола као што је описано у поглављу 1.7. Интеракције са лековима које доводе до убрзаног метаболизма или смањене биорасположивости могу довести до смањене ефикасности итраконазола (88). Насупрот тога, лекови који инхибишу метаболизам овог лека повећавају његову концентрацију и могу довести до нежељених ефеката (46).

1.9.7. Коморбидитети као разлог промене у фармакокинетици итраконазола

Присуство удружених болести може бити извор варијабилности у одговору на лек. Постоје само ограничени подаци о примени итраконазола у пацијената са оштећеном функцијом бубрега, па се препоручује опрезност када се користи код ових популација пацијената (7). Такође, мало је познато о примени оралног итраконазола у пацијената са оштећењем јетре (89). У фармакокинетичкој студији у којој је примењен итраконазол у дози од 100мг код 12 пацијената са цирозом и 6 здравих особа показано је статистички значајно смањење C_{max} и повећање полувремена елиминације лека код пацијената. Ипак, израчуната ПИК итраконазола у једној и другој популацији испитаника је указала да је целокупно излагање леку код њих упоредиво (90). Код оних који имају повишене вредности ензима јетре или код којих постоји хепатотоксичност због давања других лекова примена итраконазола се никако не препоручује, изузев ако постоји озбиљна или животно угрожавајућа ситуација, када очекивана корист превазилази ризик. Неопходно је да се пажљиво прати функција јетре, али мерење концентрације лека у крви, односно терапијски мониторинг (Therapeutic drug monitoring - ТДМ) итраконазола се уопштено препоручују да би се обезбедило адекватно излагање леку, па самим тим смањи могућност појаве нежељених ефеката (19, 91).

1.10. Итраконазол као високо варијабилан лек

Високо варијабилни лекови (ВВЛ) су они који показују значајну варијабилност у фармакокинетичким параметрима након примене код људи (92). У регулаторном смислу, ВВЛ се дефинишу као лекови код којих варијабилност брзине и степена ресорпције од једне до друге дозе, код исте особе (дефинисана као проценат коефицијента варијације, % CV) износи више од 30%, било због самог лека као таквог, било због његове формулације (93). Већина ВВЛ лекова спада према систему класификације биофармацеутика (BCS) у класу II или IV, а то су лекови који имају ниску растворљивост у води/високу цревну пермеабилност или ниску растворљивост у води/ниску цревну пермеабилност (94). Високо варијабилни лекови имају следеће карактеристике: екстензивни пресистемски метаболизам, ниску биорасположивост, високу киселинску лабилност и/или високу липофилност (92, 94). Концентрације ВВЛ у плазми су често веома ниске, што отежава проучавање фармакокинетике ових лекова, а такође и одређивање биолошке расположивости и биолошке еквивалентности генеричких препарата, обзиром да варијабилност код једног учесника у испитивању може премашити 30% (94). Ова чињеница указује на то да при испитивању биоеквиваленције ових лекова, са недовољним бројем испитаника двостуким укрштеним дизајном и статистичким лимитом биоеквиваленције од 80 до 120%, доказивање биоеквивалентности генеричких препарата може изостати (27, 47, 95). Обзиром да итраконазол има крајње променљиву ресорпцију, која је описивана као веома важан разлог варијабилности овог лека, један од начина превазилажења проблема била је синтеза неколико нових фармацеутских формулација итраконазола (22, 52, 96). Осим капсула, развијене су формулације за оралну примену у виду раствора итраконазола у хидроксипропил бета циклодекстрину, таблета (чврсте формулације итраконазола у полимерном матриксу) и супрабиорасположивих капсула са унапређеном полимерном гранулацијом (22, 96, 97).

Како би се омогућила ресорпција итраконазола код тешко оболелих пацијената који не могу да узимају обилан оброк пре примене лека, деведесетих година прошлог века је развијена формулација раствора за пероралну примену у којој је растварач хидроксипропил бета циклодекстрин (96). Ова формулација је показала бољу биорасположивост у односу на капсуле итраконазола, али је варијабилност у фармакокинезици и даље била велика код неких група пацијената. Такође, није превазиђен проблем примене код пацијената који не могу да толеришу храну, нарочито оних на хемиотерапијском лечењу, као и у случају потребе за применом високих доза лека због велике количине хидроксипропил бета циклодекстрина (96). *Cartledge* и сарадници су у свом истраживању које су спроводили код пацијената оболелих од HIV-а, дошли до сазнања да се више концентрације итраконазола у серуму и бољи клинички одговор постижу након примене раствора итраконазола са циклодекстрином у поређењу са применом капсула итраконазола (56). Утицај фармацеутске формулације на кинетику итраконазола потврђује и то да на ресорпцију из раствора за пероралну примену мање утиче киселост желуца јер је активна супстанца растворена у комплексу циклодекстрина. Ресорпција итраконазола из раствора за пероралну примену је боља у условима гладовања и може бити и до 60% већа у поређењу са капсулама узетих након obroка (55).

Аутори *Cross* и сарадници су у свом истраживању упоређивали постигнуте концентрације итраконазола у серуму и у пљувачци након примене конвенционалних капсула итраконазола и раствора итраконазола са циклодекстрином примењених у дози од 100мг два пута дневно, током 15 дана за лечење стоматитиса изазваних кандидом

код имунодефицијентних пацијената (54). Није било значајних разлика између ове две групе у постигнутим серумским концентрацијама итраконазола, али су у пљувачци постигнуте више концентрације у групи са циклодекстрином. Постигнута је позитивна корелација између концентрације итраконазола и клиничког одговора у смислу повлачења промена у обе групе испитаника, па се, на основу овога, може закључити да су обе формулације имале сличну ефикасност у лечењу гљивичног стоматитиса код ових пацијената. У прилог овогом говоре сазнања да су бољи клинички одговор имали пацијенти који су имали концентрацију итраконазола већу од 600 ng/ml, док је изостанак ефекта био присутан код пацијената са концентрацијама итраконазола нижим од 500 ng/ml. Међутим, веће концентрације итраконазола у пљувачци након примене препарата са циклодекстрином могу се објаснити и директним контактом итраконазола са букалном мукозом, тим пре што у пљувачци није пронађено присуство активног метаболита (54).

Даљим истраживањима синетисана је нова алтернативна парентерална формулација у којој су већи кристали лековите супстанце уситњени у одговарајућем сурфактанту, и представљају физички стабилне дисперзије које се састоје од кристала средње величине (98, 99). У поређењу са формулацијом са бета циклодекстрином, истом дозом ове формулације су се постизале веће максималне концентрације итраконазола, док су концентрације на крају дозног интервала биле сличне. Због великих варијација терапијских концентрација након пероралне примене, парентералне формулације би биле бољи избор за почетак лечења код животно угрожених пацијената (98).

Формулација „*Super bioavailability (SUBA)-ITZ*“ садржи чврсту дисперзију итраконазола у полимерном матриксу који олакшава растварање лека при рН вредностима у горњим партијама гастроинтестиналног тракта (за разлику од конвенционалних капсула које захтевају киселу средину за оптималну растворљивост) (97).

Naqvi и сарадници су испитивали биорасположивост две формулације перорално примењеног итраконазола, конвенционалних капсула два произвођача и супрабиорасположивих капсула са унапређеном полимерном гранулацијом (APSG™-*Advanced Polymeric Spray Granulation*; формулације са побољшаном растворљивишћу и биорасположивошћу слабо растворљивог итраконазола) у условима након масног оброка (22). Дошли су до закључка да је фармакодинамска активност у смислу односа AUC и минималне инхибиторне концентрације лека (MIC) AUC/MIC упоредива између испитиваног лека у дози од 100мг и референтног лека у дози од 200мг. На основу овог испитивања може се очекивати да би побољшана формулација имала исту ефикасност при примени дупло мање дозе од досадашњих конвенционалних капсула (22).

Многа стања у гастроинтестиналном тракту, иако спадају у физиолошка, доприносе интер и интра-индивидуалној варијабилности ресорпције лекова примењених пероралном путем (100). Промене у запремини и саставу луминалних течности, њихових рН вредности, као и промене у покретљивости и времену проласка лека унетог *per os* кроз различите делове гастроинтестиналног тракта могу допринети варијабилности постигнутих концентрација лека у плазми. Аутори *Grimm* и сарадници су у свом истраживању дошли до сазнања да је интериндивидуална и интраиндивидуална варијабилност резидуалних запремина желуца присутна чак и под стандардизованим клиничким условима (100). Детаљне информације о утицају ових фактора на ресорпцију итраконазола су дати у одељку 1.9.1.

Међутим, ВВЛ показују значајну варијабилност и у току процеса дистрибуције, метаболизма и елиминације након примене код људи. Познат је утицај полиморфизма

гена који доводе до различите експресије ензима CYP P450 који су укључени у метаболизам великог броја лекова, укључујући и итраконазол (62-64). Различита ензимска активност се може одразити на процесе метаболизма, варијабилност у клиренсу, полувремену елиминације, а самим тим и на биорасположивости лека (28). Детаљније о улози метаболичких процеса на варијабилност фармакокинетики итраконазола је описано одељку 1.9.2.. Такође, у претходном тексту је описан и допринос других фактора (пол, етничка припадност, узраст и лек-лек интеракције) на варијабилност овог лека.

1.11. Терапијски мониторинг итраконазола

Бројни фактори одређују исход антигљивичних инфекција, укључујући стање имунитета домаћина, осетљивост патогена на лекове, место инфекције, време дијагнозе у односу на почетак антигљивичне терапије, отклањање извора инфекције (нпр. операција или уклањање васкуларног катетера) као и ефикасну примену одговарајуће дозе најмоћнијег и најбезбеднијег антимикотика (46). Међутим, чак и ако се започне са одговарајућим леком и режимом дозирања, изложеност леку на месту инфекције може бити неадекватна и због фармакокинетичке варијабилности и може допринети неуспеху лечења. Разумевање фармакокинетики и фармакодинамики ових лекова је важно за оптимизацију избора лека и режима дозирања. Мерење концентрације лека у крви, односно (Therapeutic drug monitoring - ТДМ), омогућава праћење степена изложености леку и одржавање нивоа лека у терапијском опсегу (101, 102).

Терапијско праћење итраконазола и његовог активног примарног метаболита хидрокси-итраконазола омогућава праћење адхеренције, максимизирање ефикасности и минимизирање ризика од токсичности, посебно имајући у виду варијабилност биорасположивости итраконазола (102). ТДМ итраконазола такође може допринети минимизирању ризика од лек-лек интеракција.

Да би ТДМ био од користи, требало би да се испуне одређени критеријуми, а то су доступност валидираног теста, доказана варијабилна интериндивидуална изложеност, висока корелација између концентрације лека у крви и његове ефикасности/токсичности и уска терапијска ширина лека (101). Метода за мерење азолних антифунгалних лекова се врши помоћу течне хроматографије са тандемском масеном спектрометријом (102).

Најважније питање пре спровођења ТДМ-а је да ли ће измерена концентрација лека утицати на промену плана лечења (19). ТДМ триазола није део рутинске праксе, али може имати велику улогу у лечењу инвазивних гљивичних инфекција (19). Велика варијабилност постигнутог нивоа лека у плазми и слаба повезаност између примењене дозе и концентрације у плазми, могу се приписати различитим факторима као што су: тешка инсуфицијенција јетре или бубрега, гојазност, у педијатријској популацији, стања која прати отежана ресорпција (дијареја, мукозитис), тешке форме инфекција или, у току профилаксе, код неутропеничних пацијената (19, 103). Код одређених категорија, на пример код животно угрожених пацијената у јединицама интензивне неге или оних са тешким формама мукозитиса, може бити потребно давање лека преко назогастричне сонде или перкутане ендоскопске гастростоме (ПЕГ). Тренутно постоји мало података о ресорпцији триазола кроз назогастричну сонду или ПЕГ па би за спровођење терапијских одлука о лечењу лековима из ове групе, ТДМ био од великог

значаја (104). Са изузетком итраконазола, где се препоручује праћење постигнутих концентрација након једне до две недеље од почетка терапије, не постоје коначне препоруке за ТДМ осталих триазола (104).

ТДМ итраконазола је оправдан због његове сложене, нелинеарне фармакокинетики и значајне интраиндивидуалне и интериндивидуалне варијабилности у серумским концентрацијама лека (105). Разлог за присуство великих разлика у постигнутим концентрацијама итраконазола при лечењу овим леком, је, пре свега, слаба растворљивост и неправилна ресорпција, зависно од формулације (105). Због дугог полувремена елиминације, за мерење равнотежне концентрације узима се време након седам дана од почетка терапије и прва мерења не треба спроводити пре ове временске тачке. Идеално је мерити концентрацију на крају дозног интервала, али због дугог полувремена елиминације концентрације измерене у средини дозног интервала се не разликују знатно од оних измерених на његовом крају. Након што се код пацијента достигну устаљене терапијске концентрације, нема јасно дефинисаних препорука када их треба проверавати (19). У водичу за лечење гљивичних инфекција из 2019. год. препоручује се да се почетно мерење концентрације на крају дозног интервала врши 5-7 дана након почетка лечења, промене режима дозирања, могућих интеракција, а да се поновно мерење врши након месец дана у случају акутног лечења или након три месеца у случају да се примењује као профилакса (37). Насупрот овоме, други водичи наводе да прво мерење треба бити након 10-14 дана од почетка терапије (106). Требала би се размотрити поновна провера код пацијената код којих се уводе у терапију или се прекида терапија лековима који ступају у интеракцију са итраконазолом, код новонасталих стања која доводе до промена у ресорпцији или када постоје знаци изостанка ефекта лека или знаци токсичности. Већина водича препоручује да концентрације итраконазола на крају дозног интервала за профилаксу гљивичних инфекција износи 0,5mg/L, а за лечење 1mg/L (19, 37). Најновији осврт на ТДМ итраконазола указује на то да су идеалне концентрације, које су уопштено прихваћене: 1 µg/mL за профилаксу и ≥ 2 µg/mL за лечење плус постигнуте вредности хидрокси-итраконазола (107). Претходна истраживања су показала да само 54-86% пацијената лечених итраконазолом постигне концентрацију лека у терапијском опсегу (108). Због тога је ТДМ итраконазола важан за побољшање изложености леку, оптимизацију клиничких исхода код оних са инвазивном гљивичном инфекцијом и смањење нежељених реакција на лек (108). Циљни терапијски опсег итраконазола није чврсто утврђен и може варирати у зависности од установе, врсте болести или њене болести.

И поред тога што су досадашње препоруке за спровођење ТДМ итраконазола недовољно усаглашене, када год постоје могућности за његово спровођење, дозирање треба да буде вођено терапијским мониторингом, нарочито код популација пацијената са ризиком од изузетно ниске или високе изложености леком (на пример код превремено рођене новорођенчади; критично оболелих пацијената са измењеним волуменом дистрибуције; код тешке хипоалбуминемије; код пацијената са гастроинтестиналним проблемима ресорпције; очекиваних интеракција лекова; код прекомерно гојазних пацијената) (35). Поред тога, ТДМ антимикотика може пружити корисне информације код пацијената код којих лечењем није постигнут жељени ефекат.

1.12. Фармакокинетичка анализа

У клиничкој фармакокинетици, примењују се одговарајуће анализе, просторне и непросторне, уз употребу одговарајућих математичких модела (109, 110). Фармакокинетички модели су хипотетичке структуре које се користе за описивање

судбине лека у биолошком систему након његове примене и конструишу се на основу добијених података промене концентрације лека и метаболита у функцији времена (111). Понашање лекова у биолошким системима се може описати фармакокинетичким моделима од једног или више простора, који су дефинисани као хомогена целина која, као таква, не представља анатомску или физиолошку целину) (109, 110).

Непросторна анализа се заснива на моделу са далеко ограниченијом структуром и доменом применљивости од модела са више простора. И поред тога, ова анализа се широко примењује у фармакокинезици и у многим областима замењује вишепросторну анализу (112). Најширу примену је нашла у клиничком развоју лека (113). Добро урађена и интерпретирана непросторна фармакокинетска анализа, може послужити као извор информација о леку, и помоћи у избору коначног фармакокинетичког модела који ће се користити током процеса развоја лека. Такође, значајна је и у каснијим фазама испитивања лека за добијање информација о интеракцијама између лекова, утицају хране на фармакокинезику лека, извођење студија биоеквиваленције и слично (113). У литератури је кинетика итраконазола у највећој мери описивана непросторном анализом и углавном су коришћени подаци добијени из клиничких фармакокинетичких студија биоеквиваленције (17, 52). Међутим, поред непросторне анализе постоје и бројна истраживања у којима је кинетика итраконазола описивана и моделима једног, два и више простора (55, 58, 114). Наиме, развојем методологије али и софтверских решења, показано је да се кинетика итраконазола, узимајући у обзир карактеристике самог лека, а нарочито његову липофилност одвија по вишепросторном моделу (58, 115).

Просторна анализа подразумева представљање људског организма као систем одељака (простора) (109, 110). Број простора (одељака) у моделу зависи од брзине дистрибуције лека у различите делове тела. Када концентрација лека, током његове елиминације, у системској циркулацији и у свим ткивима опада истом брзином због брзе дистрибуције лека у организму, понашање таквог лека се описује као једнопросторни фармакокинетички модел (116). За такве лекове се претпоставља се тренутно дистрибуирају у целом телу и да постижу равнотежу у ткивима (21, 111). *Henning* и сарадници су у свом истраживању описали кинетику итраконазола и хидрокси-итраконазола моделом једног простора и ресорпцијом првог реда користећи приступ популационе фармакокинетике (55).

Код модела са два простора примењени лек се тренутно дистрибуира у ткивима која чине централни простор (високо перфундована ткива као што су срце, плућа, бубрези, јетра и мозак), док се дистрибуција значајне количине лека у друга ткива (периферни простор) дешава приметно споријом брзином (111, 116). *Abdel-Rahman* и сарадници су у свом истраживању користили популациони фармакокинетички модел итраконазола са два простора и елиминацијом првог реда, и примењени модел је добро описао профиле концентрација овог лека примењеног у виду раствора са хидроксипропил бета циклодекстрином (114). Да фармакокинетички модел са два простора добро описује профиле концентрација итраконазола и његовог активног метаболита, закључили су и *Кокс* и сарадници примењујући формулацију итраконазола у облику капсула (117). *Yun* и сарадници су испитивали утицај хране на биорасположивост капсула и таблета итраконазола и том приликом су користили фармакокинетички модел од два простора којим су објаснили разлике у постигнутим резултатима (58).

Оно што је посебно потребно нагласити је да су, генерално, фармакокинетичка испитивања, уз испитивање безбедности и подношљивости, незаобилазан део раних фаза клиничких испитивања, уз обавезно укључивање здравих особа код готово свих

потенцијално нових лекова (28, 118). Захваљујући овако стеченим знањима процењује се утицај неких од фактора присутних код појединих пацијената (различита стања и обољења, примена других терапијских агенаса итд.), који могу да укажу на потребу за изменом стандардног начина дозирања лека. Ово се посебно односи на лекове са високо варијабилном фармакокинетиком, као што је итраконазол, што иде у прилог увођења TDM овог лека, нарочито код пацијената са тежом клиничком сликом гљивичних инфекција, а уз примену других медикамената, када расте број потенцијално значајних клиничких интеракција (50, 88, 119).

На основу свега изложеног постављене су следеће:

2. ХИПОТЕЗЕ

1. Постоје статистички значајне разлике у концентрацији лека итраконазола и његовог метаболита хидрокси-итраконазола у крви здравих људи након његове једнократне пероралне примене, као и разлике између фармакокинетичких параметара итраконазола и хидрокси-итраконазола код испитаника добијених применом модел-независне (непросторне анализе), које су условљене деловањем пола, индекса телесне масе и старости испитаника.

2. Постоји значајан утицај испитиваних фактора (пол, узраст и индекс телесне масе) на варијабилност фармакокинетики итраконазола након давања лека per os када се примени модел-зависна (просторна) фармакокинетичка анализа.

За проверу ових хипотеза постављени су следећи:

3. ЦИЉЕВИ:

1. Испитати промену концентрације лека итраконазола и његовог метаболита хидрокси-итраконазола у крви у функцији времена након једнократне примене лека код здравих испитаника.
2. Израчунати фармакокинетичке параметре итраконазола и хидрокси-итраконазола на основу измерених концентрација у крви применом непросторне анализе.
3. Применом мултирегресионе анализе испитати утицај пола, индекса телесне масе и узраста на фармакокинетичке параметре итраконазола и хидрокси-итраконазола добијене непросторном анализом, па на основу добијене значајности поделити испитанике у групе (везано за пол, индекс телесне масе и узраст).
4. Извршити поређење концентрација итраконазола и хидрокси-итраконазола у крви у функцији времена између изабраних анализираних група испитаника.
5. Израчунати фармакокинетичке параметре итраконазола и хидрокси-итраконазола помоћу непросторне анализе и поређење између изабраних анализираних група.
6. Израчунати фармакокинетичке параметре итраконазола помоћу једнопросторног модела и упоредити са параметрима који су добијени применом непросторног модела између изабраних анализираних група испитаника.
7. Израчунати фармакокинетичке параметре итраконазола двопросторним моделом и применом линеарне регресионе анализе испитати корелацију између изабраних фармакокинетичких параметара једнопросторног и двопросторног модела код анализираних група.

4. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ

4.1. Испитаници и дизајн студије

Студија је реализована као ретроспективна анализа података добијених из клиничког фармакокинетичког испитивања итраконазола у здравих испитаника, након пероралне примене 100 милиграма итраконазола код 38 учесника. У овом истраживању је спроведена фармакокинетичка анализа података добијених из серија узорака испитаника који су учествовали у испитивању упоредне биолошке расположивости и процене биолошке еквивалентности Kanazol® капсула од 100 милиграма итраконазола (Slaviamed d.o.o, Београд) и Sporanox® капсула од 100 милиграма итраконазола (JanssenCilag S.P.A, Италија), на пун желудац након стандардног масног obroка. Овим испитивањем је потврђена биолошка еквивалентност ова два препарата лека, стога су Kanazol® капсуле стављене на наше тржиште као генерички лек и самим тим је било могуће да се оба препарата и сви испитаници који су их примали, кроз серије добијених и анализираних узорака обухвате овим истраживањем (17). Узорци плазме за добијање аналитичких и фармакокинетичких података прикупљени су из рандомизоване, отворене, моноцентричне, делимично поновљене, троструко унакрсне студије са два третмана, у три секвенце и три периода времена, након једнократне пероралне дозе од 100 милиграма испитиваног и референтног препарата који садржи као активну супстанцу итраконазол (17).

У студију су били укључени испитаници:

- Који су здрави, припадници оба пола, узраста од 18-55 година
- Индекса телесне масе (BMI) од 19-29 kg/m²
- Непушачи
- Који не конзумирају алкохол и не злоупотребљавају лекове и психоактивне супстанце
- Особе женског пола са негативним тестом на трудноћу
- Учесник у студији је потписао/потписала пристанак за учешће у испитивању
- Способни за сарадњу са истраживачем и његовим особљем.

Критеријуми за неукључивање у студију:

- Клинички значајна обољења мање од 4 месеца пре примене лека који се испитује
- Клинички значајан хируршки захват мање од 4 месеца пре примене лека који се испитује
- Обољења респираторног тракта
- Обољења кардиоваскуларног система (ангина пекторис, инсуфицијенција миокарда, хипо- и хипертензија, аритмије)
- ЕКГ абнормалности или абнормалности виталних знакова (сistolни крвни притисак испод 90 mm Hg или изнад 140 mm Hg, или дијастолни испод 60 mm Hg, односно изнад 80 mm Hg)
- Ендокрини поремећаји (поремећај тиреоидне функције, инсуфицијенција коре надбубрега, *diabetes mellitus*, *diabetes insipidus* и др.)
- Хронична обољења јетре, бубрега, гастроинтестиналног тракта, неуролошка и/или психијатријска обољења
- Позитиван тест на алкохол и психоактивне супстанце

- Алергија на храну, нетолеранција (посебно нетолеранција на галактозу) или специјална дијета која је по мишљењу истраживача контраиндикована са учешћем у испитивању
- Алергијске реакције на итраконазол и друге састојке формулација
- Редовна примена лекова, 14 дана и мање, пре самог испитивања, изузев оралних контрацептивних средстава
- Учесници у другим клиничким испитивањима или донори крви три месеца пре истраживања
- Немогућност или неспремност придржавања одредбама протокола
- Позитиван налаз HBAg, анти-HCV антитела, анти-HIV-1/ХИВ-2 антитела и гравидитет
- Клинички значајни налази током узимања анамнезе, лекарског прегледа, хематолошких анализа, биохемијских анализа и анализ урина
- Клинички значајна историја реакција на лекове у прошлости

Критеријуми за искључивање учесника из студије

- Појава било ког критеријума за неукључивање у испитивање
- Повреда протокола
- Тежак нежељени догађај
- Одлуком главног истраживача
- Одлуком испитаника
- Одлуком покретача клиничког испитивања

Седам дана пре почетка студије поред детаљних информација које су потенцијални учесници добили и давања писаног пристанка евалуација се састојала од следећег:

процена горе поменутих критеријума за укључивање/неукључивање, медицинске и фармакотерапијске анамнезе, физикалног прегледа и процене виталних знакова (укључујући телесну тежину, висину, индекс телесне масе, ИТМ, вредности крвног притиска и пулса), 12. канални ЕКГ и клиничке лабораторијске евалуације, укључујући тест на трудноћу код женских испитаника. Поновна евалуација анамнестичких података и виталних знакова је урађена при пријему у болницу. Наредног дана испитаници су узимали након стандардизованог висококалоричног obroка (800-1000 kcal) једну капсулу лека у три наврата, што је било раздвојено периодом испирања (washout) од 14 дана (17). Укупно је било 38 учесника у студији, са 16 добијених узорака крви по испитанику у једном периоду, у одговарајућим временским интервалима (време пре давања лека до 72 сата након тога: 0.0; 1.0; 2.0; 3.0; 3.5; 4.0; 4.5; 5.0; 5.5; 6.0; 7.0; 9.0; 12.0; 24.0; 36.0 и 72.0), што је означено као сетови концентрација, а реализовано је у 3 временска периода. На тај начин је добијено укупно 114 сета концентрација лека (а што је у случају испитивања утицаја пола износило 66 серија добијених од испитаника мушког пола и 48 серија од испитаница женског пола). Измерене концентрације итраконазола и хидрокси-итраконазола су биле коришћене за спровођење даљих фармакокинетичких и статистичких анализа у истраживању.

4.2. Аналитички метод

Плазматске концентрације итраконазола и хидрокси-итраконазола су анализирани помоћу валидираних метода течне хроматографије са масеном спектрометријом, као што је претходно описано (17, 120).

Анализе узорака су постављене за вредности од 2,00–100,00 ng/mL и за итраконазол и за његов метаболит, са доњом границом квантификације од 2,00 ng/mL. Узорци су припремљени течно-течном екстракцијом диетил етром на pH 3.6 помоћу течне хроматографије високих перформанси - HPLC, Alliance 2695, Waters са масеном спектрометријом ZQ, Quattro Micro, Waters. Као мобилна фаза коришћена је смеша 5,00 mM амонијум-ацетата и ацетонитрила (30:70; v/v) при брзини протока од 0,20 mL/min. Укупно време рада било је 6,00 минута са приближно 2,80 минута за итраконазол, 2,30 минута за хидрокси итраконазол и 2,20 минута за време задржавања интерног стандарда кетоназола. Детекција је извршена на масеном спектрометру (ZQ, Quattro Micro, Waters, Massachusetts, САД) опремљеном електроспреј јонизацијом позитивног поларитета, са следећим подешавањима детектора: електроспреј јонизација (ESI), јонизација позитивног поларитета; капиларни напон, 3,5 kV; температура извора, 110°C; температура десолвације, 350°C; проток десолвације азота, 400,00 L/h; проток азотног конуса, 50,00 L/h. Добијене концентрације итраконазола и хидрокси-итраконазола у плазми су коришћене за спровођење фармакокинетичких и статистичких анализа.

4.3. Просторна и непросторна анализа фармакокинетичких параметара итраконазола

Појединачни профили итраконазола из плазме испитаника су коришћени за израчунавање фармакокинетичких параметара применом програма Kinetica software version 5.0 (Thermo Fisher Scientific Inc., USA). Фармакокинетички параметри су коришћени за непросторну (модел-независну) фармакокинетичку анализу, као и за просторну (модел-зависну) фармакокинетичку анализу. Просторна анализа је обухватила фармакокинетички модел од једног простора и фармакокинетички модел два простора.

4.3.1. Непросторна (модел независна) фармакокинетичка анализа

Фармакокинетички параметри који су били обухваћени непросторном анализом:

- $C_{\max}$ – максимална измерена концентрација итраконазола и хидроксиитраконазола у плазми
- $t_{\max}$ – време за које је постигнута максимална концентрација итраконазола у плазми након примене лека
- AUC_{72h} – површина испод криве концентрација – време од времена 0 до времена узимања последњег узорка, које износи 72h. Одређује се применом линеарног трапезоидног правила.
- $AUC_{0\infty}$ - површина испод криве концентрација-време са екстраполацијом у бесконачност.

$AUC_{0\infty} = AUC_{72h} + C_{72}/K_e$. C_{72} је последња измерена концентрација итраконазола у серуму у 72. сату.

- k_e – терминална константа брзине елиминације. Одређује се регресионом анализом користећи најмање четири задње тачке терминалног дела логаритамски

трансформисане линеарне криве концентрација-време које су веће од доње границе квантификације.

- $t_{1/2}$ – полувреме елиминације, $t_{1/2} = \ln 2 / k_e$
- t_{lag} – време након примене лека до почетка ресорпције

С обзиром на то да треба испитати полне разлике у фармакокинезици и узети у обзир антропометријске разлике између мушкараца и жена релевантне за ову тему, вредности параметара под називом C_{max} , AUC_{72h} , AUC_{∞} су кориговане према телесној тежини испитаника, односно њихова вредност подељена је односом дате дозе лека (100 мг) и телесне тежине изражене у килограмима (изражене као $C_{max\text{corr}}$, $AUC_{72h\text{corr}}$, $AUC_{\infty\text{corr}}$).

Формуле које се користе за израчунавање фармакокинетичких параметара за непросторну анализу са временом одлагања (lag time):

$$AUC_i = (t_i - t_{i-1}) \frac{(C_{i-1} + C_i)}{2}$$

$$AUMC_i = (t_i - t_{i-1}) \frac{(t_{i-1}C_{i-1} + t_iC_i)}{2}$$

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC} - (t_{lag} + \frac{1}{k_a})$$

$$Cl/F = \frac{doza}{AUC}$$

$$V_z/F = \frac{doza}{AUC \cdot k_e}$$

$$V_d/F = \frac{doza \cdot AUMC}{AUC^2}$$

За извођење непросторне анализе у софтверском програму *Kinetica software version 5.0* био је одабран приступ дијалогу *NCA Assistant Extravascular*, вршено је уношење вредности концентрација лека или активног метаболита, а затим је избором одговарајућих метода вршено и конфигурисање јединица фармакокинетичких параметара уношењем основних јединица за време, количину и запремину. У другом кораку је био одабран метод AUC^* , док су даља подешавања параметара вршена одабиром опција из овог метода. AUC од нултог времена до последњег квантитативног мерења концентрација лека и метаболита су била процењена коришћењем правила трапеза (линеарно правило) - (параметри израчунати на тај начин су били C_{max} , $C_{max\text{corr}}$, t_{max} , AUC_{72h} , $AUC_{72h\text{corr}}$, AUC_{∞} и $AUC_{\infty\text{corr}}$, V_d/F , $t_{1/2}$, Cl/F , и k_e).

4.3.2. Просторна (модел зависна) фармакокинетичка анализа

Фармакокинетичком анализом добијеног једнопросторног модела били су обухваћени следећи параметри:

- k_a - константа ресорпције, описује брзину којом лек улази у систем, изражену у јединици h^{-1} . k_a се односи на полувреме ресорпције ($t_{1/2a}$) према следећој једначини: $k_a = \ln(2)/t_{1/2a}$;

- t_{lag} - време одлагања, односно време од примене лека до његове појаве у циркулацији.
- $C_{maxcalc}$ - максимална измерена концентрација итраконазола
- $t_{maxcalc}$ – време где је $t=C_{maxcalc} - t_{maxcalc}$
- AUC – површина испод криве концентрација-време
- $C_{maxcalc\ corr}$ и AUC_{corr} – вредности $C_{maxcalc}$ и AUC подељене односом дате дозе лека (100 мг) и телесном тежином испитаника израженом у килограмима.
- Vd/F – привидни волумен дистрибуције након оралне примене лека.
- Vz/F – привидни волумен дистрибуције у терминалној фази елиминације након оралне примене лека.
- k_e - константа елиминације из централног простора.
- α (alpha)– експонент
- Cl/F - привидни укупни клиренс лека из плазме након оралне примене коригован са вредношћу биорасположивости.

Формуле које су коришћене за израчунавање фармакокинетичких параметара за анализу једног простора са временом одлагања (*lag time*):

$$\begin{aligned}
 K_{el} &= \alpha \\
 V_c &= \frac{Dose}{A} \\
 AUC &= A \frac{K_a}{K_a - \alpha} \left(\frac{1}{\alpha} - \frac{1}{K_a} \right) \\
 AUMC &= \left[A \frac{K_a}{K_a - \alpha} \left(\frac{1}{\alpha^2} - \frac{1}{K_a^2} \right) \right] \\
 MRT &= \frac{AUMC}{AUC} - \left(lag + \frac{1}{K_a} \right) \\
 T_{1/2\alpha} &= \frac{\ln 2}{\alpha} \\
 Cl &= \frac{Dose}{AUC} \\
 V_{ss} &= Cl \cdot MRT \\
 V_z &= \frac{Cl}{\lambda_z}
 \end{aligned}$$

Фармакокинетичком анализом двопросторног модела били су обухваћени следећи фармакокинетички параметри:

- k_a - константа ресорпције, описује брзину којом лек улази у систем, изражену у јединици време⁻¹. k_a се односи на полувреме ресорпције ($t_{1/2a}$) према следећој једначини: $k_a = \ln(2)/t_{1/2a}$
- $C_{maxcalc}$ - максимална измерена концентрација итраконазола коригована према телесној тежини испитаника и примењеној дози лека
- $t_{maxcalc}$ – време где је $t=C_{max}-t_{maxcalc}$
- AUC – површина испод криве

- $C_{\max\text{calc corr}}$ и AUC_{corr} – вредности $C_{\max\text{calc}}$ и AUC подељене односом дате дозе лека (100 мг) и телесном тежином испитаника израженом у килограмима
- MRT – средње време задржавања лека
- $V1/F$ – привидни волумен дистрибуције лека у централном или плазма простору у моделу са два простора након оралне примене лека.
- Vz/F – привидни волумен дистрибуције у терминалној фази елиминације након оралне примене лека
- k_e - константа елиминације из централног простора
- k_{12} - константа преласка из централног у периферни простор.
- k_{21} – константа преласка из периферног у централни простор.
- α (alpha) и β (beta) – експоненти.
- A, B - коефицијенти у збиру експоненцијала.
- Cl/F - привидни укупни клиренс лека из плазме након оралне примене коригован са вредношћу биорасположивости.

Формуле које су коришћене за израчунавање фармакокинетичких параметара за анализу екстраваскуларног модела са два простора:

$$\begin{aligned}
 a &= K_{el} + K_{12} + K_{21} \\
 b &= a^2 - 4K_{el} \cdot K_{21} \\
 \alpha &= \frac{1}{2}(a + \sqrt{b}) \\
 \beta &= a - \alpha \\
 A &= C_o \left(\frac{K_{21} - \alpha}{\beta - \alpha} \right) \\
 B &= C_o - A \\
 V_c &= \frac{Dose}{A + B} \\
 AUC &= \left[A \frac{K_a}{K_a - \alpha} \left(\frac{1}{\alpha} - \frac{1}{K_a} \right) \right] + \left[B \frac{K_a}{K_a - \beta} \left(\frac{1}{\beta} - \frac{1}{K_a} \right) \right]
 \end{aligned}$$

За извођење просторне анализе кинетике првог реда је у наведеном софтверском програму одабран приступ дијалогу *Fitting*, а затим су избором одговарајућих метода конфигуриране јединице тражених параметара. Ове методе се односе на кинетику прве дозе лека након екстраваскуларне примене, а у анализу је била укључена опција са израчунавањем фармакокинетичког параметра t_{lag} . У другом кораку је, поред осталих метода, додата опција *FitMicroExtravascular* која је омогућавала подешавање броја одељака од којих је зависило да ли је даље израчунавање вршено као модел једног или више простора. У трећем кораку извођења просторне анализе је био одабран *PKExFitDerive* метод који је омогућио добијање додатних фармакокинетичких параметара (параметри који су били израчунавани просторним анализама су: k_a , $t_{\max\text{calc}}$, $C_{\max\text{calc}}$, $C_{\max\text{calc corr}}$, AUC , AUC_{corr} , MRT , Vd/F , $V1/F$, Vz/F , k_e , k_{12} , k_{21} , α и β експоненти, A и B - коефицијенти у збиру експоненцијала, Cl/F).

Фармакокинетички параметри добијени овим анализама су коришћени за даљу статистичку обраду.

4.4. Снага студије и величина узорка

Величина узорка је израчуната на основу критеријума који подразумевају примену вероватноће грешке првог типа од 5% и снагу студије од 80% уз помоћ студентовог т-теста за независне узорке, а коришћењем статистичког програма G* power 3.1.9.7. Када је израчунавана разлика између полова у изложености леку, а изражено уз помоћ површине испод криве - AUC, на основу претходног истраживања (52) где је код мушкараца параметар AUC био у просеку 1766 h*ng/mL (SD 507,6), а жена 1233 h*ng/mL (SD 785,7), док је утицај величине ефекта био 0.8056, израчунато је, на основу ових резултата, да је најмање потребан број серија концентрација итраконазола био по 26 у мушког и у женског пола.

4.5. Статистичка анализа података

За статистичку обраду података је коришћен софтвер SPSS version 26.0 software (IBM, USA, 2019). Континуалне варијабле су представљене медијаном (са интерквartilним опсегом: 25. и 75. перцентила) или геометријском средином са стандардном девијацијом, као и медијаном (са опсегом минимум-максимум), и категоријским варијаблама као бројем (процентима). За континуалне варијабле, за поређење између група (пола) је коришћен Mann-Whitney тест за непараметријску дистрибуцију параметара, а за поређење зависних варијабли примењен је Wilcoxonov тест рангова са предзнаком. За поређење разлика у концентрацијама лека и метаболита у функцији времена за сваку од три примене лека код испитаника коришћен је Фридманов тест за поновљена мерења. Колмогоров-Смирнов тест се користитио за потврду непараметарске дистрибуције параметара. Категоријски подаци су упоређени коришћењем Хи-квадрат теста.

Вишеструка линеарна регресиона анализа је извршена коришћењем података (AUC_{∞}) добијених из непросторне анализе итраконазола и хидрокси-итраконазола као зависних варијабли, а узраста, пола и индекса телесне масе као независних варијабли.

Анализа линеарне регресије је извршена за AUC, AUC_{corr} , C_{maxcalc} и $C_{\text{maxcalc corr}}$ између једнопросторних и двопросторних модела. Приказана је као дијаграм *goodness-of-fit plots*, док је повезаност ових параметара (модел са једним простором наспрам двопросторног модела) изведена Пирсоновом корелацијом. Фишеров егзактни тест је коришћен за испитивање односа одређених фармакокинетичких параметара ($k_a < k_e$ и $k_a > k_e$) код мушкараца и жена. Спирманова корелациона анализа је коришћена за процену односа између фармакокинетичких параметара.

За испитивање интраиндивидуалне варијабилности (IIV) фармакокинетичког параметра C_{max} , израчунаван је коефицијента варијације C_{max} ($CV_{C_{\text{max}}}\%$) према следећој формули:

$$CV_{C_{\text{max}}}(\%) = 100 \times \sqrt{e^{swr^2} - 1};$$

$CV_{C_{\text{max}}}(\%)$ – коефицијент варијације у процентима; SWR^2 – варијанса (квадрат стандардне девијације) *log*-трансформисаних вредности C_{max} (*Within-subject Residual variance*) у студији троструко укрштеног дизајна; e – Еулеров број, природна база логаритма (~ 2.718).

За испитивање интраиндивидуалне варијабилности мушкараца и жена између истих временских тачака сетова концентрација истог испитаника након три примене лека итраконазола израчунаван је коефицијент варијабилности ($CV\%$) према следећој формули:

$$CV\% = \frac{SD}{\text{средња вредност концентрација}} \times 100,$$

а затим је из тих вредности добијена медијана CV%, док је за добијање *p* вредности коришћен Фридманов тест.

Оптимални праг (*cut-off*) фармакокинетског параметра *A* за процену испуњености услова за примену двопросторног модела одређен је ROC анализом (engl. *receiver operating characteristic curve*), на нивоу целог узорка, али и посебно за мушкарце и жене. Добијене су осетљивост, специфичност и гранична вредност за сваки сет критеријума скрининга за испуњеност услова за примену двопросторног модела посматрањем овог фармакокинетског параметра.

Вредност $p < 0.05$ се сматрао значајном током свих анализа. Након урађене анализе, сви резултати су приказани табеларно и графички.

4.6. Одлука Етичког одбора

Документацију о клиничкој фармакокинетичкој студији билошке еквиваленције су одобрили Агенција за лекове и медицинска средства (АЛИМС) (решење број 515–04-01565– 14-1, од 24.12.2014.) и Етички одбор Војномедицинске академије, Београд (протокол број SKF-VMA-VDS-2/2014, одлука од 31.10.2014). Након тога ово академско испитивање је спроведено 2015. год. у Центру за клиничку фармакологију Војномедицинске академије у складу са принципима ICH GCP, и најновијом верзијом Хелсиншке декларације. Коришћење резултата из поменуте клиничке студије је одобрио Етички одбор ВМА, Београд, решењем број 53/2019 од 04.07.2019. Даљу обраду добијених података и њихово публикување у циљу израде докторске дисертације одобрио је исти Етички одбор, решењем број 103/2024 од 04.11.2024. год. и Етички одбор Медицинског факултета ВМА, решењем број 2/11/2024 од 22.11.2024. године.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. Демографске и клиничке карактеристике учесника у студији фармакокинетице итраконазола након једнократне оралне формулације лека

У клиничку фармакокинетичку студију из које је произашла даља фармакокинетичка и статистичка анализа било је укључено укупно 38 здравих испитаника који су учествовали у студији испитивања биолошке еквивалентности итраконазола (22 мушког пола и 16 женског пола). Демографски подаци, физички прегледи и лабораторијске анализе учесника студије приказани су у табели 2. Просечна старост свих испитаника је била $38 \pm 6,7$ година (опсег година 23 до 55 година). Просечан индекс телесне масе је био $24,85 \pm 2,27$. Сви испитаници су имали нормалне клиничке налазе, укључујући вредности крвног притиска, пулса и налаз на 12. каналном ЕКГ-у. Сви лабораторијски налази су били у оквиру референтних вредности (табела 2), укључујући и целокупни преглед урина, негативне тестове на HbsAg, анти HCV и анти HIV антитела, као и тест на трудноћу код особа женског пола у складу са протоколом студије, односно критеријумима за укључивање/неукључивање у студију.

Табела 2. Демографски подаци, клиничке и лабораторијске карактеристике учесника у фармакокинетичкој студији итраконазола након оралне примене једне дозе лека

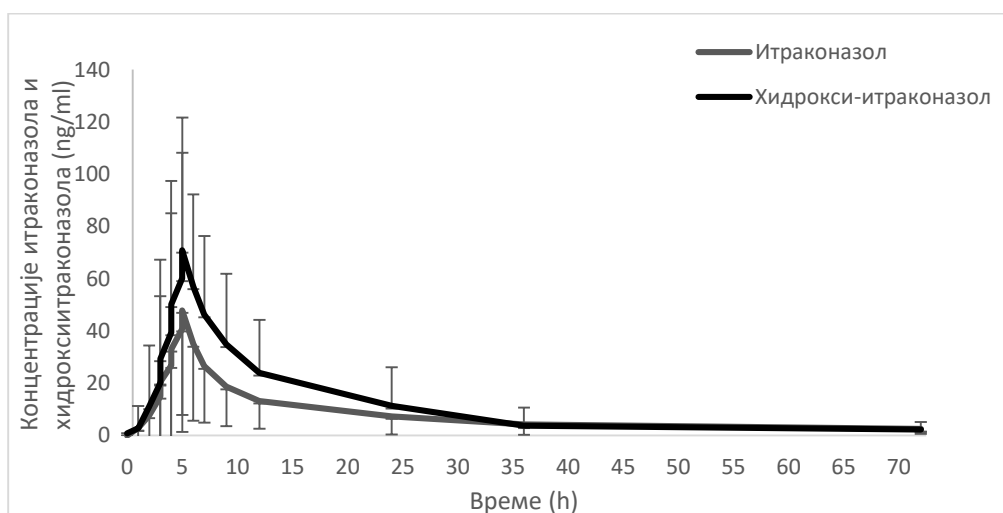
Посматрани параметри испитаника	
	<i>n</i> =38
Године старости	37.00 (33.75-41.00)
Телесна тежина (kg)	77.50 (68.75-90.00)
Висина (cm)	177.50 (171.75-183.00)
BMI (kg/m ²)	25.22 (22.99-27.41)
Еритроцити ($\times 10^{12}/L$)	4.76 (3.67-5.01)
Хемоглобин (g/L)	135.50 (126.00-145.25)
Хематокрит	0.42 (0.39-0.45)
Леукоцити ($\times 10^9/L$)	6.60 (5.71-7.51)
Тромбоцити ($\times 10^9/L$)	247.00 (220.00-273.50)
Глукоза (mmol/L)	5.00 (4.70-5.30)
Креатинин (mmol/L)	66.00 (52.75-76.50)
AST (IU/L)	21.00 (19.75-23.25)
ALT (IU/L)	22.00 (17.75-29.50)
ALP (U/L)	132.00 (115.50-159.00)
Протеини (g/L)	72.00 (69.75-74.00)
Албумини (g/L)	44.00 (43.00-45.00)
Мокраћна киселина ($\mu\text{mol/L}$)	297.00 (243.00-354.25)
Уреја (mmol/L)	4.90 (4.28-5.73)
Укупни холестерол (mmol/L)	4.34 (4.08-4.56)
Укупни билирубини ($\mu\text{mol/L}$)	9.50 (7.00-12.25)
Триглицериди (mmol/L)	0.92 (0.64-1.23)

Подаци су представљени као медијана [са интерквартилним опсегом (IQR): 25. и 75. перцентила], BMI-индекс телесне масе, AST-аспартат аминотрансфераза, ALT-аланин аминотрансфераза, ALP- алкална фосфатаза; n - број учесника у студији

5.2. Промена концентрација итраконазола и хидрокси-итраконазола у функцији времена након једне оралне дозе лека код свих испитиваних сетова концентрација лека

На графикону 2 су приказане промене концентрација итраконазола и хидрокси-итраконазола у плазми свих учесника у студији из добијених 114 сетова концентрација изражених као геометријске средине концентрација лека и метаболита у сваком времену мерења. Највеће вредности концентрација и лека и метаболита су постигнуте око 5 сати након примене итраконазола (Графикон 2, Табела 4). Показано је да је концентрација хидрокси-итраконазола статистички значајно већа од концентрације итраконазола од другог до двадесетчетвртог сата, као и у последњем мерењу, у 72-ом сату након примене лека.

Графикон 2. Промена концентрација итраконазола и хидрокси-итраконазола, изражених као вредности геометријске средине $\pm$ стандардна девијација у плазми израчунатих 114 сетова концентрација у функцији времена након једне оралне дозе од 100 мг итраконазола



У прилогу 1 су приказани графикони који приказују промене концентрација итраконазола и хидрокси-итраконазола код сваког појединачног учесника у студији након прве, друге и треће примене једне дозе (100мг) лека у 16 временских тачака предвиђених протоколом испитивања. Временски размак између примена лека је био у складу са довољним периодом испирања ("wash out") који обезбеђује да концентрације лека буду испод доње границе биоаналитичке квантификације код свих испитаника на почетку наредног периода, тј. пре наредне примене лека. На основу ових графика се додатно стекао увид у постигнуте вредности концентрација лека и метаболита, код сваке од 3 примене лека код учесника у студији, при чему су вредности хидрокси-итраконазола увек биле више од вредности итраконазола. Тридесет испитаника (чак 78,94%) је показало статистички значајне разлике у концентрацијама итраконазола измерених у сваком периоду давања лека (Прилог 1) а 22 испитаника (57,89%) је имало значајне разлике у концентрацијама хидрокси-итраконазола измерених у истим периодима након давања лека.

5.3. Интраиндивидуална варијабилност (IV) максималних измерених концентрација итраконазола учесника у студији

На основу претходно добијених резултата запажена је значајна варијабилност између сетова измерених концентрација итраконазола и његовог метаболита након три примене лека. Да би се то потврдило, израчуната је интраиндивидуална варијабилност за фармакокинетички параметар $C_{\max}$ итраконазола у сва три периода примене лека за по 38 сетова концентрација (табела 3).

Табела 3. Дескриптивна статистика нетрансформисаних и логаритамски трансформисаних $C_{\max}$ вредности итраконазола по периодима примене лека

Фармакокинетички параметар	$C_{\max}$ (ng/ml)					
	Период 1		Период 2		Период 3	
	Нетрансф. вредности	Ln	Нетрансф. вредности	Ln	Нетрансф. вредности	Ln
N=114						
Mean	84.04	4.22	55.34	3.83	55.63	3.84
SD	55.00	0.66	35.22	0.61	34.53	0.58
CV$C_{\max}$ (%)	65.4	15.6	63.6	15.6	62.1	15.1
Min	15.89	2.76	16.16	2.78	16.18	2.78
Max	216.88	5.37	157.29	5.05	142.54	4.96
Geom. Mean	68.31	4.17	46.11	3.78	46.96	3.80

У табели 3 су представљени $CV_{C_{\max}}$ (%) максималних концентрација из свих сетова концентрација у три периода, где је $CV_{C_{\max}}$ (%) износио 65.4%, 63.6% и 62.1%, редом, што потврђује високу варијабилност у процесу ресорпције итраконазола уколико је испитивани параметар преко 30%.

5.4. Фармакокинетички параметри итраконазола и хидрокси-итраконазола на основу измерених концентрација у крви применом непросторне анализе

На основу измерених концентрација итраконазола и хидрокси-итраконазола добијених из 114 сетова концентрација било је могуће извршити фармакокинетичку анализу. Геометријске средине (односно медијане са опсегом минимум-максимум) фармакокинетичких параметара одређених непросторном анализом су приказане у табели 4.

Табела 4. Фармакокинетички параметри итраконазола и хидрокси-итраконазола израчунати за 114 сетова концентрација измерених у плазми након једне оралне дозе лека применом непресторне анализе .

Фармакокинетички параметри **	Итраконазол		Хидрокси-итраконазол	
	n=114		n=114	
C_{max} (ng/mL)	52.89±44.39	48.55 (15.90-216.89)	78.85±52.53	77.00 (21.59-254.37)
$C_{maxcorr}$ (ng/mL/mg/kg)	41.03±39.95	38.59 (9.54-206.04)	61.17±49.06	57.10 (12.95-232.66)
t_{max} (h)	5.34±0.47	5.5 (4-6)	5.43±0.50	5.5 (4-7)
AUC_{72h} ((h)*(ng/mL))	555.63±416.4	509.84 (131.89-1857.37)	818.36±665.33	826.68 (173.86-4302.3)
$AUC_{72h corr}$, ((h)*(ng/mL)/mg/kg)	431.07±360.54	417.12 (94.96-1764.50)	634.90±645.90	621.83 (119.96-4087.09)
AUC_{∞} (h)*(ng/mL)	673.23±491.4	637.00 (184.23-2547.08)	908.48±753.11	902.24 (176.55-4503.69)
$AUC_{\infty corr}$, ((h)*(ng/mL)/mg/kg)	522.30±435.17	506.99 (147.31-2292.37)	704.82±723.96	742.07 (121.82-4278.51)
Vd/F (L/kg)	97.55±95.09	103.32 (11.36-485.33)	48.71±54.38	52.16 (10.41-437.3)
$t_{1/2}$ (h)	20.03±26.76	19.53 (1.15-179.49)	11.93±11.41	12.22 (1.35-65.76)
ke (h ⁻¹)	0.04±0.06	0.04 (0.004-0.60)	0.06±0.06	0.06 (0.01-0.51)

Вредности параметара су представљене као геометријска средина ± стандардна девијација, и као медијана са опсегом (min-max). C_{max} - максимална измерена концентрација итраконазола у плазми; t_{max} - време за које је постигнута максимална концентрација; AUC_{72h} -површина испод криве концентрација – време од времена 0 до времена узимања последњег узорка (C_{72h}); AUC_{∞} -површина испод криве концентрација-време са екстраполацијом у бесконачност; $C_{maxcorr}$, $AUC_{72hcorr}$, и $AUC_{\infty corr}$ одговарајући параметри кориговани према телесној тежини испитаника; Vd/F -привидни волумен дистрибуције након оралне примене лека; ke –константа елиминације; $t_{1/2}$ –полувреме елиминације; n - број сетова концентрација; **Wilcoxon Signed Rank test – показана статистичка значајност за све тестиране параметре, p<0.05

Поређењем фармакокинетичких параметара лека и метаболита уочене су статистички значајне разлике за све израчунате параметре (p<0.05). Тако је C_{max} итраконазола је био значајно мањи у односу на хидрокси-итраконазол ($Z=-6.1$, p<0.001, r=0.57), а параметар $C_{maxcorr}$ је такође показао значајну разлику између лека и метаболита ($Z=-6.1$, p<0.001, r=0.58) (Табела 4). Параметар t_{max} је био статистички значајно мањи за итраконазол у односу на хидрокси-итраконазол ($Z=-2.1$, p<0.03, r=0.19). Параметри AUC_{72h} , $AUC_{72h corr}$ ($Z=-5.5$, p<0.001, r=0.23; $Z=-5.6$, p<0.001, r=0.52), као и AUC_{∞} , $AUC_{\infty corr}$ ($Z=-3.97$, p<0.001, r=0.37; $Z=-4.2$, p<0.001, r=0.39) су такође показали статистички значајно мање вредности за лек у односу на метаболит. Полувреме елиминације лека је било статистички значајно дуже код лека него код метаболита ($Z=-4.2$, p<0.001, r=0.39). Параметар Vd/F ($Z=-6.4$, p<0.001, r=0.60) итраконазола је био значајно већи него за

метаболит, док је k_e била значајно већа за метаболит у односу на лек ($Z=-6.13$, $p<0.001$, $r=0.59$).

5.5. Вишеструка линеарна регресиона анализа моделовања релација између израчунатог фармакокинетичког параметра као зависне варијабле и изабраних независних варијабли

Статистички значајни модели су добијени анализом вишеструке линеарне регресије при чему су вредности параметра AUC_{∞} итраконазола и хидрокси-итраконазола, као и њихов збир биле зависне варијабле, док су старост, пол и индекс телесне масе изабране као независне варијабле. Три тестирана модела су показала да је пол била једина независна варијабла која показује значајну повезаност са изабраним фармакокинетичким параметром (Табела 5).

Табела 5. Вишеструка линеарна регресиона анализа релације параметра AUC_{∞} итраконазола, хидрокси-итраконазола, као и збир итраконазола и хидрокси-итраконазола као зависне варијабле са узрастом, полом и индексом телесне масе као независних варијабли

	Коефицијент	Стандардна грешка	p вредност
AUC_{∞} итраконазола ((h)*(ng/mL)) ¹			
Пол	-211.349	100.823	0,038
Старост	6.883	7.055	0,331
BMI	-3.514	18.691	0,851
AUC_{∞} хидрокси-итраконазола ((h)*(ng/mL)) ²			
Пол	-412.737	148.411	0.006
Старост	-3.797	10.385	0.715
BMI	41.109	27.513	0.138
Збир AUC_{∞} итраконазола и хидрокси-итраконазола ³			
Пол	-624.086	211.970	0.004
Старост	3.086	14.832	0.836
BMI	37.595	39.296	0.341

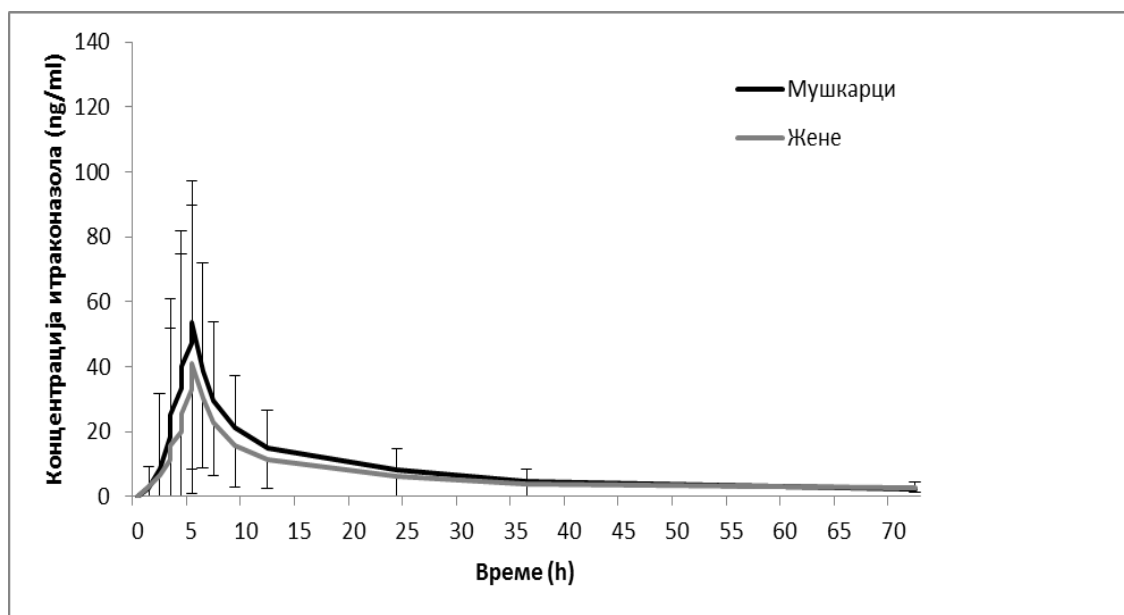
¹ $F=2.075$; $p=0.108$; $R=0.231$ (23.1%); 2- $F= 5.330$; $p=0.002$; $R=0.356$ (35.6%); 3 - $F=4.902$; $p=0.003$; $R=0.343$ (32.3%)

5.6. Промена концентрација итраконазола и хидрокси-итраконазола у плазми добијених од сетова концентрација мушког и женског пола у функцији времена након једне оралне дозе лека

На графиконима 3 и 4 су приказане промене концентрација итраконазола и хидрокси-итраконазола у плазми добијених од 66 сетова концентрација мушког пола и 48 сетова концентрација женског пола изражених као концентрације лека и метаболита у сваком времену мерења.

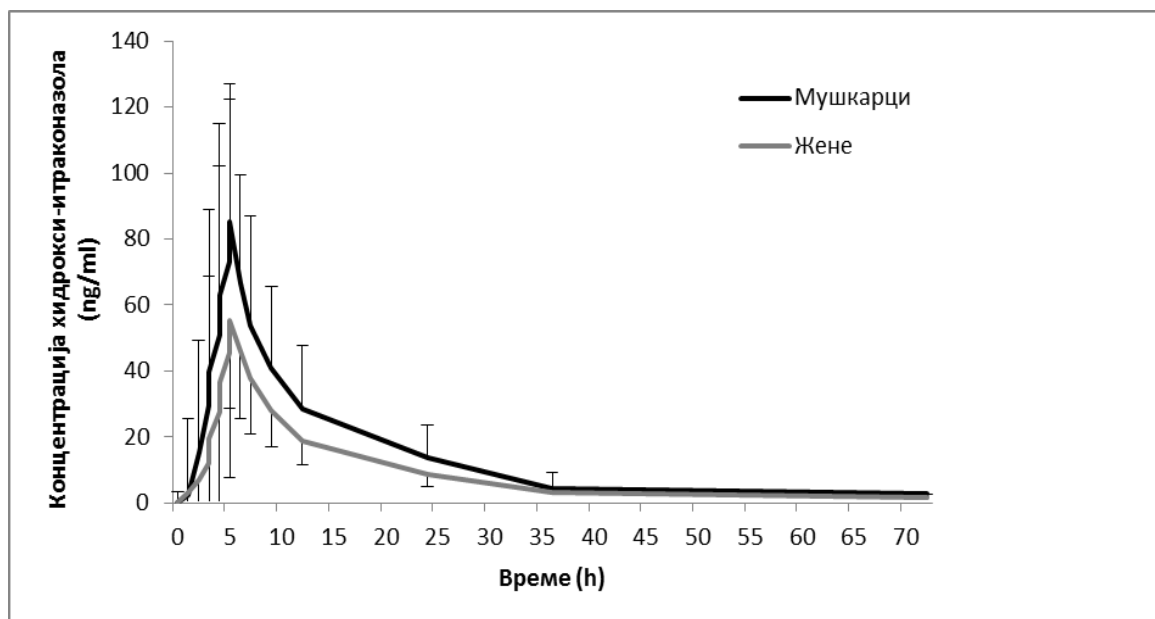
Статистичка анализа је показала да су геометријске концентрација итраконазола у мушкараца биле веће него у жена, достижући статистичку значајност од 3. до 12 сата након давања лека (Графикон 3). Измерене концентрације су коришћене за даљу фармакокинетичку анализу.

Графикон 3. Промена концентрација итраконазола изражених као вредности геометријске средине $\pm$ стандардна девијација у плазми за израчунатих 66 сетова концентрација мушког пола и 48 сетова концентрација женског пола у функцији времена након једне оралне дозе од 100 милиграма итраконазола



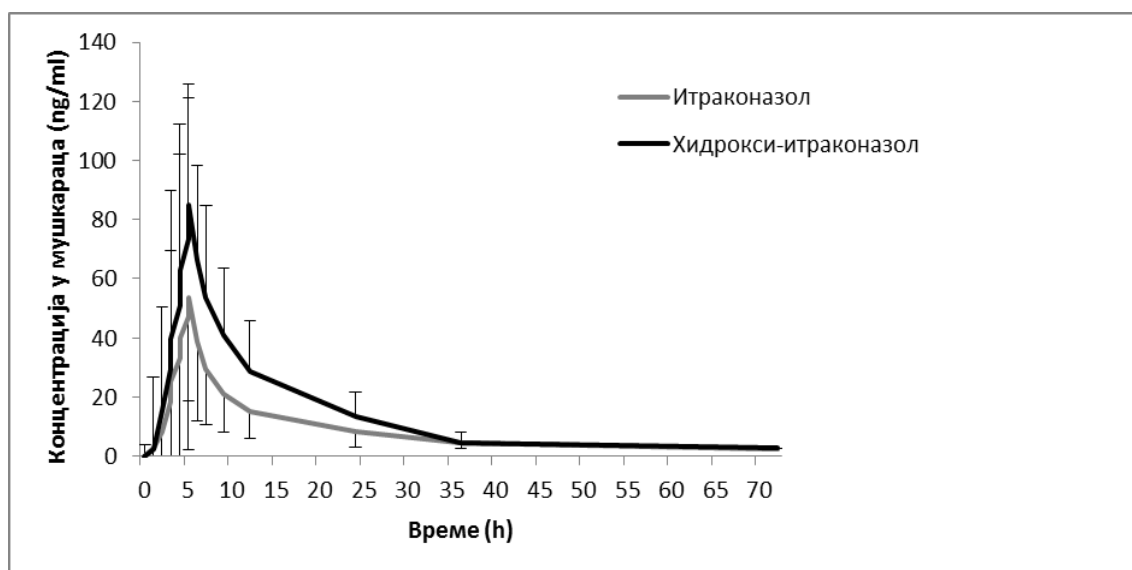
Слично, концентрације хидрокси-итраконазола у мушкараца су биле веће него у жена за време целог испитаног периода од 72 часа, а статистичка значајност је постигнута од 2. до 12 сата након примене итраконазола (Графикон 4). Измерене концентрације су коришћене за даљу фармакокинетичку анализу.

Графикон 4. Промена концентрација хидрокси-итраконазола изражених као вредности геометријске средине $\pm$ стандардна девијација у плазми за израчунатих 66 сетова концентрација мушког пола и 48 сетова концентрација женског пола у функцији времена након једне оралне дозе од 100 милиграма итраконазола



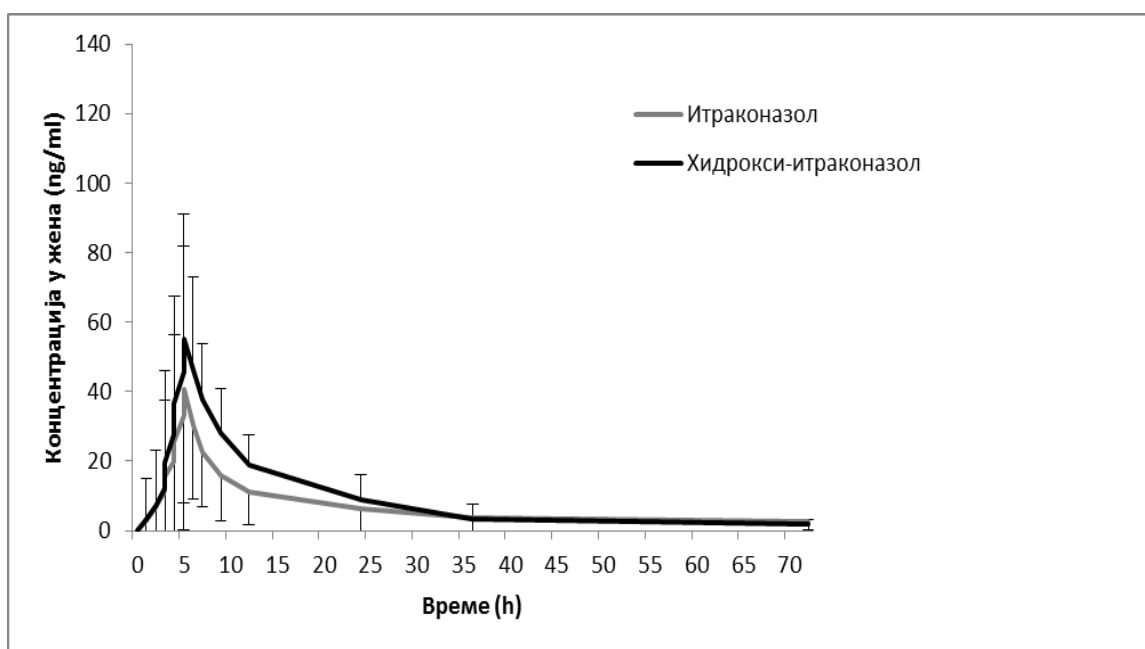
У даљој анализи је показано да је код сетова концентрација добијених од мушкараца концентрација хидрокси-итраконазола значајно већа од итраконазола од првог до двадесет четвртог сата након примене лека (Графикон 5).

Графикон 5. Промена концентрација итраконазола и хидрокси-итраконазола изражених као вредности геометријске средине $\pm$ стандардна девијација у плазми за израчунатих 66 сетова концентрација мушког пола након једне оралне дозе од 100 милиграма итраконазола



Код сетова концентрација добијених од жена концентрација хидрокси-итраконазола је била значајно већа у односу на итраконазол од четвртог до двадесет четвртог сата након примене лека (графикон 6).

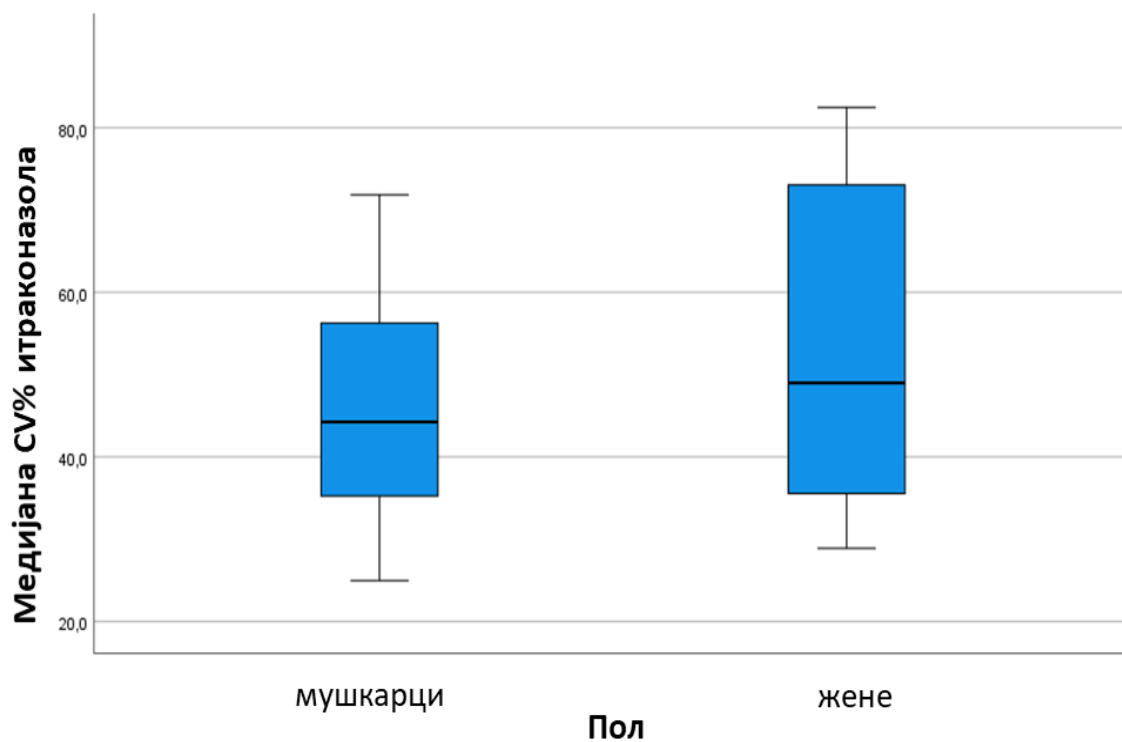
Графикон 6. Промена концентрација итраконазола и хидрокси-итраконазола изражених као вредности геометријске средине $\pm$ стандардна девијација у плазми за израчунатих 48 сетова концентрација женског пола након једне оралне дозе од 100 милиграма итраконазола



5.7. Интраиндивидуална варијабилност између концентрација испитаника мушког и женског пола

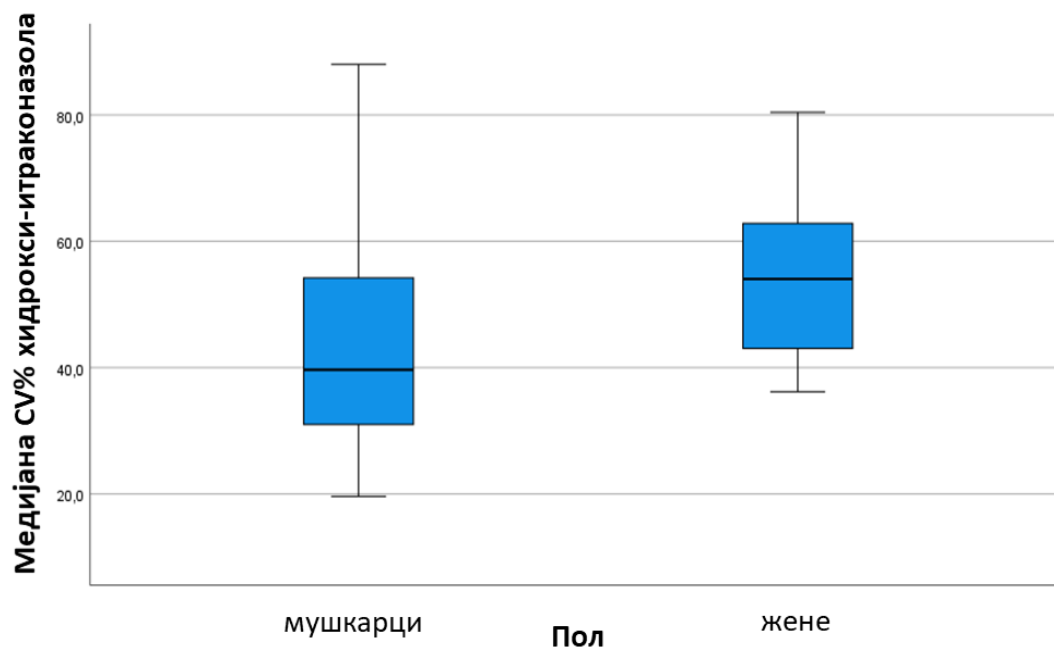
Интраиндивидуална варијабилност постигнутих концентрација лека и метаболита након три примене капсула итраконазола је добијена помоћу коефицијената варијације израчунатих из три исте временске тачке из сваке примене лека, за сваког учесника, а подаци су представљени по полу (графикони 7 и 8). На тај начин су добијени CV% за оба пола, између којих није било статистички значајне разлике, тј није било разлика у интраиндивидуалној варијабилности концентрација итраконазола и хидрокси-итраконазола условљеној полом учесника у студији.

Графикон 7. Коефицијенти варијације (CV) концентрација итраконазола (ng/ml) добијених из сетова концентрација испитаника мушког и женског пола израчунатих након једнократне примене лека



Пол	N	Средња вредност	Стандардна девијација	Медијана	Минимум	Максимум	p вредност
мушкарци	22	46.26	13.19	44.25	25.0	71.9	0.287
жене	16	53.44	19.45	48.98	28.9	82.5	
укупно	38	49.29	16.28	44.86	25.0	82.5	
Mann-Whitney test							

Графикон 8. Коефицијенти варијације (CV) концентрација хидрокси-итраконазола (ng/ml) добијених из сетова концентрација испитаника мушког и женског пола израчунатих након једнократне примене итраконазола



Пол	N	Средња вредност	Стандардна девијација	Медијана	Минимум	Максимум	p вредност
мушкарци	22	45.10	19.14	39.67	19.60	88.0	0.055
жене	16	54.37	13.29	54.05	36.20	80.40	
укупно	38	49.00	17.35	47.28	19.60	88.0	
Mann-Whitney test							

5.8. Фармакокинетички параметри итраконазола и хидрокси-итраконазола у мушког и женског пола добијени применом модел независне (непросторне) фармакокинетичке анализе

Фармакокинетички параметри итраконазола за мушки и женски пол добијени применом непросторне анализе приказани су на табели 6. Њиховом анализом је показано да су код женског пола нађене статистички значајно ниже вредности параметара $C_{\max}$ и AUC_{72h} у односу на мушки пол.

Табела 6. Фармакокинетички параметри итраконазола израчунати из 66 сетова плазма концентрација добијених од испитаника мушког пола и 48 од испитаника женског пола добијени након примене једне дозе лека коришћењем непросторне фармакокинетичке анализе

Фармакокинетички параметри итраконазола**	Мушкарци		Жене		p вредност
	n=66		n=48		
C _{max} (ng/mL)	59.82±48.49	60.68 (16.17-216.89)	44.65±35.02	42.39 (15.90-192.00)	0.016
C _{maxcorr} (ng/mL/mg/kg)	50.41±44.92	49.43 (10.67-206.04)	30.92±24.52	29.74 (9.54-130.56)	<0.001
t _{max} (h)	5.29±0.54	5.5 (4-6)	5.42±0.36	5.5 (4.5-6)	0.648
AUC _{72h} ((h)*(ng/mL))	623.75±442.87	581.64 (194.57-1857.37)	473.95±356.96	473.17 (131.89-1784.72)	0.022
AUC _{72h corr} , ((h)*(ng/mL)/mg/kg)	525.62±400.70	501.03 (128.42-1764.50)	328.19±230.33	325.17 (94.96-1150.66)	<0.001
AUC _∞ (h)*(ng/mL)	750.55±540.65	759.93 (257.42-2547.08)	579.75±387.28	590.91 (184.22-1907.79)	0.061
AUC _{∞ corr} , ((h)*(ng/mL)/mg/kg)	632.46±495.19	604.60 (193.06-2292.37)	401.46±249.36	422.27 (147.31-1246.42)	<0.001
V _d /F (L/kg)	44.48±47.25	48.76 (6.25-235.50)	69.42±55.43	78.16 (20.86-266.83)	0.002
t _{1/2} (h)	20.61±27.54	19.17 (4.77-179.49)	19.27±25.91	19.81 (1.15-167.11)	0.872
k _e (h ⁻¹)	0.03±0.03	0.03 (0.004-0.16)	0.04±0.08	0.03 (0.004-0.6)	0.872

Вредности параметара су представљене као геометријска средина и стандардна девијација и као медијана са опсегом (min-max). C_{max} - максимална измерена концентрација итраконазола у плазми; t_{max} - време за које је постигнута максимална концентрација; AUC_{72h} -површина испод криве концентрација – време од времена 0 до времена узимања последњег узорка (C_{72h}); AUC_{∞} - површина испод криве концентрација-време са екстраполацијом у бесконачност; $C_{maxcorr}$, $AUC_{72hcorr}$, и $AUC_{\infty corr}$ одговарајући параметри кориговани према телесној тежини испитаника; V_d/F -привидни волумен дистрибуције након оралне примене лека; k_e – константа елиминације; $t_{1/2}$ –полувреме елиминације; n – број серија концентрација; **Mann-Whitney test

Табела 7. Фармакокинетички параметри хидрокси-итраконазола израчунати из 66 сетова плазма концентрација добијених од испитаника мушког пола и 48 од испитаника женског пола добијени након примене једне дозе лека коришћењем непросторне фармакокинетичке анализе

Фармакокинетички параметри хидрокси-итраконазола**	Мушкарци			Жене	p вредност
	n=66		n=48		
C _{max} (ng/mL)	93.39± 57.16	84.40 (33.01-254.37)	62.48± 36.54	62.26 (21.59-210.39)	<0.0001
C _{max} corr (ng/mL/mg/kg)	78.69± 53.74	78.71 (21.79-232.66)	43.27± 26.09	44.38 (12.95-143.06)	<0.0001
t _{max} (h)	5.36± 0.46	5.5 (4-6)	5.54±0.54	5.5 (4.5-7)	0.316
AUC _{72h} ((h)*(ng/mL))	985.75± 781.20	982.73 (373.97-4302.2)	633.60± 319.85	726.30 (173.86-1593.79)	<0.0001
AUC _{72h} corr ((h)*(ng/mL)/mg/kg)	830.66± 758.47	822.18 (247.97-4087.09)	438.75± 224.44	502.51 (119.96-1020.03)	<0.0001
AUC _∞ ((h)*(ng/mL))	1090.40± 885.56	1111.25 (381.41-4503.69)	706.84± 360.82	742.19 (175.55-1882.09)	<0.0001
AUC _∞ corr ((h)*(ng/mL)/mg/kg)	918.85± 850.37	929.04 (286.06-4278.51)	489.47± 258.32	523.79 (121.82-1204.54)	<0.0001
V _d /F (L/kg)	20.75± 15.20	19.77 (5.72-70.96)	38.09± 39.33	33.60 (9.21-240.52)	<0.0001
t _{1/2} (h)	12.16±11.39	12.33 (2.06-65.38)	11.96 ±11.54	11.67 (1.35-65.76)	0.927
k _e (h ⁻¹)	0.06±0.05	0.06 (0.01-0.34)	0.06±0.08	0.06 (0.01-0.51)	0.927

Вредности параметара су представљене као геометријска средина и стандардна девијација и као медијана са опсегом (min-max). C_{max} - максимална измерена концентрација итраконазола у плазми; t_{max} -време за које је постигнута максимална концентрација; AUC_{72h} -површина испод криве концентрација – време од времена 0 до времена узимања последњег узорка (C_{72h}), AUC_{∞} -површина испод криве концентрација-време са екстраполацијом у бесконачност; $C_{maxcorr}$, $AUC_{72hcorr}$, $AUC_{\infty\ corr}$ одговарајући параметри кориговани према телесној тежини испитаника; V_d/F -привидни волумен дистрибуције након оралне примене лека; k_e –константа елиминације; $t_{1/2}$ –полувреме елиминације; n – број сетова концентрација; **Mann-Whitney test

Фармакокинетички параметри хидрокси-итраконазола за мушки и женски пол добијени применом непросторне анализе након примене једне дозе итраконазола у дози од 100мг приказани су у табели 7. Као и код непросторне анализе итраконазола, из сетова концентрација особа женског пола добијене су значајно ниже вредности за параметре C_{max} , $C_{maxcorr}$, AUC_{72h} и $AUC_{72h\ corr}$ у односу на оне добијене од мушких испитаника, али и за вредности за AUC_{∞} и $AUC_{\infty\ corr}$. Такође, као што је био случај и са самим леком,

фармакокинетички параметар $t_{\max}$ није показао разлике између полова. Израчуната вредност за фармакокинетички параметар Vd/F хидрокси-итраконазола непросторном анализом је била статистички значајно већа код женског пола него код мушкараца. За параметре k_e and $t_{1/2}$ хидрокси-итраконазола није показана статистички значајна разлика међу половима.

5.9. Фармакокинетички параметри итраконазола у мушког и женског пола добијени применом модел зависне фармакокинетичке анализе – једнопросторни модел

Просторна анализа је, такође, спроведена коришћењем сетова концентрација итраконазола из плазме испитаника. Фармакокинетичку анализу једнопросторног модела је било могуће спровести код 113 сетова плазма концентрација. Израчунавањем фармакокинетичких параметара добијене су статистички значајне разлике између мушког и женског пола у следећим параметрима: вредности за параметре $C_{\max\text{calc}}$, $C_{\max\text{calc corr}}$ и AUC_{corr} су статистички значајно мање код женског пола (Табела 8). Вредности фармакокинетичких параметара $t_{\max\text{calc}}$ и Vd/F добијених из сетова концентрација учесника у студији женског пола су биле значајно веће у односу на испитанике мушког пола, док су вредности за параметре k_e и α биле сличне код оба пола.

Табела 8. Фармакокинетички параметри итраконазола израчунати из 66 сетова плазма концентрација добијених од испитаника мушког пола и 47 од испитаника женског пола добијени након примене једне дозе лека орално коришћењем модел зависне фармакокинетичке анализе – једнопросторни модел

Фармакокинетички параметри итраконазола - једнопросторни модел**	Мушкарци		Жене		p вредност
	n=66		n=47		
k _a (h ⁻¹)	0.87± 5.55	0.72 (0.33-42.00)	0.67±0.67	0.60 (0.36-4.66)	0.256
t _{lag} (h)	2.42± 0.97	2.68 (0.77-4.98)	1.35±0.89	2.80 (0.00-4.31)	0.496
t _{max calc} (h)	4.85± 0.96	4.91 (2.71-8.12)	5.25±0.97	5.32 (2.88-8.02)	0.021
C _{maxcalc} (ng/mL)	48.39± 40.64	49.39 (11.40-198.63)	33.60± 29.70	29.67 (11.01-172.55)	0.006
C _{maxcalc} ^{corr} (ng/mL/mg/kg)	40.78± 37.46	42.63 (8.23-188.70)	23.25±20.32	21.36 (7.90-117.33)	<0.001
AUC (h)*(ng/mL))	380.68± 292.54	344.85 (60.51-1335.54)	331.62±349.78	348.67 (73.69-1702.3)	0.314
AUC _{corr} (h)*(ng/mL)/mg/kg)	320.78± 263.15	304.96 (39.93-1195.93)	229.44±225.09	245.86 (53.96-1214.56)	0.009
Vd/F (L/kg)	14.18± 21.42	14.19 (2.79-97.72)	24.04±23.18	25.39 (3.18-117.47)	0.002
k _e (h ⁻¹)	0.22±0.16	0.25 (0.05-0.72)	0.18±0.19	0.27 (0.03-0.78)	0.435
α	0.22±0.16	0.25 (0.05-0.72)	0.18±0.19	0.27 (0.03-0.78)	0.435

Вредности параметара су представљене као геометријска средина и стандардна девијација и као медијана са опсегом (min-max). *k_a* - константа ресорпције; *t_{lag}* - време одлагања; *C_{maxcalc}* - максимална измерена концентрација; време где је t = *S_{max}*-*t_{max calc}*; *Vd/F* - привидни волумен дистрибуције након оралне примене лека у једнопросторном моделу; *AUC* –површина испод криве концентрација-време; *C_{maxcalc corr}*, *AUC_{corr}* - одговарајући параметри кориговани према телесној тежини испитаника; *k_e* - константа елиминације из централног простора; α –експонент; n – број сетова концентрација; ***Mann-Whitney test*

5.10. Фармакокинетички параметри итраконазола и хидрокси-итраконазола у мушког и женског пола добијени применом модел зависне фармакокинетичке анализе – двопросторни модел

Примену фармакокинетичког модела са два простора и израчунавање одговарајућих параметара било је могуће спровести код 64 сетова концентрација итраконазола, од укупно 114 (Табела 9). Обрадом фармакокинетичких података утврђена је значајна разлика у вредностима параметра $C_{\max \text{ calc}}$, који је био значајно нижи код сетова концентрација добијених од испитаника женског пола у односу на мушке. С друге стране, вредност параметра V_z/F итраконазола добијеног из сетова концентрација испитаника женског пола је била значајно већа него код мушког пола. Сви остали израчунати параметри нису се разликовали међу половима, осим коефицијента у збиру експоненцијала B , који је био значајно нижи у сетовима концентрација испитаника женског пола (Табела 9).

Табела 9. Фармакокинетички параметри итраконазола израчунати из 40 сетова плазма концентрација добијених од испитаника мушког пола и 24 од испитаника женског пола добијени након примене једне дозе лека орално коришћењем модел зависне фармакокинетичке анализе – двопросторни модел

Фармакокинетички параметри итраконазола двопросторни модел**	Мушкарци		Жене		p вредност
	n=40	n=24	n=40	n=24	
k_a (h ⁻¹)	0,48 ± 0,26	0.45(0.08-1.26)	0,48 ± 0,21	0.49 (0.12-1.09)	0.84
$t_{max\ calc}$ (h)	4,57 ± 1,00	4.60 (2.79-7.44)	4,78 ± 1,11	5.09 (1.44-6.93)	0.149
$C_{max\ calc}$ (ng/mL)	49,56 ± 44,03	52.40 (13.25-200.65)	36,36 ± 36,43	37.07 (14.22-172.92)	0.111
$C_{max\ calc}^{corr}$ (ng/mL/mg/kg)	41,93 ± 40,69	45.14 (8.75-190.61)	25,85 ± 25,47	24.28(8.53-117.59)	0.012
AUC (h)*(ng/mL))	973.27 ± 1360.73	854.19 (241.74-7847.21)	753.58 ± 543.96	792.24(202.01-2105.82)	0.318
AUC_{corr} (h)*(ng/mL)/mg/kg)	827.80 ± 1145.51	763.09 (137.79-6227.77)	537.73 ± 408.30	507.03(169.69-1684.66)	0.061
$V1/F$ (L/kg)	16.37 ± 22.13	16.66 (0.24-92.89)	30.91 ± 27.39	30.90 (0.50-106.84)	0.057
Vz/F (L/kg)	171.20 ± 161.97	182.71 (9.68-2543.09)	335.87 ± 273.46	358.31(7.32-6013.46)	0.016
k_e (L/h)	0.11 ± 0.08	0.13 (0.01-0.27)	0.03 ± 0.21	0.11 (0.03-1.08)	0.305
k_{12} (L/h)	0.20 ± 0.25	0.26 (0.01-16.23)	0.20 ± 0.16	0.26 (0.15-6.53)	0.688
k_{21} (L/h)	0.04 ± 0.04	0.04 (0.01-10.21)	0.03 ± 0.04	0.04 (0.002-3.11)	0.56
A	102.15 ± 107.06	116.63 (4.76-440.80)	71.40 ± 98.13	75.28(13.99-463.46)	0.197
α	0.43 ± 0.18	0.42 (0.20-16.28)	0.46 ± 0.16	0.44 (0.27-6.53)	0.739
B	8.42 ± 16.16	8.34 (0.34-65.50)	3.48 ± 5.43	4.69 (0.004-23.63)	0.029
β	0.01 ± 0.04	0.01 (0.00-0.21)	0.008 ± 0.01	0.008 (0.00-1.08)	0.228

Вредности параметара су представљене као геометријска средина и стандардна девијација и као медијана са опсегом (min-max). k_a - константа апсорпције; $C_{max\ calc}$ - максимална измерена концентрација; време где је $t = C_{max} - t_{max\ calc}$; AUC - површина испод криве концентрација-време; $C_{max\ corr}$, AUC_{corr} - одговарајући параметри кориговани према телесној тежини испитаника; MRT - средње време задржавања лека; k_{12} - константа преласка из централног у периферни простор; k_{21} - константа преласка из периферног у централни простор; $V1/F$ - привидни волумен дистрибуције лека у централном или плазма простору; k_e - константа елиминације из централног простора; Vz/F - привидни волумен дистрибуције у терминалној фази елиминације након оралне примене лека; α and β – експоненти; A - пресек линеарне једначине на лог-трансформисаним подацима; B - нагиб линеарне једначине на лог-трансформисаним подацима; n – број сетова концентрација; **Mann-Whitney test

5.11. Примена ROC-AUC анализе за процену прага преласка двопросторног фармакокинетичког модела за итраконазол у једнопросторни након оралне примене једне дозе лека

Методом познатом као ROC-AUC анализа је извршена процена осетљивости и специфичности прага преласка двопросторног модела у једнопросторни. ROC-AUC анализа, којом су обухваћени сви сетови концентрација, је показала да вредност параметра A, који показује прву фазу дистрибуције итраконазола, мора бити већи од 57.04 да би анализа двопросторног модела била могућа (p вредност = 0.047) (табела 10). Међутим, ROC-AUC анализа је показала слабу дискриминативну способност модела, са AUC вредношћу од 0.391. Другим речима, овом анализом се није добила поуздана вредност, обзиром да површина износи 0.391, односно само 39,1% шанси да је заиста за анализу двопросторног модела потребна вредност A параметра већа од 57.04. Иако је p -вредност била статистички значајна, ниска AUC, као и ниска специфичност (34.9%), указују на ограничену практичну примену овог модела.

ROC-AUC анализом посебно сетова концентрација добијених од испитаника мушког и женског пола, није добијена статистички значајна разлика (табела 10).

Табела 10. Процена оптималних вредности сензитивности и специфичности при варирању прага дискриминације двопросторног модела методом ROC-AUC анализе посматрањем параметра прве фазе дистрибуције итраконазола - A (пресек линеарне једначине на лог-трансформисаним подацима)

Сетови концентрација итраконазола	Мушки пол	Женски пол	Анализа свих сетова концентрација
<i>Cut off</i>	57.07	43.56	57.04
Сензитивност (%)	67.9	59.1	58
Специфичност (%)	31.6	36	34.9
p вредност	0.136	0.224	0.047
area	0.392	0.396	0.391

5.12. Процена односа одабраних фармакокинетичких параметара итраконазола применом једнопросторног и двопросторног модела у зависности од пола учесника у студији након оралне примене једне дозе лека

5.12.1. Једнопросторни фармакокинетички модел

У табели 11 је приказано поређење вредности константи ресорпције и елиминације итраконазола између сетова концентрација лека код испитаника добијених модел зависном фармакокинетичком анализом једног простора. Код већине сетова концентрација итраконазола и то 58 сетова добијених од испитаника мушког пола (87.9%) и 42 од испитаника женског пола (89.4%) константа ресорпције је била већа од константе елиминације. Код 6.1% сетова концентрација добијених од испитаника мушког пола и 4.3% од женског константа ресорпције је била приближно једнака константи елиминације, а само 6.1% сетова концентрација који су се односили на мушки пол и 6.4% сетова који су израчунати за женски пол су показали већу константу елиминације од константе ресорпције.

Табела 11. Однос вредности константи ресорпције и елиминације код мушког и женског пола добијених применом једнопросторне фармакокинетичке анализе итраконазола

Сетови концентрација итраконазола ФК параметри	Мушки пол (N=66, %)	Женски пол (N=47, %)	p-вредност
$k_a > k_e$	58 (87.9)	42 (89.4)	> 0.05
$k_a \approx k_e$	4 (6.1)	2 (4.3)	> 0.05
$k_a < k_e$	4 (6.1)	3 (6.4)	> 0.05

k_a – константа ресорпције, *k_e* – константа елиминације; Fisher exact test

5.12.2. Двопросторни фармакокинетички модел

У табели 12 је приказано поређење изабраних односа вредности фармакокинетичких параметара k_a , k_e , k_{12} и k_{21} међу половима добијених анализом двопросторног фармакокинетичког модела итраконазола.

Израчуната вредност константе брзине ресорпције је била већа у односу на константе преласка из централног у периферни простор и обрнуто у 90% серија концентрација мушког пола и 82,6% женског. Константа брзине ресорпције израчуната из сетова плазма концентрација итраконазола свих испитаника мушког и женског пола била је већа од збира константи преласка лека из централног у периферни простор и константи елиминације такође у високом проценту: код мушког пола у 82,5%, а женског 83,3% (Табела 12). Међутим, применом двопросторног фармакокинетичког модела итраконазола показано је постоји статистички значајна разлика у заступљености сетова концентрација у мушкараца и жена код којих је константа брзине ресорпције већа од брзине елиминације и обрнуто. Код мушког пола први поменут однос параметара је био заступљен у 100% сетова концентрација, а однос $k_a < k_e$ је био одсутан, што је било статистички значајно различито у односу на особе женског пола (табела 12). Оне су у 12.5% случајева показале однос $k_a < k_e$ што иде у прилог присуства феномена флип/флоп кинетике.

Табела 12. Поређење односа фармакокинетичких параметара k_a , k_e , k_{12} и k_{21} итраконазола међу половима добијених применом модел зависног двопросторног модела

Сетови концентрација итраконазола ФК параметри	Мушки пол (N=40, %)	Женски пол (N=24, %)	p вредност
$k_a > k_{12} > k_{21}$	36 (90%)	19 (82.6%)	> 0.05
$k_a > k_{12} + k_e$	33 (82.5%)	20 (83.3%)	> 0.05
$k_a > k_e$	40 (100%)	21 (87.5%)	0.048
$k_a < k_e$ (flip flop kinetic)	0 (0%)	3 (12.5%)	0.048

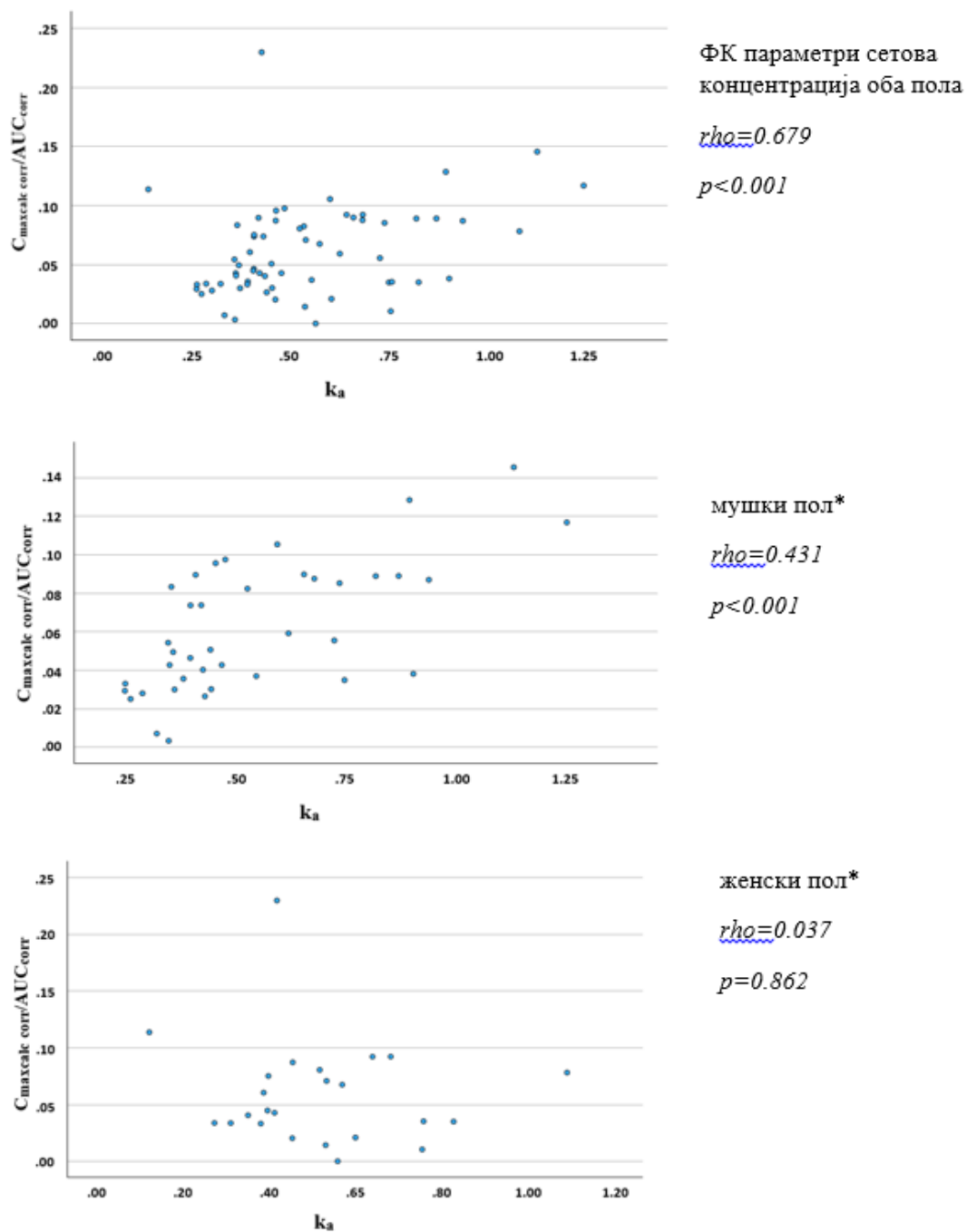
k_a - константа ресорпције; *k₁₂* - константа преласка из централног у периферни простор; *k₂₁* - константа преласка из периферног у централни простор; *k_e* - константа елиминације из централног простора; α и β – експоненти. The Fisher exact test

5.13. Однос корелација изабраних фармакокинетичких параметара итраконазола између полова добијених анализом двопросторног фармакокинетичког модела итраконазола.

На графиконима 9-16 приказан је утицај пола на корелацију између вредности фармакокинетичких параметара, које одражавају процесе ресорпције, дистрибуције и елиминације лека *in vivo*, а корелација је спроведена Спирмановом анализом.

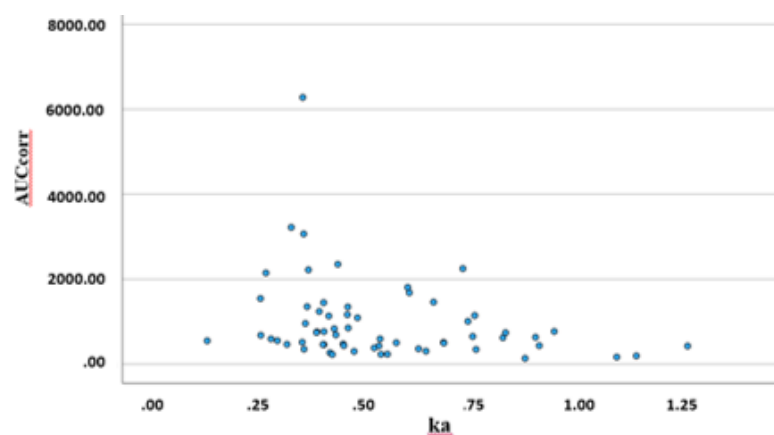
Графикони 9 и 10 приказују корелацију између k_a и других фармакокинетичких параметара који одражавају својства ресорпције лека. Добијена је статистички значајна умерена позитивна корелација између параметара k_a и $C_{\max\text{calc}}/\text{AUC}_{\text{corr}}$ (графикон 9), док је између параметара k_a и AUC_{corr} (графикон 10) приказана умерена негативна корелација. Повезаност поменутих параметара је у оба случаја, била статистички значајна код фармакокинетичких параметара добијених двопросторним моделом из свих сетова концентрација испитаника мушког и женског пола, као и из сетова концентрација добијених само од испитаника мушког пола, док такве корелације нису откривене између наведених параметара добијених из сетова концентрација испитаника женског пола.

Графикон 9. Утицај пола на корелацију између фармакокинетичких параметара итраконазола: k_a и $C_{\max\text{calc corr}}/AUC_{\text{corr}}$



*Сетови плазма концентрација итраконазола добијени од испитаника мушког и женског пола. Корелација је изведена помоћу Спирманове корелационе анализе ($p<0.05$; $p<0.001$ указује на значајност корелације).

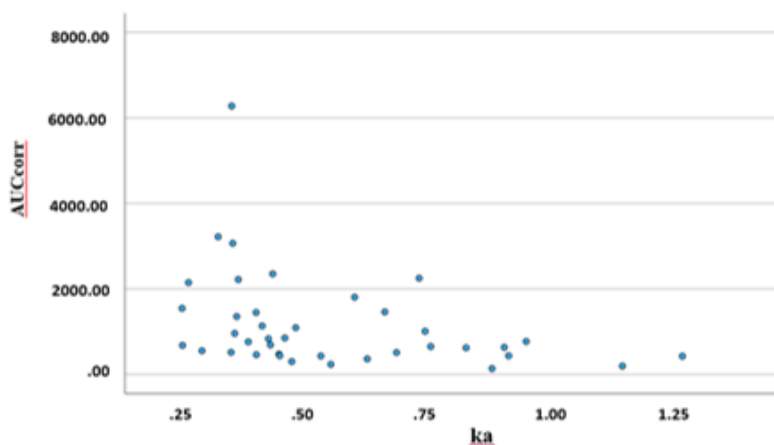
Графикон 10. Утицај пола на корелацију између фармакокинетичких параметара итраконазола: k_a и AUC_{corr}



ФК параметри сетова
концентрација оба пола

$$\rho = -0.335$$

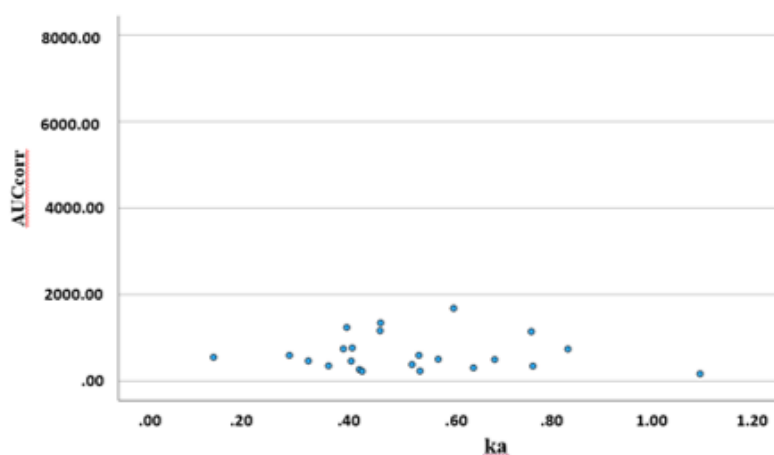
$$p = 0.007$$



Мушки пол*

$$\rho = -0.523$$

$$p < 0.001$$



Женски пол*

$$\rho = -0.082$$

$$p = 0.704$$

*Сетови плазма концентрација итраконазола добијени од испитаника мушког и женског пола. Корелација је изведена помоћу Спирманове корелационе анализе ($p < 0.05$; $p < 0.001$ указује на значајност корелације).

Спирманова корелациона анализа није показала значајну повезаност између параметара k_a и $C_{max,calc,corr}$ и k_a и t_{max} (Tabela 13).

Табела 13. Утицај пола на корелације фармакокинетичких параметара Спирмановом анализом

Фармакокинетички параметри - корелација	<i>rho</i> вредност			<i>p</i> вредност*		
	Сви испитаници	Мушки пол	Женски пол	Сви испитаници	Мушки пол	Женски пол
k_a и $C_{\max\text{calc corr}}$	-0.032	0.081	-0.179	0.803	0.618	0.402
k_a и $t_{\max}$	-0.209	-0.308	-0.051	0.097	0.053	0.812
k_a и α	0.620	0.691	0.461	<0.001	<0.001	0.023
k_a и β	0.461	0.693	0.183	<0.001	<0.001	0.391
k_a и k_{12}	0.431	0.437	0.369	<0.001	0.005	0.076
k_a и k_{21}	0.523	0.655	0.343	<0.001	<0.001	0.101
k_{12} и α	0.609	0.548	0.672	<0.001	<0.001	<0.001
k_{12} и β	0.255	0.100	0.553	<0.05	0.55	<0.05
$C_{\max\text{calc corr}}$ и k_{21}	0.267	-0.114	-0.545	0.033	0.482	0.006
AUC_{corr} и k_{21}	-0.421	-0.439	-0.484	<0.001	0.005	0.016
AUC_{corr} и A	0.591	0.616	0.517	<0.001	<0.001	0.01
AUC_{corr} и β	-0.481	-0.477	-0.634	<0.001	0.02	<0.001
$V1/F$ и k_{21}	0.374	0.249	0.605	<0.05	0.121	<0.05
V_z/F и k_{21}	-0.532	-0.594	-0.512	<0.001	<0.001	0.011
$V1/F$ и V_z/F	0.410	0.466	0.112	<0.001	0.002	0.602
$C_{\max\text{calc corr}}$ и k_e	0.511	0.549	0.408	<0.001	<0.001	0.048
$C_{\max\text{calc corr}}/AUC_{\text{corr}}$ и k_e	0.870	0.938	0.408	<0.001	<0.001	0.048
AUC_{corr} и k_e	-0.285	-0.277	-0.443	0.023	0.083	0.03
$V1/F$ и k_e	-0.439	-0.423	-0.431	<0.001	0.007	0.035

*Корелација је изведена помоћу Спирманове корелационе анализе ($p < 0.05$; $p < 0.001$ указује на значајност корелације).

Даље испитивање је посвећено корелацијама између фармакокинетичких параметара који одражавају својства ресорпције и дистрибуције итраконазола. Између параметра k_a и α је добијена умерена позитивна корелација са постигнутом значајношћу у свим испитиваним категоријама (и укључивањем свих добијених сетова концентрација, као и сетова концентрација добијених од испитаника мушког и женског пола, посебно (табела 13). Између параметра k_a и β је добијена умерена позитивна корелација која је била статистички значајна када су тестирани свих 64 сетова концентрација двопросторног модела, али и сетова концентрација добијених од испитаника мушког пола, док није било значајне повезаности између ових параметара код женског пола (табела 13). Такође, слични резултати су добијени испитивањем повезаности параметара k_a и k_{12} и k_a и k_{21} , између којих постоји умерена позитивна повезаност посматрањем свих сетова концентрација, као и сетова мушког пола, али је код сетова

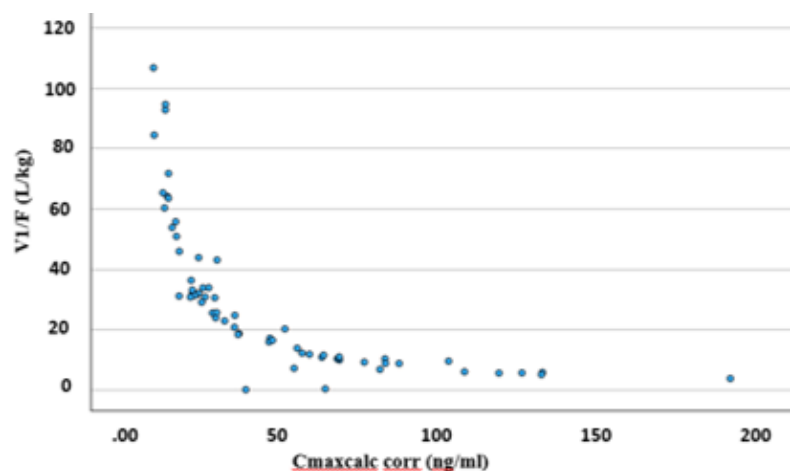
концентрација добијених од испитаника женског пола корелација била слаба, без постигнуте значајности (табела 13).

Корелација фармакокинетичких параметара дистрибуције итраконазола добијених из сетова концентрација испитаника мушког и женског пола указала је на позитивну статистички значајну корелацију између k_{12} и α параметара код оба пола (табела 13). Корелација између параметара k_{12} и β није била значајна код сетова концентрација мушког пола, за разлику од сетова концентрација женског пола код којих је уочена умерено негативна статистички значајна корелација (табела 13).

Насупрот томе, између параметара $C_{\text{maxcalc corr}}$ и k_{21} добијених из сетова концентрација мушких испитаника није постигнута значајност, док је код оних из сетова концентрација жена добијена умерена негативна корелација и постигнута значајност (табела 13).

Статистички значајна веома јака негативна корелација између параметара $C_{\text{maxcalc corr}}$ и $V1/F$ је добијена када је извршено израчунавање свих испитаних 64 сетова концентрација, као и код сетова концентрација и мушког и женског пола (Графикон 11).

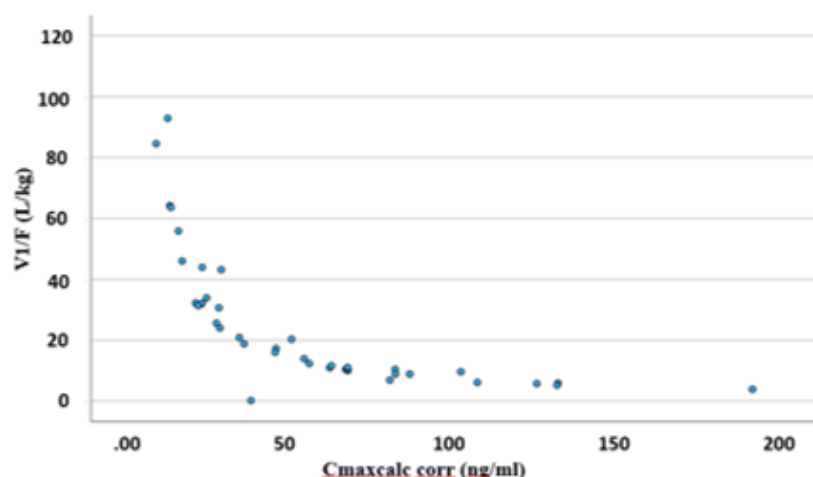
Графикон 11. Утицај пола на корелације фармакокинетичких параметара итраконазола добијених двопросторним моделом- $C_{\max\text{calc corr}}$ и $V1/F$



ФК параметри сетова
концентрација оба пола

$$\rho = -0.949$$

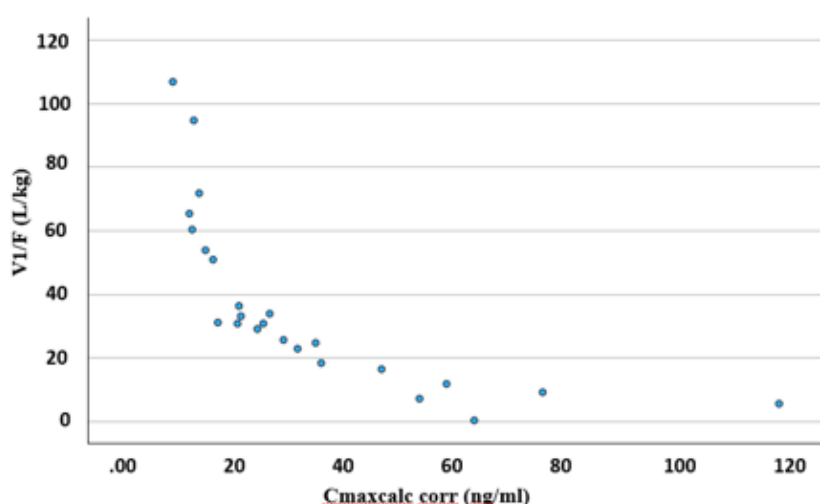
$$p < 0.001$$



мушки пол*

$$\rho = -0.939$$

$$p < 0.001$$



женски пол*

$$\rho = -0.960$$

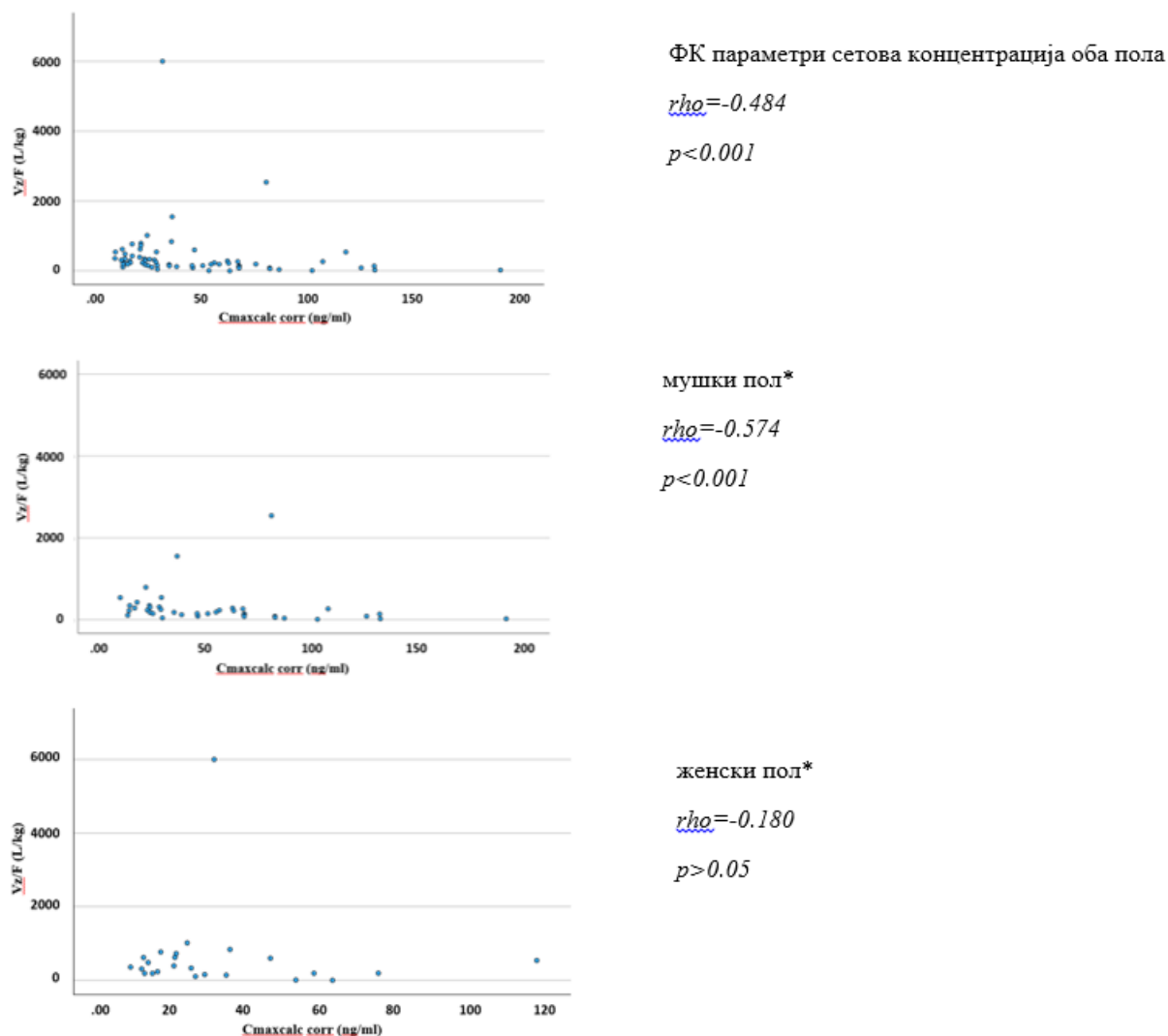
$$p < 0.001$$

*Сетови плазма концентрација итраконазола добијени од испитаника мушког и женског пола. Корелација је изведена помоћу Спирманове корелационе анализе ($p < 0.05$; $p < 0.001$ указује на значајност корелације).

Умерене негативне корелације између параметара $C_{\max\text{calc corr}}$ и V_z/F (графикон 12) такође су биле високо статистички значајне када су у обзир узети сви испитивани сетови плазма концентрација, што је такође био случај код оних добијених од

испитаника мушког пола, али не и код наведених параметара добијених из сетова концентрација испитаника женског пола.

Графикон 12. Утицај пола на корелације фармакокинетичких параметара итраконазола добијених двопросторним моделом: $C_{\max\text{calc corr}}$ и V_z/F

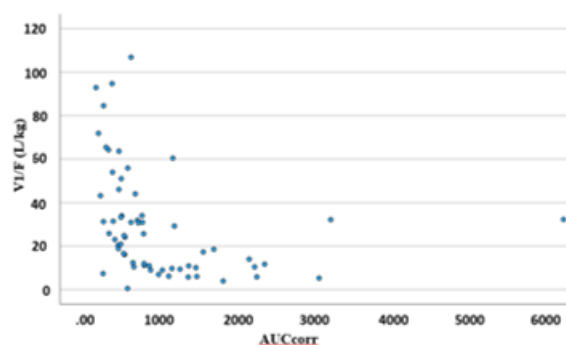


*Сетови плазма концентрација итраконазола добијени од испитаника мушког и женског пола. Корелација је изведена помоћу Спирманове корелационе анализе ($p < 0.05$; $p < 0.001$ указује на значајност корелације).

Између фармакокинетичких параметара AUC_{corr} и k_{21} је добијена негативно умерена корелација, са значајношћу у свим испитиваним категоријама (Табела 13). Између параметара AUC_{corr} и A је описана умерено позитивна повезаност, са постигнутом значајном корелацијом у свим испитиваним категоријама сетова концентрација. Параметри AUC_{corr} и β су били повезани умерено негативном корелацијом, која је била значајна код упоређиваних укупних сетова концентрација, као и посматраних појединачно сетова концентрација добијених од мушког и женског пола (Табела 13).

С друге стране, показало се да су корелације између параметара AUC_{corr} и V_1/F (графикон 13) биле умерене и статистички значајне за све испитиване сетове плазма концентрација (свих 64), а које су такође биле везане за мушки пол, али не и за женски.

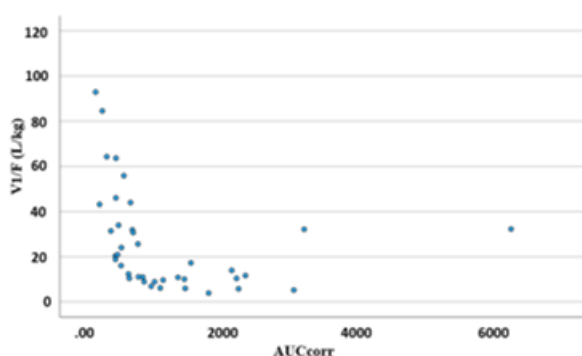
Графикон 13. Утицај пола на корелације фармакокинетичких параметара итраконазола добијених двопросторним моделом: AUC_{corr} и $V1/F$



ФК параметри добијени из сетова
концентрација испитаника оба
пола

$$\rho = -0.557$$

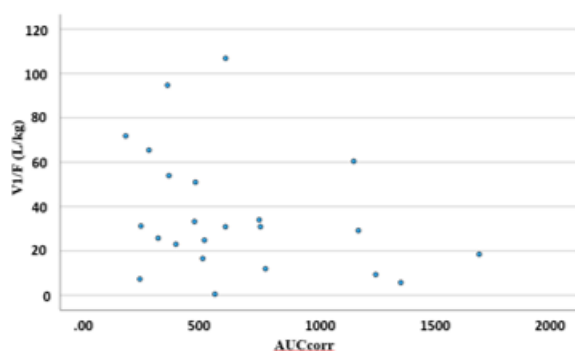
$$p < 0.001$$



мушки пол*

$$\rho = -0.673$$

$$p < 0.001$$



женски пол*

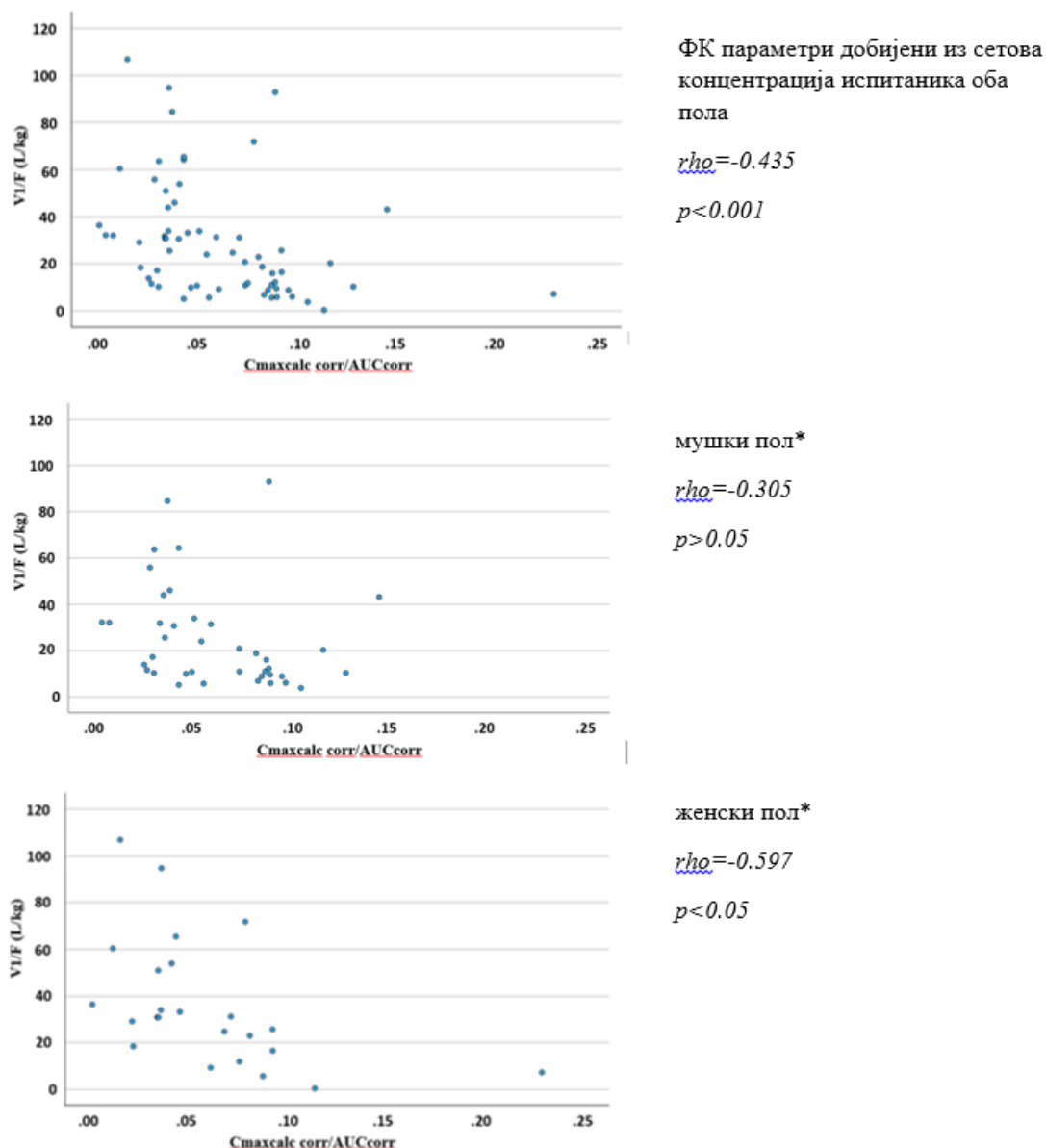
$$\rho = -0.276$$

$$p = 0.192$$

*Сетови плазма концентрација итраконазола добијени од испитаника мушког и женског пола. Корелација је изведена помоћу Спирманове корелационе анализе ($p < 0.05$; $p < 0.001$ указује на значајност корелације).

Испитана корелација $C_{\text{maxcalc corr}}/AUC_{\text{corr}}$ са параметром $V1/F$ (графикон 14) показала је умерену негативну корелацију која је била статистички значајна за све испитиване сетове плазма концентрација итраконазола, као и за сетове концентрација добијених од од мушких и женских испитаника.

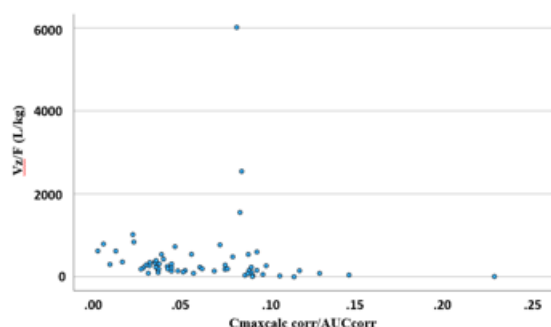
Графикон 14. Утицај пола на корелације фармакокинетичких параметара итраконазола добијених двопросторним моделом: $C_{\max\text{calc corr}}/AUC_{\text{corr}}$ и V_1/F



*Сетови плазма концентрација итраконазола добијени од испитаника мушког и женског пола. Корелација је изведена помоћу Спирманове корелационе анализе ($p < 0.05$; $p < 0.001$ указује на значајност корелације).

Насупрот томе, добијена је умерена негативна корелација између параметара $C_{\max\text{calc corr}}/AUC_{\text{corr}}$ и V_z/F , која је била значајна за укупне испитиване сетове плазма концентрација, као и за мушки и за женски пол (графикон 15).

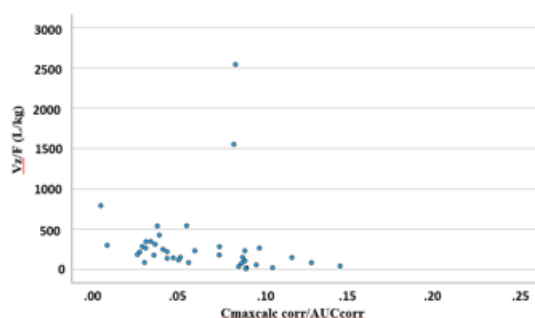
Графикон 15. Утицај пола на корелације фармакокинетичких параметара итраконазола добијених двопросторним моделом: $C_{\max \text{calc corr}}/AUC_{\text{corr}}$ и V_z/F



ФК параметри сетова концентрација
испитаника оба пола

$$rho = -0.438$$

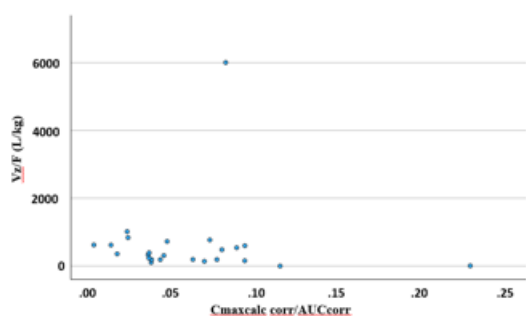
$$p < 0.001$$



мушки пол*

$$rho = -0.485$$

$$p < 0.05$$



женски пол*

$$rho = -0.340$$

$$p > 0.05$$

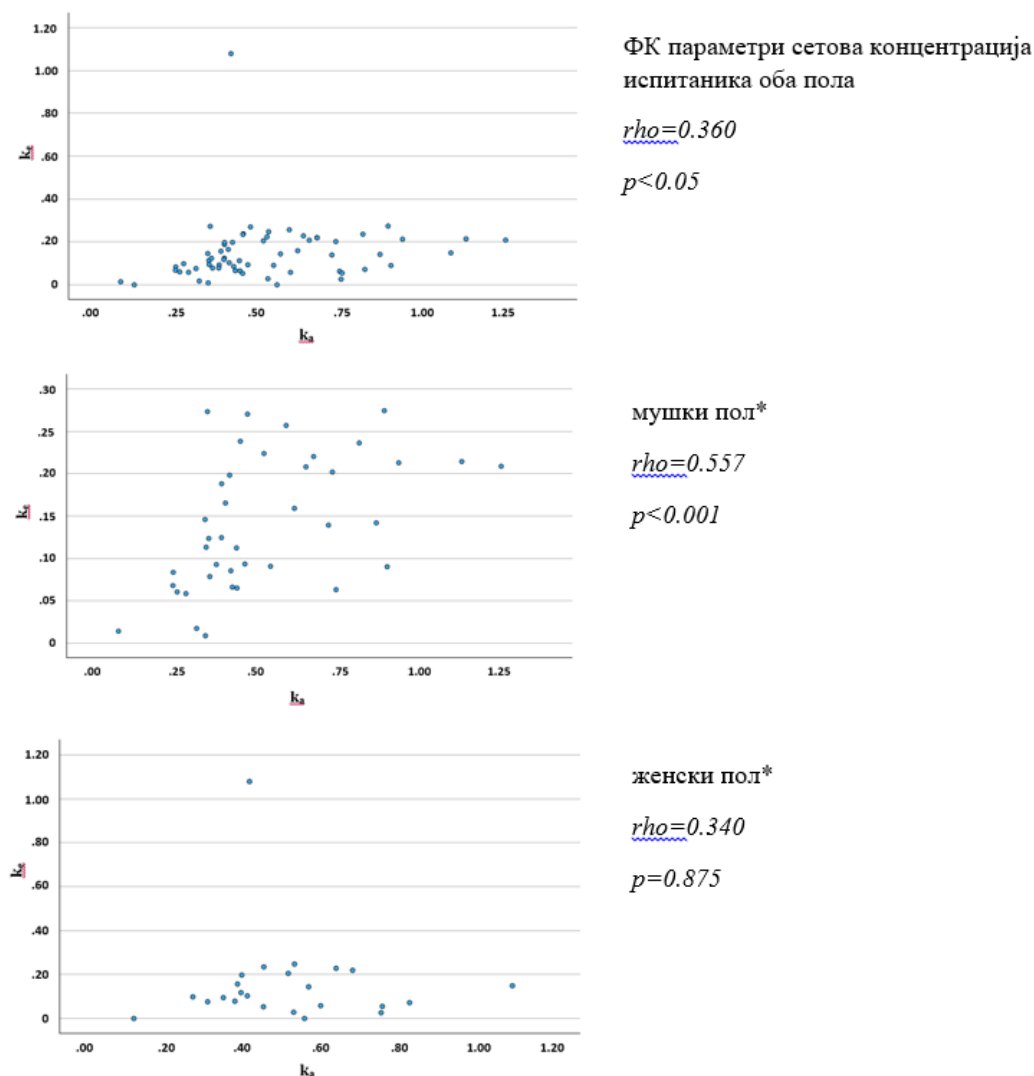
*Сетови плазма концентрација итраконазола добијени од испитаника мушког и женског пола. Корелација је изведена помоћу Спирманове корелационе анализе ($p < 0.05$; $p < 0.001$ указује на значајност корелације).

У даљој анализи испитиване су међусобне корелације између израчунатих фармакокинетичких параметара дистрибуције итраконазола. Корелација између параметара V_1/F и k_{21} је била позитивна и статистички значајна код сетова концентрација женског пола, што није био случај код оних добијених од испитаника мушког пола (табела 13). Параметри V_z/F и k_{21} су показали умерено негативну повезаност и значајну корелацију у свим испитиваним категоријама сетова концентрација (табела 13). Повезаност између параметара V_1/F и V_z/F је била умерена и разликовала се између сетова концентрација добијених од испитаника мушког и женског пола. Код мушкараца је била присутна умерена повезаност, а корелација значајна, док код жена то није случај.

Испитивана је и повезаност између фармакокинетичких параметара ресорпције и елиминације итраконазола. Корелација фармакокинетичких параметара итраконазола k_a и k_e била је умерено позитивна и статистички значајна код свих сетова концентрација

обухваћених двопросторним моделом и сетова концентрација мушког пола, док повезаност између поменутих параметара код сетова концентрација добијених од испитаница женског пола није била значајна (Графикон 16).

Графикон 16. Утицај пола на корелације између фармакокинетичких параметара итраконазола: k_a и k_e



*Сетови плазма концентрација итраконазола добијени од испитаника мушког и женског пола. Корелација је изведена помоћу Спирманове корелационе анализе ($p<0.05$; $p<0.001$ указује на значајност корелације).

Корелација између параметара $C_{\max, \text{calc}} / C_{\text{огг}}$ и k_e из свих испитиваних сетова концентрација је била умереног степена са добијеном статистичком значајношћу, док је за параметре $C_{\max, \text{calc}} / C_{\text{огг}}$ и k_e добијена јака повезаност између варијабли за све испитиване сетове концентрација и за сетове добијене од испитаника мушког пола (корелација је статистички значајна), док је код испитаница женског пола добијена умерена повезаност, а корелација статистички значајна (Табела 13).

Између фармакокинетичких параметара итраконазола $AUC_{\text{огг}}$ и k_e је нађена слаба негативна корелација између варијабли сетова испитаника добијених од мушкараца која није била значајна. Насупрот томе, између поменутих варијабли израчунатих из сетова женских учесница у студији је била присутна умерена а значајна корелација (Табела 13).

Испитивањем корелација параметара дистрибуције и елиминације израчунатих коришћењем двопросторне фармакокинетичке анализе итраконазола показано је да је, од свих тестираних, умерено позитивна статистички значајна корелација постојала само између параметара V_1/F и k_e и то између свих тестираних сетова концентрација итраконазола (Табела 13).

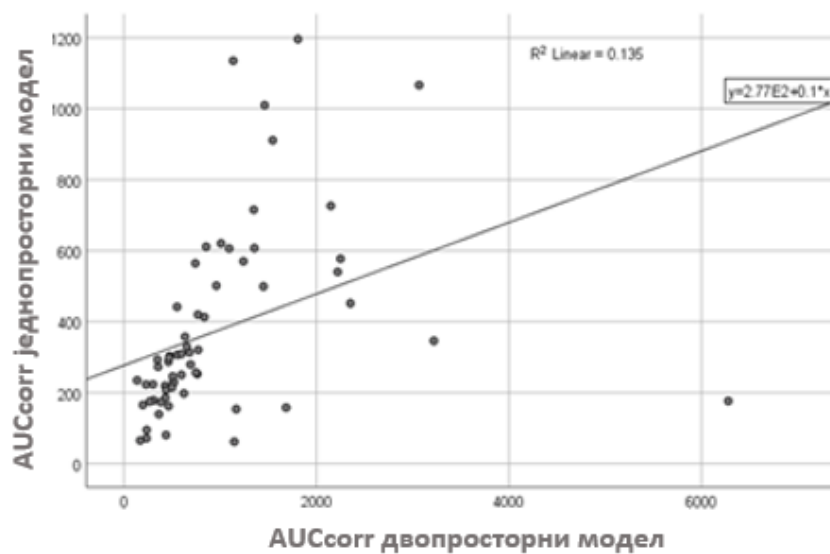
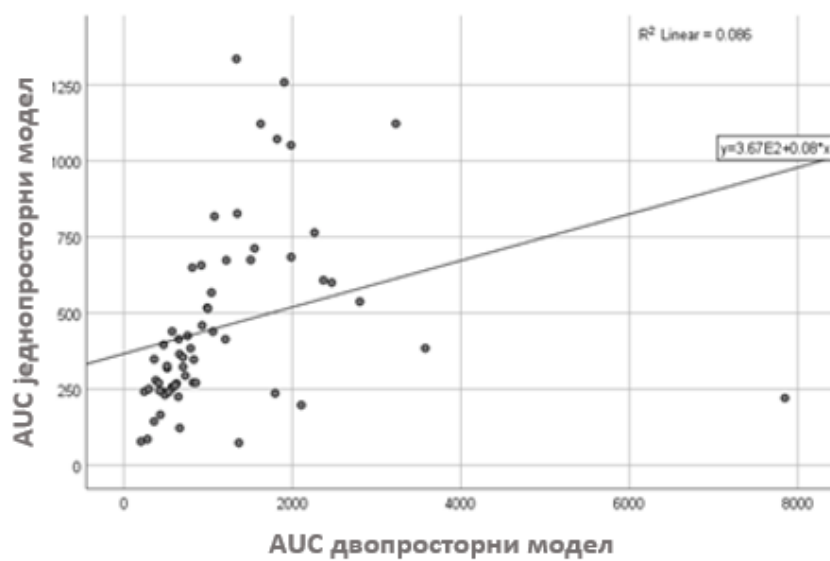
5.14. Примена линеарне регресионе анализе за дефинисање повезаности између одабраних фармакокинетичких параметара итраконазола добијених применом једнопросторног и двопросторног модела

Анализа линеарне регресије између одабраних фармакокинетичких параметара добијених анализом модела од једног и два простора је представљена на графиконима 17 и 18. Ова анализа је показала јаку позитивну, статистички значајну, корелацију између модела једног простора и модела од два простора за параметре $C_{\max}$ и $C_{\max\text{сог}}$ ($r=0.991$, $p<0.001$ и $r=0.990$; $p<0.001$), односно добијене вредности ових параметара за наведене моделе су практично еквивалентна, уз мала одступања.

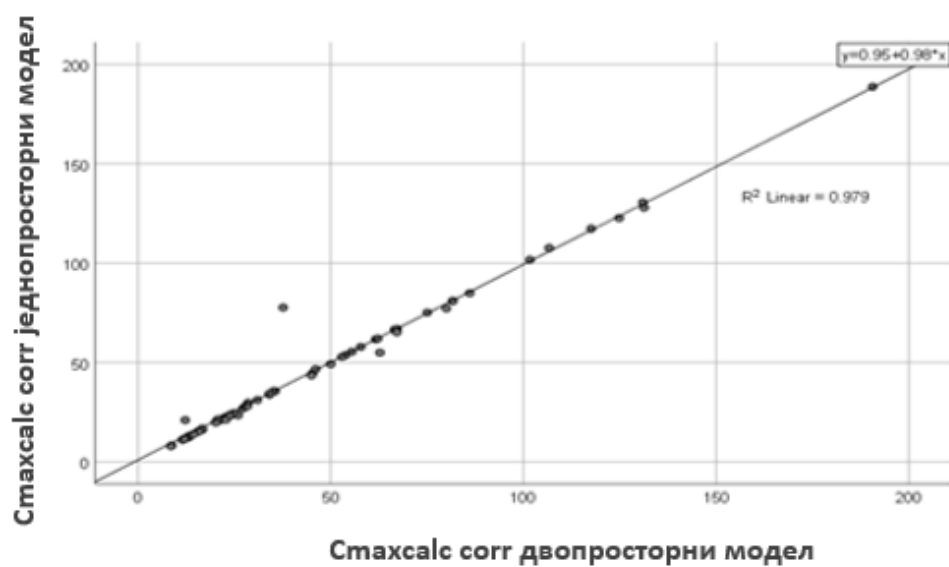
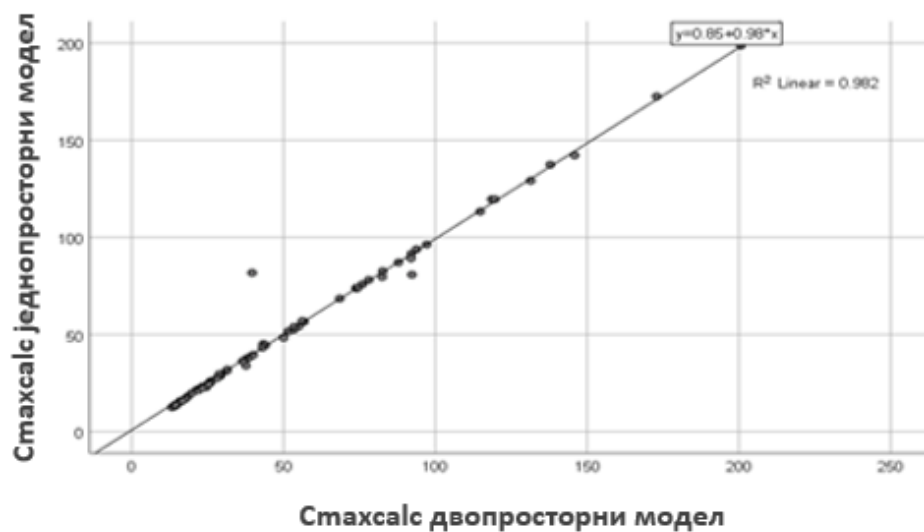
За разлику од параметара $C_{\max}$ и $C_{\max\text{сог}}$, корелација параметара AUC и AUC_{сог} је овом анализом била статистички значајна, али је повезаност између испитиваних параметара била слаба ($r=0.294$; $p=0.021$ и $r=0.368$; $p=0.03$). За оба параметра добијен је низак коефицијент детерминације ($R^2=0.086$ и $R^2=0.136$) што указује на њихову слабу линеарну повезаност и значајно одступање између та два модела.

За фармакокинетички параметар V_d/F није пронађена корелација између једнопросторног и двопросторног модела.

Графикон 17. *Goodness-of-fit* графички подаци за фармакокинетички модел једног простора у односу на двопросторни модел (AUC, AUC_{corr})



Графикон 18. *Goodness-of-fit* графички подаци за фармакокинетички модел једног простора у односу на двопросторни модел ($C_{\max\text{calc}}$ и $C_{\max\text{calc corr}}$)



6. ДИСКУСИЈА

6.1 Демографске, клиничке и лабораторијске карактеристике учесника у клиничкој фармакокинетичкој студији итраконазола

Здраве особе чије се демографске и клиничке карактеристике разматрају су били учесници у испитивању упоредне биолошке расположивости и биолошке еквивалентности две фармацеутске формулације итраконазола. Ово клиничко фармакокинетичко испитивање, изузев у ретким случајевима, се ради укључивањем здравих особа, као и у раним фазама клиничких испитивања потенцијално нових лекова, а фармакокинетика је, уз испитивање безбедности и подношљивости, њихов незаобилазан део (28). Ова клиничка испитивања у првој фази захтевају строго дефинисане критеријуме и високо стандардизован приступ при укључењу здравих испитаника што обухвата клиничку процену, праћење биохемијских и хематолошких параметара, као и виталних знакова и специфичних тестова безбедности, а са циљем да се сведе на минимум медицински ризик за испитанике (121-123). Тако су учесници у нашем испитивању, пре његовог почетка потврнути детаљној анамнези, физикалном прегледу, као и лабораторијским анализама. Сви су били непушачи који не конзумирају алкохол и психоактивне супстанце, и на тај начин је отклоњена могућност измене метаболизма лекова у смислу индукције цитохрома у јетри, али и могуће интеракције лекова са алкохолом и психоактивним супстанцама (28, 121). Физикални преглед је обухватао, између осталог, и мерење висине и телесне тежине, што је омогућило корекцију израчунатих фармакокинетичких параметара са односом дозе по килограму телесне тежине, затим преглед по системима, мерење крвног притиска, пулса и електрокардиографски налаз. Хематолошка анализа је подразумевала захтев за издавањем вредности седиментације и комплетне крвне слике, док су биохемијске анализе обухватале вредности великог броја параметара: уреу, креатинин, мокраћну киселину, глукозу, укупне протеине, албумине, холестерол укупни, калијум, натријум, хлориде, калцијум, аспартат аминотрансферазу, аланин аминотрансферазу, алкалну фосфатазу, укупни билирубин и триглицериде у складу са препорукама. Већина ових анализа су биле предложене и праћене код здравих добровољаца из преко 94 првих фаза клиничких испитивања изведених у јединицама клиничке фармакологије у Белгији (124). Рађена је и комплетна анализа урина, HbsAg, anti HCV i anti-HIV тестови, као и тест на трудноћу код особа женског пола, како би се искључио гравидитет и могућност неповољног утицаја лека на плод. Лабораторијски параметри свих испитаника у нашем истраживању су били у референтном опсегу, а старости од 18 до 55 година и индекса телесне масе од 19 до 29кг/м². Одређивање ових параметара и тестова, омогућавају и откривање испитаника са асимптоматским стањима или карактеристикама које могу ометати поступке истраживања или интерпретацију података добијених у студији, осим што формално престављају основу за подобност учешћа здравих испитаника (124). На овај начин се могу поуздано проценити безбедност, подношљивост и фармакокинетика медицинског производа, односно потенцијално новог лека. Треба нагласити да, иако они сами немају непосредну здравствену корист од учешћа у испитивању, здрави учесници у студији имају кључну улогу у развоју нових лекова (123).

6.2. Анализа варијабилности итраконазола

Наши резултати су показали да су највеће вредности концентрација и лека и метаболита постигнуте око петог сата након оралне примене итраконазола. При томе,

концентрација хидрокси-итраконазола је била статистички значајно већа од концентрације лека од другог до 24. сата, као и у последњем мерењу, у 72-ом сату након примене лека. У досадашњим истраживањима однос постигнутих концентрација лека и метаболита је само делимично испитан, као и став у којој мери активност метаболита, *per se*, доприноси ефективности лека и омогућава клиничку интерпретацију. У актуелним водичима су дате препоруке терапијских вредности итраконазола, али не и метаболита (37, 106.) Ове препоруке су се фокусирале на концентрације итраконазола и нису укључивале нивое активног метаболита, што, по неким ауторима, доприноси мањој поузданости у тумачењу ових вредности (125). Стога, нису прецизно дефинисани ни циљни ниво хидрокси-итраконазола, нити збирних концентрација (итраконазол плус хидрокси-итраконазол) које треба постићи да би се побољшали терапијски исходи (125). Наиме, сматра се да хидрокси-итраконазол вероватно доприноси *in vivo* активности која се раније приписивала само итраконазолу, чему би ишла у прилог претходна истраживања која су показала и да је двоструко активнији од главног лека против изолата коришћених у биолошким тестовима (*Candida pseudotropicalis*) (126), а и чињеница да метаболит постиже значајно више концентрације од лека у крви (3, 127-130), као што је случај и у нашем испитивању. У складу са овим налазом су и наши резултати везани за израчунате фармакокинетичке параметре итраконазола и хидрокси-итраконазола применом непросторне анализе када су поређењем фармакокинетичких параметара лека и метаболита уочене статистички значајне разлике за све израчунате параметре. Тако је $C_{\max}$ итраконазола био значајно мањи у односу на хидрокси-итраконазол, а параметар $C_{\max\text{corr}}$ је такође показао значајну разлику између лека и метаболита. У складу са овим налазима су и резултати који показују да су параметри AUC_{72h} , $AUC_{72h\text{ corr}}$ као и AUC_{∞} , $AUC_{\infty\text{ corr}}$ такође имали статистички значајно мање вредности за лек у односу на метаболит. С обзиром да метаболит хидрокси-итраконазол настаје алифатичном хидроксилацијом брзо у току пресистемског метаболизма јасан је наш налаз да је параметар $t_{\max}$ био статистички значајно мањи за итраконазол у односу на хидрокси-итраконазол (131). Полувреме елиминације лека је било статистички значајно дуже у односу на метаболит, што је такође у складу са литературним подацима (4), а израчуната k_e је била значајно већа за метаболит у односу на лек. Параметар Vd/F итраконазола је био значајно већи у односу на вредност метаболита, а што је у складу са чињеницом о високој липосолубилности лека и његовом великом волумену дистрибуције (700-800 L или око 11 L/kg) (14).

Додатан увид у постигнуте вредности концентрација лека и метаболита, је добијен код сваке од 3 примене итраконазола код сваког појединачног учесника у нашој студији, при чему су вредности хидрокси-итраконазола увек биле више од вредности итраконазола. Тридесет испитаника (чак 78,94%) је показало статистички значајне разлике у концентрацијама итраконазола измерених у сваком периоду давања лека, а 22 испитаника (57,89%) је имало значајне разлике у концентрацијама хидрокси-итраконазола измерених у истим периодима након давања лека.

Како би се потврдила уочена варијабилност израчуната је интраиндивидуална варијабилност за фармакокинетички параметар $C_{\max}$ итраконазола у сва три периода примене лека за по 38 сетова концентрација. Показано је да су коефицијенти варијација максималних концентрација итраконазола из свих сетова концентрација у три периода износили 65.4%, 63.6% и 62.1%, редом, што је потврдило високу варијабилност која се односила на процес ресорпције итраконазола. Према до сада познатим подацима из литературе који су добијени из студија биолошке еквивалентности, показано је да итраконазол има веома високу интраиндивидуалну варијабилност за параметре $C_{\max}$ и AUC , чији је интраиндивидуални коефицијент

варијације око 50% (17, 132). И подаци из ове студије потврђују да је итраконазол високо варијабилан лек с обзиром на то да задовољава критеријуме да је интраиндивидуална варијабилност за параметар $C_{\max}$ већа од 30% (17, 95, 133).

Итраконазол има веома променљиву фармакокинетику због недоследне ресорпције, сложеног метаболизма, засићене елиминације и бројних интеракција са истовремено примењеним лековима (25, 52, 134-136). Припада високо варијабилним лековима, што значи да је његова варијабилност унутар субјекта за $C_{\max}$ и AUC већа од 30% (17, 95, 133). Значај познавања кинетике ових лекова је, између осталог, и тај да лекови са променљивом диспозицијом имају већу вероватноћу да покажу непредвидив терапијски одговор са повећаним ризиком од нежељених ефеката и постизањем суптерапијских концентрација лека у крви код испитаника (137).

Тако, непредвидива ресорпција и велике флукуације нивоа итраконазола у крви могу довести до недоследног клиничког одговора на овај лек и поред ниске минималне инхибиторне концентрације (138). Различити су фактори који могу допринети великој варијабилности параметара $C_{\max}$ и AUC. Варијабилност у постигнутим вредностима AUC (површине испод криве) је показало неколико клиничких студија које су испитивале утицај хране на ресорпцију итраконазола. У њима је показано да ресорпција итраконазола варира у условима гладовања и на пун желудац (58, 59). Ресорпција лека се може побољшати узимањем лека са киселим напицима као соком од поморанце, кока-колом, соком од бруснице. Насупрот томе, инхибитори протонске пумпе, H₂ антагонисти и антациди, примењени истовремено са итраконазолом, неповољно утичу на његову ресорпцију (4). Као и у другим студијама спроведеним на здравим добровољцима, ресорпција итраконазола из капсула, посебно након обилног obroка, била је прилично спора, са максималном концентрацијом постигнутом у року од 1,5 до 5 сати (3, 129, 134). У нашем испитивању је била око 5 сати. Због лоше биорасположивости итраконазола из капсула, развијене су још три формулације за оралну примену – раствор итраконазола, таблете (чврсте формулације итраконазола у полимерном матриксу) и супрабиорасположиве капсуле са унапређеном полимерном гранулацијом. Све наведене формулације имају бољу биорасположивост у односу на стандардне капсуле итраконазола, које су коришћене у овом испитивању (22, 96, 97).

Као што је раније поменуто, итраконазол је лек који подлеже ентерохепатичној циркулацији која има утицаја на фармакокинетику и фармакодинамику лекова. Она зависи од важности билијарног излучивања лека у односу на процесе бубрежног и метаболичког клиренса и од ефикасности гастроинтестиналне ресорпције лека. Висока варијабилност у фармакокинетици је описана код многих лекова који, попут итраконазола, подлежу ентерохепатичној циркулацији, а уско повезано са утицајем полиморфизма гена који доводе до различите експресије ензима CYP P450 који су укључени у метаболизам итраконазола (62-64, 139, 140).

Анализом вишеструке линеарне регресије смо у нашем истраживању тестирали утицај независних варијабли (пол, узраст и индекс телесне масе) на зависне варијабле (AUC_∞ итраконазола и хидрокси-итраконазола добијене из непросторне анализе). На тај начин се као једина значајна варијабла издвојио пол, и ова варијабла је повезана са највећим процентом варијабилности свих независних варијабли, односно показало се да је само пол имао утицаја на вредности фармакокинетичког параметра AUC_∞. Што се тиче утицаја узраста на фармакокинетичке параметре итраконазола, постоје опречни резултати у литератури, чак и у популацији која обухвата доб од новорођености до адолесценације (23, 25, 79, 114). У нашем истраживању, узраст као независна варијабла није имала утицај на AUC_∞, што је било и очекивано, обзиром да су били укључени

здрави испитаници од 23 до 55 година. С друге стране, телесна тежина је идентификована као важна варијабла приликом испитивања популационе фармакокинетики итраконазола код деце (55, 114), као и код здравих одраслих испитаника (53, 67). Абухелва и сарадници су показали да телесна тежина утиче на фармакокинетику итраконазола, за разлику од пола који се, у њиховом истраживању, није показао значајним (53). Међутим, применом анализе вишеструке линеарне регресије, када зависна варијабла AUC_{∞} није претходно коригована по дози и килограму телесне тежине, утицај телесне тежине је искључен као фактор, а пол се показао као једини значајан који утиче на задати фармакокинетички параметар. Због тога је истраживање настављено како бисмо то доказали детаљном фармакокинетичком анализом.

Даљом анализом интраиндивидуалне варијабилности, коефицијенти варијације су израчунати за сваког испитаника тј. из сваког сета концентрација и сваке примене лека, и на тај начин су добијене вредности интраиндивидуалне варијабилности у процентима ($CV_{\text{интра}}\%$). Све добијене вредности које указују на интраиндивидуалну варијабилност су биле веће од 30%. Упоредивањем ових вредности по полу, није добијена статистичка значајност, што указује да се интраиндивидуална варијабилност итраконазола не разликује значајно између мушкараца и жена. Међутим, треба имати у виду да је ова варијабилност метаболита била на самој граници значајности између мушкараца и жена. Ова сазнања указују да би, поред ресорпције и метаболизам итраконазола могао имати утицај на интраиндивидуалну варијабилност, као и да доприноси разликама у кинетици овог лека између полова.

У нашем истраживању статистичка анализа је показала да су геометријске средине концентрација итраконазола у мушкараца биле веће него у жена, достижући статистичку значајност од 3. до 12. сата након давања лека, а концентрације хидрокси-итраконазола у мушкараца су биле веће него у жена за време целог испитаног периода од 72 часа, док је статистичка значајност је постигнута од 2. до 12 сата након примене итраконазола. Штавише, вредности геометријских средина концентрација хидрокси-итраконазола биле су веће од вредности геометријских средина концентрација итраконазола код свих испитаника током целог испитиваног периода; код мушкараца је најизраженија разлика била од првог до двадесет четвртог часа, док је код жена исти налаз било присутан од четвртог до двадесет четвртог сата након примене итраконазола. Дакле, жене су имале дуже време значајно ниже концентрације хидрокси-итраконазола него мушкарци у поређењу са трајањем нижих концентрација итраконазола, а однос концентрација метаболит/лек у прилог метаболита је трајало краће у жена него мушкараца. Све ово указује да су жене биле значајно мање изложене и леку и метаболиту него мушкарци, али је то било, до извесне мере израженије везано за метаболит.

Наведени подаци, које смо добили из концентрација итраконазола, могу да указују на то да су жене имале спорију почетну ресорпцију лека у односу на испитанике мушког пола. Физиолошки параметри који утичу на процес ресорпције лека се у извесној мери разликују код мушкараца и жена, као што су разлике у нивоу лучења желудачне киселине, јер су нека истраживања показала да је она нижа код жена, док су време пражњења желуца, проток желудачне течности и покретљивост црева, били већи код мушкараца (74, 141, 142). У литератури је описано да мушкарци имају већу запремину желудачне течности у односу на жене, што може утицати на степен растварања лека (140). Просечан рН желуца на гладно је значајно већи код жена у односу на мушкараце, што се може приписати смањеној секрецији киселине и мањој величини желуца код

жена (140). Смањена секреција желудачне киселине може утицати на јонизацију лекова и растворљивост лекова осетљивих на pH, попут итраконазола, чиме се смањује ресорпција у танком цреву и биорасположивост оваквих лекова након оралне примене (140). Разлог разлика у постигнутим концентрацијама између мушкараца и жена би се могла објаснити и различитостима у структури тела између полова, односно разликом у телесној тежини што утиче на волумен дистрибуције и клиренс (28, 67). Итраконазол се елиминише углавном метаболичким клиренсом посредованим CYP3A, што доводи до настанка великог броја метаболита, са хидрокси-итраконазолом као главним циркулишућим у људској плазми, који се даље метаболише истим ензимима који метаболишу итраконазол (127, 129). Претходни резултати су указали да су жене значајно мање изложене и хидрокси-итраконазолу и итраконазолу од мушкараца, а то би могло бити везано за разлике у метаболизму. Узимајући у обзир ензиме CYP P450, подфамилија CYP3A4 обухвата око 60% јетреног P450 и 70% интестиналног P450 и учествује у метаболизму више од 50% тренутно познатих лекова, укључујући итраконазол (62-64, 129). Експерименти *in vitro* су показали да су CYP3A4 и CYP1A1 одговорни за метаболизам итраконазола у хидрокси-итраконазол (43, 143). Гени за CYP3A4 и CYP3A1 припадају групи од 77 идентификованих гена ензима који метаболишу лекове и транспортере који показују различиту експресију због пола (74, 75, 144). Што се тиче CYP3A4, сматра се да је активност израженија код жена, што је одређено његовим дејством у микрозомима људске јетре (145). Истраживањем које укључује криоконзервиране људске хепатоците, одређени су нивои mRNA и протеина CYP3A4, као и његове активности за више од 10 клинички коришћених лекова, попут итраконазола (63, 74, 75, 145-147). Наши налази такође указују да није било значајних разлика у фармакокинетичким параметрима k_e , $t_{1/2}$ и CL/F међу половима. Ово је слично са претходним разматрањем Фагиолина и сарадника (52) који су закључили да, иако k_e итраконазола код оба пола показује сличне вредности, не треба искључити интензивнију пресистемску елиминацију у ентероцити и/или у хепатоцити. Штавише, ова констатација иде у прилог нашим налазима о значајно нижим вредностима C_{max} и AUC итраконазола код жена у поређењу са мушкарцима, што је добијено и фармакокинетичким анализама (непросторном и просторном анализом).

6.3. Анализа разлика у фармакокинетици итраконазола међу половима

У нашем истраживању су релевантни фармакокинетички параметри добијени применом стандардних модел-независних и модел-зависних анализа и израчунати су на основу података о промени концентрације итраконазола и хидрокси-итраконазола у плазми у функцији времена. И непросторна и просторне анализе су показале значајне разлике између испитаника мушког и женског пола у фармакокинетици итраконазола након примене појединачне пероралне дозе лека, дате у облику капсула од 100 мг, одмах након пуног оброка. Уз то, концентрације хидрокси-итраконазола у плазми, главног циркулишућег метаболита, биле су много веће од главног лека, а то су показала и друга истраживања (3, 26, 128-130). Разлике у одговору на лек између мушкараца и жена могу бити резултат физиолошких разлика, као и разлика у њиховој фармакокинетици и фармакодинамици (141, 149-151). Много се више зна о разликама у фармакокинетици, а промене у вези са њом могу да доведу до промене у режиму дозирања и/или потребу за ТДМ-ом како би повећали ефикасност или смањили потенцијалне нежељене реакције на лек (19, 152). У раније спроведеним студијама фармакокинетики итраконазола код људи, индивидуалне фармакокинетичке вредности су добијене из непросторне анализе (58, 114). Међутим, у мањој мери али успешно, показано је да се фармакокинетика итраконазола може добро описати коришћењем

двопросторног модела (58). Кокс и сарадници су тестирали двопросторни модел за итраконазол и хидрокси-итраконазол у тајландској кохортној студији ХИВ-инфицираних пацијената који су користили итраконазол као додаток антиретровирусној терапији (117). *Abuhelwa* и сарадници су у свом истраживању популационим моделом добили да је итраконазол одговарао моделу од два простора, док је *Abdel Rahman* дошао до тога да популациони фармакокинетички модел са елиминацијом првог реда најбоље описује профил концентрација у плазми итраконазола (114, 115). Бури и сарадници су у популационој фармакокинетичкој анализи итраконазола код педијатријских пацијената указали да је фармакокинетички модел од три простора најбоље одговарао добијеним подацима (23). Постоји још софистициранија метода у којој је коначни модел итраконазола био модел од два простора након оралне ресорпције описаном са четири транзитна одељка, док је хидрокси-итраконазол најбоље описан моделом са једним простором (53).

6.3.1. Непросторна анализа

Непросторна (модел-независна) фармакокинетичка анализа је једноставнији приступ у поређењу са модел зависном тј. просторном анализом, али је прва која се примењује у клиничким студијама. Она омогућава брзи увид у пропорционалност концентрације лека у односу на примењену дозу (153, 154). Ова анализа омогућава израчунавање основних фармакокинетичких параметара које је базирано на трапезоидном правилу (153). Трапезоидно правило омогућава израчунавање површине испод криве концентрација у плазми у функцији времена и примењује се за линеарне моделе (моделе првог реда) (154). Међутим, треба имати у виду да линеарно трапезоидно правило, као ни логаритамско трапезоидно правило, нису потпуно поуздани у процени подручја интервала када концентрација опада експоненцијално, као и у подручју конкавног раста концентрације када се приближава $C_{\max}$ (што је, углавном, случај са многим лековима који се примењују оралним путем) (113, 154). Ови недостаци се могу избећи узимањем одговарајућег броја узорака, као што је урађено у нашем истраживању, чиме се омогућава да површина испод криве адекватно одражава количину ресорбованог лека који се налази у крви. Како би се избегле грешке у интерпретацији података током анализе, *Европска агенција за лекове* (ЕМА) је дала смернице у којима препоручује колико је потребно често узорковање око предвиђеног $t_{\max}$, да би се спречиле погрешне процене у $C_{\max}$, тако и процену крајње временске тачке која обезбеђује да AUC_{last} (што је у нашем случају AUC_{72h}) чини најмање 80% AUC_{∞} (95).

У изведеним непросторној анализи итраконазола су приказани параметри AUC_{72h} и AUC_{∞} , као и њихове кориговане вредности по дози и телесној маси ($AUC_{72h \text{ сог}}$ и $AUC_{\infty \text{ сог}}$). И кориговане и некориговане вредности ових параметара итраконазола су показале статистичку значајност у разлици између сетова концентрација добијених од испитаника мушког и женског пола. У сетовима концентрација добијених од женског пола вредности геометријских средина за ове фармакокинетичке параметре, у поређењу са мушкарцима, су биле статистички значајно мање, што указује на то да су испитанице женског пола имале значајно мању количину расположивог лека у крви након примене једне дозе итраконазола. Као и лека, из сетова концентрација особа женског пола добијене су значајно ниже вредности за параметре хидрокси-итраконазола AUC_{72h} и $AUC_{72h \text{ сог}}$ у односу на оне добијене од мушких испитаника, али и за вредности за AUC_{∞} и $AUC_{\infty \text{ сог}}$. Међутим, значајност која је добијена њиховим поређењем је била израженија него када су поређени исти параметри међу половима за итраконазол. Овај

налаз иде у прилог наше претходне тврдње да су жене биле значајно мање изложене леку и метаболиту него мушкарци, али да се то у већој мери односило на метаболит.

У непросторној фармакокинетичкој анализи $C_{\max}$ је процена праве максималне концентрације након једне дозе лека (113). Ова процена је најтачнија када се $C_{\max}$ израчунава током периода интензивног узорковања базираног на фармакокинетичком профилу лека, као што је примењено и у нашем истраживању (113). Разлика у параметру $C_{\max}$ итраконазола и хидрокси-итраконазола између сетова концентрација добијених од испитаника оба пола је била статистички значајна, је била статистички значајна, такође у прилог мањих вредности у жена. Након корекције овог параметра итраконазола према телесној тежини, $C_{\max\text{corp}}$, добијена је чак и већа статистичка значајност за овај фармакокинетички параметар између наведених сетова концентрација итраконазола, док је за хидрокси-итраконазол подједнако високо статистички значајан ($p < 0,0001$) за оба параметра. Како је разлика у овом параметру итраконазола била већа након искључивања фактора тежине, то је потврда да постоје и други чиниоци који доприносе разлици између мушког и женског пола, о којима је већ било речи.

Параметри Cl и Vd , израчунати непросторном анализом, такође омогућавају увид у фармакокинетичко понашање лека у организму (153). Клиренс (Cl) и волумен дистрибуције (Vd) квантификују однос уноса лека (доза, интервал дозирања, време дозирања, времена узорковања) и излаза лека (концентрације) (155). Фармакокинетички параметри непросторне анализе који одражавају само елиминацију лека су системски и бубрежни клиренс лека. Системски клиренс има фармаколошко значење само када је брзина уклањања лека пропорционална концентрацији лека на месту елиминације, односно када се ради о кинетици првог реда. Мерење клиренса зависи од познавања стварне количине лека који улази у системску циркулацију. Процена клиренса је најмеродавнија након интраваскуларне примене лека, јер се након оралне примене лека, не може са сигурношћу одредити фракција лека која доспева у системску циркулацију. Из тог разлога се, након екстраваскуларне примене лека, одређује параметар CL/F , односно привидни клиренс. CL/F је однос који се добија алгебарским преуређивањем једначине која описује системски клиренс када само део примењене дозе уђе у системску циркулацију. Параметар CL/F може бити променљив уколико, под утицајем одређених фактора, дође до измене у ресорпцији лека, чиме ће се променити вредност F (утицај хране, интеракције између лекова, болести гастроинтестиналног тракта) (113). У случају када изложеност леку није пропорционална дози, системски клиренс није поуздан параметар, тј. нема фармаколошко значење (113). Како смо применом исте дозе код свих испитаника добили велику варијабилност у постигнутим концентрацијама, односно биолошку расположивост која је променљива, овај параметар нисмо даље тумачили у овој анализи.

Вредности Vd/F итраконазола су, такође, показале разлику између сетова концентрација добијених од мушкараца и жена у корист жена. Ове статистички значајно веће вредности Vd/F добијене из сетова концентрација особа женског пола се могу објаснити великом липофилношћу итраконазола, узимајући у обзир да жене имају већи проценат масног ткива у телу у односу на мушкарце (67). Веће вредности Vd/F би могле објаснити и постигнуте значајно ниже концентрације лека у плазми код жена, а узимајући у обзир да се параметри везани за процесе елиминације лека нису статистички значајно разликовали ($t_{1/2}$, k_e). Исти односи међу половима су добијени анализом параметара хидрокси-итраконазола Vd/F , $t_{1/2}$ и k_e као и за итраконазол, што је

у складу са односима измерених концентрација лека и метаболита и осталих њихових израчунатих фармакокинетичких параметара.

Фармакокинетички параметри добијени непросторном анализом имају ограничену предиктивну вредност у клиничкој примени јер њихова вредност зависи од дозе, а интервал дозирања и њихова тачност су у већој мери под утицајем времена узорковања крви у поређењу са просторном анализом, а посебно јер се њоме на одговарајући начин не могу квантификовати нелинеарности у фармакокинетичким процесима (28, 155). Из тог разлога смо, а имајући у виду фармакокинетичку итраконазола, наше истраживање употпунили и просторним фармакокинетичким моделима, од једног и два простора.

6.3.2. Анализа једнопросторног модела

Као што смо већ указали, просторна фармакокинетичка анализа укључује и сагледавање организма као један простор, у коме се лек веома брзо дистрибуира, што не значи да су концентрације лека у течностима и ткивима исте у истој временској тачки, али промена концентрација лека у крви одражава промене његове концентрације у ткивима (21, 109). Тако су, поред осталих типова ових анализа *Henning* и сарадници, користећи приступ популационе фармакокинетике у свом истраживању, описали кинетику итраконазола и хидрокси-итраконазола моделом једног простора и ресорпцијом првог реда (55).

Примена једнопросторног модела омогућила нам је да потврдимо налазе који су добијени непросторном анализом да пол има значајан утицај на фармакокинетичке параметре итраконазола, али и да укључимо нове, који су резултат разлика у приступу ове две анализе. За разлику од непросторне фармакокинетичке анализе, процес ресорпције у једнопросторном моделу омогућава процену додатних параметара као што су степен биолошке расположивости F , k_a и t_{lag} који, за разлику од Cl и V_d , не зависе само од карактеристика лека, већ и од фармацеутске формулације (153). Једнопросторним моделом је показано да није било статистички значајне разлике у фармакокинетичким параметрима k_a и t_{lag} итраконазола између полова. Познато је да су ови параметри веома варијабилни, у различитим условима чак и код исте особе и користе се углавном за испитивање фармакокинетике поновљеног дозирања лекова (21). „*Lag*“ време подразумева време које протекне од примене лека до почетка ресорпције и познавање овог времена је важно код примене лекова од којих очекујемо брзо дејство (28). Може имати вредност од неколико минута до неколико сати. Фактори који могу утицати на вредност параметра t_{lag} зависе од микропроцеса током фазе ресорпције као што су дезинтеграција и дисолуција фармацеутске формулације, као и процес транспорта лека до места ресорпције. Овај параметар има значајан утицај на анализу података који се односе на промене концентрације лека у плазми у функцији времена. Занемаривање овог параметра током фармакокинетичке анализе доводи до неправилности у моделовању и до погрешне процене података о леку (156). С обзиром на све наведено, тј. варијабилност ових параметара, податак да нема разлика међу половима не изненађује. Такође, *Nerrela* и сарадници су у свом истраживању дошли до закључка да одсуство „*lag*“ времена у анализи једног простора може довести до тога да се изабрани модел може понашати као простор у коме су једнаке константе брзине ресорпције и елиминације.

У нашем истраживању су само код 6.1% серија концентрације итраконазола добијених од испитаника мушког пола и 4.3% серија концентрација добијених од женског пола

добијене приближно исте израчунате вредности k_a и k_e . Основна претпоставка у једнопросторном моделу након оралне примене лека који задовољава критеријуме кинетике првог реда, је да је $k_a \gg k_e$ (28). У нашем истраживању, овај однос је нађен код 87,9% сетова концентрација итраконазола добијених од мушког пола и 89,4% од женског пола, што дакле иде у прилог нашег постављеног једнопросторног модела. Међутим, код 12.5% сетова концентрација, од којих је 6.1% добијено од мушких испитаника и 6.4% од женских испитаница, након израчунавања поменути параметри су задовољили однос да је $k_a < k_e$, што указује да је кинетика итраконазола код ових сетова концентрација показала флип-флоп феномен. Овај феномен се јавља када је брзина ресорпције лека знатно спорија од брзине његове елиминације из тела (21, 157).

Стога, понашање лека у телу у таквој ситуацији у већој мери је зависно од процеса ресорпције у односу на елиминацију, што условљава примену овог феномена, односно модела обрнутих вредности константи брзине ресорпције и елиминације. Дакле, појава овог феномена и добијени резултати о односу k_a и k_e у целини би могли ићи у прилог варијабилности кинетике итраконазола.

Међутим, поред два параметра итраконазола који су већ коментарисани, k_a и t_{lag} , када је у питању ресорпција итраконазола у нашој студији, она је поуздано дефинисана добијеним параметрима $t_{max\ calc}$, $C_{max\ calc}$, $C_{maxcalc\ corr}$, AUC и AUC_{corr} . Наиме, код жена је је било потребно више времена како би се постигла максимална концентрација итраконазола, односно параметар $t_{max\ calc}$ је имао већу вредност код жена у односу на мушкарце, а разлика је била статистички значајна. С обзиром да су вредности геометријских средина параметара $C_{maxcalc}$ и $C_{maxcalc\ corr}$ биле статистички значајно мање код сетова концентрација добијених од жена у односу на оне добијене од мушких испитаника, док је $t_{max\ calc}$ била значајно већа код сетова концентрација добијених од жена, што је добијено само коришћењем једнопросторног модела, то нам указује да је брзина ресорпције итраконазола била значајно мања у жена него код мушкараца. Поред тога, наши резултати показују да је постојала и разлика у вредностима параметра итраконазола AUC_{corr} , односно вредност која је добијена након корекције овог параметра према телесној тежини (AUC_{corr}), је била статистички значајно нижа код сетова концентрација добијених од испитаница женског пола. Како је параметар AUC мера количине лека у системској циркулацији, резултат да иде у прилог мање ресорпција итраконазола у жена, односно мање изложености жена овом леку након пероралне примене појединачне дозе. Треба рећи да су добијени резултати у складу са онима добијеним непросторном фармакокинетичком анализом, код које су код женског пола нађене статистички значајно ниже вредности параметара C_{max} и AUC_{72h} у односу на мушки пол, а разлике чак израженије када су ови параметри кориговани у односу на телесну тежину учесника у студији ($C_{maxcorr}$ и $AUC_{72hcorr}$). С друге стране, разлика између полова у погледу параметра итраконазола AUC_{∞} постала је значајна тек након корекције телесном тежином ($AUC_{\infty\ corr}$) као што је био случај и са AUC_{corr} у једнопросторној анализи. Дакле, из разлога који су већ објашњени, може се сугерисати да је лошија ресорпција итраконазола код жена коју смо ми показали и у непросторној једнопросторној анализи у складу са претходним резултатима да жене имају мању биорасположивост итраконазола након пероралне лека примене, вероватно због виших вредности pH желуца и ниже ефективности дисолуције (52). С обзиром на добијене значајности вредности разлика у параметрима, посебно након њихове корекције у односу на телесну тежину, то је још један доказ у прилог да је пол тај фактор који утиче на фармакокинетiku итраконазола.

Када је коришћен модел једног простора, средња вредност геометријских средина параметра итраконазола V_d/F је била значајно већа када су вредности добијене из сетова концентрација код жена у поређењу са мушкарцима, а исти резултат је добијен и у непросторној анализи. Опште је прихваћено да дистрибуција лека, поред његових физичко-хемијских карактеристика, углавном зависи од васкуларног и ткивног волумена дистрибуције, а на то првенствено утиче однос немасног дела телесне масе и масе масног ткива (142, 158). Узимајући у обзир да смо вршили прилагођавање дозе у односу на телесну тежину, искључен је утицај индекса телесне масе, који је већи код мушкараца него код жена, што указује да се статистички значајна разлика између полова може објаснити различитим саставом тела мушкараца и жена (различиту заступљеност масног ткива). Оваква разлика у параметру V_d/F указује да, осим разлика у ресорпцији, постоји и разлика у дистрибуцији овог лека између полова, а то смо желели да разјаснимо даљом анализом двопросторног фармакокинетичког модела.

Вредност фармакокинетичког параметара k_e у једнопросторном моделу се није разликовала међу половима, као што су вредности k_e и $t_{1/2}$ итраконазола у непросторној анализи биле сличне у оба пола. На тај начин су резултати непросторне фармакокинетичке анализе итраконазола не само били у складу са онима добијеним једнопросторном анализом, него смо имали увид у додатне одговоре везани за ресорпцију овог лека након његове пероралне примене, укључујући дистинкцију код полова.

6.3.3. Анализа двопросторног модела

Претпоставке које се користе у тумачењу модела са два простора су да се почетна доза лека испоручује у централни простор и тренутно се у њему дистрибуира, да се лек елиминира само из централног простора процесом који карактерише константа елиминације првог реда, да лек улази и излази из периферног простора у складу са процесима које карактеришу константе брзине првог реда (k_{12} и k_{21}), као и да запремине централног простора и константе брзине не варирају са временом (159).

У нашој изведеној анализи двопросторног модела, од укупно 114 сетова концентрација, само је коришћењем 64 сетова концентрација (40 сетова добијених од мушкараца и 24 од жена) добијена дистрибуција итраконазола по овом моделу. Код осталих сетова концентрација, параметри анализе двопросторног модела нису могли бити израчунати у програму *Kinetica software version 5.0*.

Разлике у фармакокинетичким параметрима итраконазола између полова које су добијене коришћењем непросторне и једнопросторне анализе су затим испитиване применом фармакокинетичког модела са два простора како би биле даље разјашњене. У том смислу, нису добијене значајне разлике између сетова концентрација добијених од мушког и женског пола које се односе на средње вредности фармакокинетичког параметра итраконазола k_a , што је у складу са нашим налазом из једнопросторног модела. Константа ресорпције, коју је могуће израчунати у оквиру двопросторног фармакокинетичког модела, зависи од карактеристика лека, али и од фармацеутске формулације. Брзина којом ће се лек ресорбовати зависи од растварања лека, мотилитета гастроинтестиналног тракта, протока крви и транспорта кроз капиларне мембране (153).

Значајна разлика између полова је добијена када је упоређиван параметар $C_{\text{maxcalc corr}}$ итраконазола, при чему су вредности биле статистички значајно ниже код женских серија концентрација у односу на мушке ($25,85 \pm 25,47$ vs $41,93 \pm 40,69$). Овај налаз је посебно вредан пажње, јер $C_{\text{maxcalc corr}}$ представља параметар коригован према телесној тежини испитаника, што иде у прилог наших претходних анализа да је пол, а не индекс телесне масе, значајно утицао на фармакокинетику итраконазола. Како бисмо потврдили валидност добијених резултата двопросторним моделом, користили смо нову методу названу директни модел (160) и показали добре корелације, извођењем Спирманове корелационе анализе, између следећих параметара: k_a и AUC_{corr} , и k_a и $C_{\text{maxcalc corr}}/AUC_{\text{corr}}$. Наиме, статистички значајне умерено позитивне корелације су примећене код мушког пола између параметара k_a и AUC_{corr} , као и између k_a и $C_{\text{maxcalc corr}}/AUC_{\text{corr}}$, док такве корелације нису показане код жена. Ови резултати су у складу са нашим, већ описаним налазима добијеним непросторном и једнопросторном анализом, да је ресорпција итраконазола не само лошија код жена, него и варијабилнија у поређењу са мушким полом. У складу са овим, Фагиолино и сарадници (52) анализирали су податке о студији биоеквиваленције итраконазола и закључили да жене имају мању оралну биорасположивост и варијабилнију AUC него мушкарци, што иде у прилог недостатка корелације у нашем двопросторном моделу код жена између параметра k_a и AUC_{corr} и k_a и $C_{\text{maxcalc corr}}/AUC_{\text{corr}}$, за разлику од мушкараца.

Разматрањем дистрибуције итраконазола у двопросторном моделу, утврђено је да је параметар V_z/F био статистички значајно већи код сетова концентрација женског пола него код мушког ($p=0.016$). Одговарајући параметар V_d/F итраконазола добијен непросторном и једнопросторном анализом, као и исти параметар хидрокси-итраконазола добијен непросторном анализом је био значајно већи код сетова концентрација добијених од испитаница женског пола. То се, као што је наведено, може објаснити чињеницом да итраконазол има веома високу липофилност и изузетно велики волумен дистрибуције. Када се израчуна индекс телесне масе код оба пола, женски пол, у просеку, има најмање 10% више телесне масти у поређењу са мушкарцима (161-163), што иде у прилог значајно већем волумену дистрибуције итраконазола код жена. Кориговање параметара односом дозе и телесне тежине је овом анализом додатно указало да пол, а не телесна маса, утиче на фармакокинетику итраконазола. Штавише, пронађена је статистички значајна позитивна корелација између V_1/F и V_z/F код сетова концентрација добијених од испитаника мушког пола, што није био случај код сетова концентрација добијених од женског пола. Узимајући у обзир да параметар V_1/F показује привидну запремину централног или плазма одељка, а V_z/F означава привидну запремину дистрибуције током терминалне фазе код екстраваскуларне примене лека у моделу са два одељка, све ово иде у прилог разлике у дистрибуцији итраконазола између мушкараца и жена. Штавише, док код мушкараца није примећена значајна корелација између параметара k_{12} и β , код жена је идентификована умерена, статистички значајна позитивна корелација. Насупрот томе, корелација између параметара V_1/F и k_{21} итраконазола била је значајно позитивна код жена, али не и код мушкараца. Ови налази такође истичу разлике примећене у процесу дистрибуције итраконазола између полова.

Пошто се сви фармакокинетички процеси одвијају истовремено у телу, (164) резултати који се односе на вредности волумена дистрибуције итраконазола су у складу са

налазима да је вредност параметра C_{maxcalc} , коригована за телесну тежину ($C_{\text{maxcalc corr}}$), значајно нижа када се узимају у обзир сетови концентрација женског пола у односу на мушки. Наиме, разлике пронађене у корелацијама између полова које се добију када се доводе у везу параметри ресорпције и дистрибуције у овој студији такође иду у прилог различитој фармакокинетички итраконазола код жена и мушкараца. Нађене су негативне корелације између параметара $C_{\text{maxcalc corr}}$ и V_z/F , $C_{\text{maxcalc corr}}/AUC_{\text{corr}}$ и V_z/F и AUC_{corr} и $V1/F$ које су биле високо статистички значајне код сетова концентрација мушког пола, али не и код жена, док је обрнут случај био код повезаности параметара $C_{\text{maxcalc corr}}/AUC_{\text{corr}}$ и $V1/F$, која се показала значајна код сетова концентрација женског пола.

Према поменутом директном моделу (160), односи између константи $k_a > k_{12} > k_{21}$ били су задовољени код 90% мушких и 82% женских сетова концентрација итраконазола, што додатно иде у прилог одабира двопросторне фармакокинетичке анализе за судбину итраконазола у организму. Када смо разматрали односе ових фармакокинетичких параметара итраконазола међу половима, није било значајних корелација између параметара k_a и k_{12} и k_a и k_{21} код сетова концентрација женског пола, што је био случај код мушког пола, док је корелација између параметара $C_{\text{maxcalc corr}}$ и k_{21} била умерена, негативна и статистички значајна само код сетова концентрација женског пола. Ови налази такође иду у прилог разлике у фармакокинетички итраконазола међу половима.

β хибридна константа је повезана са елиминацијом лека из системске циркулације путем метаболизма и/или излучивања, укључујући ефекте преклапања процеса елиминације и дистрибуције када се сагледава двопросторни модел (164). Корелација везана за ову константу није била значајна када су поређени параметри k_a и β код сетова концентрација женског пола, а што је показано код мушкараца. Када је β експонент, такође познат као пост-дистрибуциона или терминална фаза у моделу са два одељка, узет у обзир, резултати су показали да је параметар β , добијен као пресек екстраполације бета фазе у нултом времену, значајно нижи код жена. Итраконазол се екстензивно метаболише у јетри предоминантно путем ензима CYP3A4, што резултира настанком преко 30 различитих метаболита (26, 165, 166). Међутим, главни метаболит, хидрокси-итраконазол, показује веће концентрације у плазми од итраконазола, што је показано и у нашем истраживању. Наша статистичка анализа је показала да су геометријске средине концентрација итраконазола у жена биле мање него у мушкараца, достижући статистичку значајност од 3. до 12 сата након давања лека, а концентрације хидрокси-итраконазола су такође биле мање у жена за време целог испитаног периода од 72 часа, док је статистичка значајност је постигнута од 2. до 12 сата након примене лека. Применом непросторне анализе је показано да су код женског пола нађене статистички значајно мање вредности параметара итраконазола C_{max} , C_{maxcorr} , AUC_{72h} , $AUC_{72hcorr}$ и $AUC_{\infty corr}$ у односу на мушки пол. Такође, вредности параметара итраконазола C_{maxcalc} , $C_{\text{maxcalc corr}}$ и AUC_{corr} израчунате применом једнопросторног модела су биле статистички значајно мање код женског пола у односу на серије концентрација добијене од мушкараца. Како је изложеност жена и леку и метаболиту била значајно мања, а у нешто већој мери метаболиту, полне разлике повезане са ензимом CYP3A4 којим се претежно метаболише итраконазол у јетри могле би бити један од узрока ових налаза (167, 168). Наиме, сматра се да жене имају приближно 1,4 пута већу активност CYP3A4 од мушкараца (167). Штавише, Волболд и сарадници су испитали 39 узорак ткива људске јетре и открили да је експресија овог ензима

двоструко већа код жена него код мушкараца (145). Сакума сарадници су представили два могућа механизма за доминантнију експресију ензима CYP3A код жена (63). Први механизам је да активација прегнан Х рецептора женским полним хормонима игра важну улогу у доминантној експресији ензима CYP3A код жена. Други је повезан са утицајем хормона раста (GH) (144, 169). Код особа са GH-дефицијентном секрецијом, постоји различита експресија CYP3A ензима, у зависности од начина примене супституционе терапије (169). Када је овај хормон даван континуирано (имитирајући начин на који се GH лучи код женског пола), активност CYP3A4 групе ензима је била повећана, док је када је давао пулсно (што је начин на који се GH лучи код мушког пола), његова активност је била смањена.

Стога се може рећи да се процеси елиминације итраконазола у организму другачије одигравају код жена и мушкараца, не само због израженијег ефекта првог пролаза него и израженије терминалне фазе елиминације након његове пероралне примене у жена. У прилог овим тврдњама иду и налази да је корелација фармакокинетичких параметара итраконазола k_a и k_e била умерено позитивна и статистички значајна само код мушког пола, за разлику од сетова концентрација код жена. Штавише, за разлику од свих сетова концентрација итраконазола добијених од мушкараца код којих је параметар k_a био већи од k_e применом двопросторне анализе, модел флип-флоп је био присутан код 12,5% женских сетова концентрација ($p=0,048$). Овај феномен је дефинисан када је фармакокинетички параметар k_a мањи од k_e за неке лекове (164). Стога би добијени резултати могли указати на то да је итраконазол код жена, повезан са „флип“ сценаријем, у коме је ограничена ресорпција израженија, што резултира споријим порастом концентрација у плазми након оралне примене (170). У прилог овоме иде и умерено негативна статистички значајна корелација параметара $AUC_{\text{сорт}}$ и k_e која је присутна само код сетова концентрација добијених од испитаница женског пола, за разлику од одсуства овог налаза код мушког пола.

6.3.4. Анализа односа фармакокинетичких параметара итраконазола добијених једнопросторним и двопросторним моделом

У нашој фармакокинетичкој анализи, када је коришћен двопросторни модел, за само 64 сетова концентрација (40 мушких и 24 женских) од укупно 114 добијени су подаци о двостепеном распоређивању лека (α и β). Разлог томе би могла бити успорена тј. одложена фаза дистрибуције, јер, како је описано у литератури, када је прва фаза дистрибуције (A) мала у поређењу са укупним израчунатим AUC, модел са два одељка није могућ и кинетика лека се одвија по моделу једног простора (28, 111, 159, 171, 172).

У нашем истраживању применили смо и ROC-AUC анализу за процену осетљивости и специфичности прага преласка двопросторног фармакокинетичког модела за итраконазол у једнопросторни након оралне примене једне дозе лека. Овом анализом којом су обухваћени сви сетови концентрација из двопросторног модела (укупно 114) показано је да вредност параметра A, који, као што смо рекли, показује прву фазу дистрибуције итраконазола, мора бити већи од 57.04 да би анализа двопросторног модела била могућа (p вредност = 0.047). Дакле, ROC-AUC анализом је добијена статистичка значајност модела, али AUC вредност је била 0.391, другим речима само постоји 39,1% шанси да је заиста за анализу двопросторног модела потребна вредност

А параметра већа од 57.04. Међутим, показали смо да је од 114 серија концентрација, коришћењем њих 64, а то је 56,1% било могуће формирати двопросторни фармакокинетички модел. Како параметри А и В представљају пресеке екстраполације алфа, односно бета фазе у нултом времену, израчунавање пресека А и В, и "хибридних" константи брзине расподеле и елиминације α и β , омогућена је интерпетација карактеристика двопросторног модела (159, 109), онако како смо га ми добили у 56,1% сетова концентрација. Чињеница да када смо коришћењем свих сетова концентрација итраконазола у плазми извршили анализу у смислу једнопросторног модела, добијени су сви фармакокинетички параметри лека који су се користили за даљу анализу. „Разлика“ која се није могла описати двопросторним моделом се дакле могла приписати познатој високој варијабилности овога лека током процеса ресорпције, односно да је интраиндивидуална варијабилност параметара C_{max} и AUC већа од 30%. То је конкретно и показано у студији биолошке еквивалентности двају формулација итраконазола у здравих одраслих испитаника (17), а у нашем истраживању CV $_{C_{max}}$ (%) максималних концентрација из свих сетова концентрација лека у три периода је износио 65,4%, 63,6% и 62,1%, редом, што даље потврђује високу варијабилност која се односила на процес ресорпције итраконазола.

У циљу даљег дефинисања међусобних повезаности између одабраних фармакокинетичких параметара итраконазола добијених применом једнопросторног и двопросторног модела примењена је и линеарна регресиона анализа. Резултати су показали да је корелација параметара AUC и AUC $_{corr}$ била статистички значајна, али је повезаност између испитиваних параметара била слаба ($r=0.294$; $p=0.021$ и $r=0.368$; $p=0.03$). За оба параметра добијен је низак коефицијент детерминације ($R^2=0.086$ и $R^2=0.136$) што би значило да само 8,6%, односно 13,6% варијабилитета AUC и AUC $_{corr}$ из једнопросторног модела може да се објасни вредностима добијеним двопросторним моделом. Дакле, показана је слаба линеарна повезаност и значајна одступања између два модела, тј да једнокомпонентни модел систематски неадекватно приказује мању изложеност леку у односу на двопросторни модел.

Међутим, ова анализа је показала јаку позитивну, статистички значајну, корелацију између модела једног и два простора за параметре $C_{maxcalc}$ и $C_{maxcalc\ corr}$ ($r=0.991$, $p<0.001$ и $r=0.990$; $p<0.001$), односно добијене вредности ових параметара за наведене моделе су биле практично еквивалентне, уз мала одступања, уз мала одступања ($R^2=0.982$ и $R^2=0.980$).

За фармакокинетички параметар V_d/F није пронађена корелација између једнопросторног и двопросторног модела, што је у складу са различитом поставком могућности дистрибуције лека у овим моделима.

На основу свега изложеног, може се закључити да је примена једнопросторног и двопросторног фармакокинетичког модела итраконазола након његовог пероралног давања била у потпуности адекватна и да су били комплементарни за објашњење понашања овог високо варијабилног лека у здравих одраслих особа, што показује предност у односу на класичну непросторну анализу. Штавише, применом двопросторног модела добијена су значајна додатна објашњења у односу на једнопросторни, а неки параметри, као што је изложеност организма леку, су адекватније процењени његовом применом.

Стога наши резултати показују да је примена класичних фармакокинетичких анализа још увек има своје важно место, како у примени током раних фаза развоја потенцијално новог лека, тако и приликом анализа понашања високо варијабилних лекова у организму. Захваљујући тако стеченим знањима може се проценити утицај неких од фактора присутних код појединих пацијената (различита стања и обољења, комедикација) који могу да укажу на потребу за изменом стандардног дозирања. Разлике које постоје међу половима, а показане су већ у здравих особа, ово даље потенцирају. Све ово снажно иде у прилог увођењу ТДМ за овај лек код пацијената са тежом клиничком сликом гљивичних инфекција, а посебно када се примењују други медикаменти, због чега расте број потенцијално клинички значајних интеракција.

7. ЗАКЉУЧЦИ

На основу добијених резултата истраживања могу се изнети следећи закључци:

1. Концентрација хидрокси-итраконазола, метаболита итраконазола, након пероралне примене лека у дози од 100мг код здравих одраслих особа је већа од концентрације итраконазола, а статистичку значајност достиже од другог до двадесетчетвртог часа, као и у последњем мерењу, у 72. сату након примене итраконазола.
2. У складу са тиме, максималне концентрације хидрокси-итраконазола, време њиховог постизања и количина метаболита у системској циркулацији је била статистички значајно већа у односу на итраконазол. Волумен дистрибуције метаболита, као и полувреме елиминације су били значајно мањи у односу на лек.
3. Када је анализом вишеструке линеарне регресије тестиран утицај независних варијабли пола, узраста и индекса телесне масе, на зависне варијабле, површину испод криве концентрација-време са екстраполацијом у бесконачност итраконазола, хидрокси-итраконазола, као и њиховог збира, показано је да је само пол имао имао значајан утицај на вредност ових фармакокинетичких параметара добијених из непросторне анализе.
4. У нашем испитивању концентрације итраконазола и хидрокси-итраконазола у плазми мушких испитаника су биле веће у односу на жене у току целог посматраног периода након примене лека, али је та мања изложеност жена и леку и метаболиту била израженија за метаболит.
5. Упоређивањем сетова концентрација лека и метаболита добијених од мушких и женских испитаника применом непросторне фармакокинетичке анализе потврђено је да су жене биле значајно мање изложене леку и метаболиту, али се то у већој мери односило на метаболит. То је било још значајније када је урађена корекција параметара у односу на телесну тежину, што је додатно потврдило значај пола као фактора који утиче на разлике у њиховој фармакокинезици. Значајно веће вредности волумена дистрибуције лека и метаболита добијене из сетова концентрација женског пола у односу на мушки су додатно објасниле њихове значајно ниже концентрације у плазми код жена.
6. Применом једнопросторног модела потврђени су налази добијени применом непросторне анализе да је у жена изложеност леку била мања, али су и добијени резултати који директно показују слабију ресорпцију итраконазола у жена у односу на мушки пол, као и показатеље варијабилности те ресорпције у мањем проценту сетова концентрација лека код оба пола.
7. Применом двопросторног модела показано је да је ресорпција итраконазола, у складу са налазима из једнопросторног, лошија у жена него код мушкараца, али је додатно доказана већа варијабилност овог процеса код женског пола. Такође, процес дистрибуције овог лека се разликују међу половима, као и процеси елиминације, не само због ефикаснијег ефекта првог пролаза, него и израженије терминалне фазе елиминације након пероралне примене итраконазола у жена.
8. На основу свега изложеног, може се закључити да је примена једнопросторног и двопросторног фармакокинетичког модела итраконазола након његовог пероралног давања била у потпуности адекватна и да су били комплементарни за објашњење понашања овог високо варијабилног лека у здравих одраслих особа. Штавише, применом двопросторног модела добијена су значајна додатна објашњења у односу

на једнопросторни, а неки параметри, као што је изложеност организма леку, су адекватније процењени његовом применом.

Препоруке

Примена класичних просторних модела се показала значајном за објашњење високе варијабилности фармакокинетики итраконазола у људи, што их препоручује за испитивање и других лекова са оваквим карактеристикама, почевши од раних фаза клиничких испитивања.

Због нађених разлика у фармакокинетици итраконазола међу половима потребно је равноправно укључивање жена и мушкараца у клиничка испитивања, с обзиром на досадашњу праксу да се у значајно већој мери укључују мушкарци, што за последицу има често неадекватно дозирање у жена и већи ризик за појаву нежељених реакција на лек.

Показане разлике које постоје међу половима и варијабилност која је доказана у фармакокинетици итраконазола и код здравих особа, иду у прилог препоруци за увођење терапијског мониторинга овог лека у свакодневном клиничком раду. Неопходност се намеће због индивидуализације његове примене код пацијената са тежом клиничком сликом гљивичних инфекција, а посебно када се дају и други медикаменти, због чега потенцијално расте број клинички значајних интеракција.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Maertens JA. History of the development of azole derivatives. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10 (Suppl 1):1-10.
2. Czyrski A, Resztak M, Swiderski P, Brylak J, Głowska FK. The Overview on the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions of Triazoles. *Pharmaceutics.* 2021; 13(11):1961.
3. Lestner J, Hope W. Itraconazole: an update on pharmacology and clinical use for treatment of invasive and allergic fungal infections. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2013; 9(7): 911–26.
4. Pierard GE, Arrese JE, Pierard-Franchimont C. Itraconazole. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2000; 1(2): 287-304.
5. Patterson FT, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Inf. Diseases.* 2016; 63(4): e1–e60.
6. Rogers D, Krysan D. Antifungal Agents. In: Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B, editors. *The pharmacological basis of therapeutics.* New-York: McGraw-Hill Education; 2023. p. 1193-1211.
7. ALIMIS. Sažetak karakteristika leka. Kanazol®. [Internet]. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije; [cited 2025 Mar 10]. Available from: https://www.alims.gov.rs/doc_file/lekovi/smpc/515-01-03695-18-001.pdf.
8. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll HA, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica.* 2017; 102(3): 433-44.
9. PubChem. Summary for CID 55283: Itraconazole. [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information; [cited 2025 Jun 15]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Itraconazole>.
10. Bojović D, Božović Spasojević I, Dragojević Simić V, Dragović Lukić G, Dunjić Kostić B, Đurović D, et al. *Farmakoterapijski vodič.* 7. izd. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije; 2022.
11. EMC. Itraconazole 10mg/ml Sugar Free Oral Solution. [Internet]. London: Electronic Medicines Compendium; 2025 [cited 2025 Jun 15]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10049/smpc#gref>.
12. McEvoy KG. *AHFS drug information 2016.* Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists (ASHP); 2016.
13. Becher R, Wirsal SG. Fungal cytochrome P450 sterol 14 α -demethylase (CYP51) and azole resistance in plant and human pathogens. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2012; 95:825–40.
14. De Beule K, Van Gestel J. Pharmacology of Itraconazole. *Drugs.* 2001; Suppl1: S27-37.

15. Warrillow GA, Martel MC, Parker EJ, Melo N, Lamb DC, Nes DW, et al. Azole binding properties of *Candida albicans* sterol 14- α demethylase (CaCYP51). *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54(10): 4235-45.
16. Camps SM, Van Der Linden JW, Li Y, Kuijper EJ, van Dissel JT, Verweij PE, et al. Rapid induction of multiple resistance mechanisms in *Aspergillus fumigatus* during azole therapy: a case study and review of the literature. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(1): 10-16.
17. Dragojević Simić V, Kovačević A, Jačević V, Rančić N, Đorđević S, Kilibarda V, et al. Bioequivalence study of two formulations of itraconazole 100 mg capsules in healthy volunteers under fed conditions: a randomized, three-period, reference-replicated, crossover study. *Expert Opinion on Drug Metab Toxicol*. 2018; 14(9): 979-88.
18. Sweetman SC. *Martindale: the complete drug reference*. 36th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
19. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69: 1162–76
20. Dollery C. *Therapeutics Drug*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999.
21. Seng Yue C, Al-Numani D. Pharmacokinetics of Drug Absorption. In Duchrame MP, Shargel L, editors. *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics*. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2022. p. 497-519.
22. Naqvi S, Gala M, Muchhala S, Arumugam A, Panigrahi D, Patil D, et al. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics study of Fixtral SB as compared to supra bioavailable itraconazole and conventional itraconazole. *World Journal of Pharmacology*. 2023; 12(1): 1-11.
23. Bury D, Tissing WJE, Muilwijk W, Wolfs TFW, Brüggemann RJ. Clinical Pharmacokinetics of Triazoles in Pediatric Patients. *Clinical Pharmacokinetics*. 2021; 60(9): 1103–47.
24. Marwaha RK, Maheshwari A. Systemic antifungal therapy in pediatric practice. *Indian Pediatr*. 1999; 36(10): 1011-21.
25. Allegra S, Fatiguso D, De Francia S, Favata F, Pirro E, Carcieri C, et al. Pharmacokinetic evaluation of oral itraconazole for antifungal prophylaxis in children. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017; 44(11): 1083–8.
26. Heykants J, Van Peer A, Van de Velde V, Van Rooy P, Meuldermans W, Lavrijsen K, et al. The clinical pharmacokinetics of itraconazole: an overview. *Mycoses*. 1989; 32(Suppl 1): 67-87.
27. Meinhof W. Kinetics and spectrum of activity of oral antifungals: the therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 29(1): S37-41.
28. Rowland M, Tozer T. *Clinical Pharmacokinetics and pharmacodynamics: Concepts and Applications*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
29. Drugbank. Itraconazole. [Internet]. Edmonton (AB): DrugBank;[cited 2025 Apr 22]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01167>

30. Patni AK, Monif T, Khuroo AH, Iyer SS, Jain R, Kumar S, et al. Determination of pharmacokinetics of itraconazole in healthy Indian subjects under fed condition and incurred sample analysis using a validated liquid chromatography tandem mass spectrometric method. *Clinical Research and Regulatory Affairs*. 2012; 29(2): 25-40.
31. Duchrame MP, Wu F, Zhao L. Pharmacokinetic Calculations for drug Elimination and Clearance. In: Duchrame MP, Shargel L, editors. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. New York: McGraw Hill; 2022. p. 463-95.
32. Food and Drug Administration (FDA). SPORANOX® (itraconazole) capsules. [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2009 [cited 2025 Jul 27]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020083s0461bl.pdf.
33. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 7th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2005.
34. British National Formulary (BNF). BNF 78: September 2019-March 2020. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press; 2019.
35. Cornely OA, Sprute R, Bassetti M, Chen SCA, Groll AH, Kurzai O, et al. Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *Lancet Infect Dis*. 2025; 25(5): e280–93.
36. Salez F, Bricet A, Desurmont S, Grosbois MJ, Wallaert B, Tonnel AB. Effects of itraconazole therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest*. 1999; 116(6): 1665-68.
37. NHS Whittington Health (NHS WH). Antifungal Guideline for Invasive Fungal Infections in Adults. Version 2.0. [Internet]. London: NHS; 2019 [cited 2025 May 02]. Available from: <https://www.whittington.nhs.uk/document.ashx?id=6242>.
38. World Health Organization (WHO). Model List of Essential Medicines. [Internet]. Geneva: WHO; 2019 [cited 2025 May 02]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?sequence=1>.
39. Aronson KJ, Dukes GM. Meyler's Side effects of Drug. *The International Encyclopedia of Adverse drug Reactions and Interactions*. 15th ed. London: Elsevier BV; 2006.
40. Michalets LE. Update: Clinically Significant Cytochrome P-4-50 Drug Interactions. *Pharmacotherapy*. 1998; 18(1): 84-112.
41. Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Current Drug Targets*. 2018; 19(1): 38-54.
42. Yamamoto T, Furihata K, Hisaka A, Moritoyo T, Ogoe K, Kusayama S, et al. Notable Drug–Drug Interaction Between Etizolam and Itraconazole in Poor Metabolizers of Cytochrome P450 2C19. *J Clin Pharmacol*. 2017; 57(11): 1491-99.
43. Isoherranen N, Kunze K, Allen K, Nelson W, Thummel W. Role of itraconazole metabolites in CYP3A4 inhibition. *Drug Metab Dispos*. 2004; 32(10): 1121–31.
44. Krasulova K, Dvorak Z, Anzenbacher P. In vitro analysis of itraconazole cisdiastereoisomers inhibition of nine cytochrome P450 enzymes: stereoselective inhibition of CYP3A. *Xenobiotica*. 2018; 49(1): 36-42.

45. Baxter K, Davis M, Driver S, Gotecha P, Lee RC, McLarney R. Stockley's Drug Interactions. 7th ed. London: Pharmaceutical Press; 2006.
46. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal Therapeutic Drug Monitoring: Established and Emerging Indications. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(1): 24-34.
47. Lampiris HW, Maddix DS. In Katzung BG, Vanderah TW, editors. *Basic and Clinical Pharmacology*. 15th ed. New York: McGrawHill; 2012. p. 887-96.
48. Benitez LL, Carver PL. Adverse Effects Associated with Long Term Administration of Azole Antifungal Agents. *Drugs*. 2019; 79(8): 833–53.
49. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart*. 2023; 89(11): 1363–72.
50. Teaford HR, Abu Saleh OM, Villarraga HR, Enzler MJ, Rivera CG. The Many Faces of Itraconazole Cardiac Toxicity. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out*. 2020; 4(5): 588-94.
51. Hoffmann WJ, McHardy I, Thompson GR. Itraconazole induced hypertension and hypokalemia: Mechanistic evaluation. *Mycoses*. 2018; 61(5): 337–9.
52. Fagiolino P, González N, Vázquez M, Eiraldi R. Itraconazole bioequivalence revisited: Influence of gender on highly variable drugs. *Open Drug Metab J*. 2017; 1(7-13).
53. Abuhelwa AY, Foster DJR, Mudge S, Hayes D, Upton RN. Population pharmacokinetic modeling of itraconazole and hydroxyitraconazole for oral SUBA-Itraconazole and Sporanox capsule formulations in healthy subjects in fed and fasted states. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59(9): 5681–96.
54. Cross LJ, Bagg J, Oliver D, Warnock D. Serum itraconazole concentrations and clinical responses in Candida-associated denture stomatitis patients treated with itraconazole solution and itraconazole capsules. *J Antimicrob Chemother*. 2000; 45(1): 95-9.
55. Henning S, Wainwright CE, Bell SC, Miller H, Friberg LE, Charles BG. Population Pharmacokinetics of Itraconazole and its Active Metabolite Hydroxy-Itraconazole in Paediatric Cystic Fibrosis and Bone Marrow Transplant Patients. *Clin Pharmacokinet*. 2006; 45(11): 1099-114.
56. Cartledge JD, Midgeley J, Gazzard BG. Itraconazole solution: higher serum drug concentrations and better clinical response rates than the capsule formulation in acquired immunodeficiency syndrome patients with candidiasis. *J Clin Pathol*. 1997; 50(6): 477-80.
57. Bae SK, Park S, Shim E, Mun J, Kim E, Shin J, et al. Increased oral bioavailability of itraconazole and its active metabolite, 7-hydroxyitraconazole, when coadministered with a vitamin C beverage in healthy participants. *J Clin Pharmacol*. 2011; 51(3): 444-51.
58. Yun H, Baek MS, Park IS, Choi BK, Kwon K. Comparative analysis of the effects of rice and bread meals on bioavailability of itraconazole using NONMEM in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62(12): 1033–9.
59. Zimmermann T, Yeates RA, Laufen H, Pfaff G, Wildfeuer A. Influence of concomitant food intake on the oral absorption of two triazole antifungal agents, itraconazole and fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994; 46(2): 147-50.
60. Jaruratanasirikul S, Kleepkaew A. Influence of an acidic beverage (Coca-Cola) on the absorption of itraconazole. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997; 3(52): 235-7.

61. Amsden JR, Gubbins PO. Pharmacogenomics of triazole antifungal agents: implications for safety, tolerability and efficacy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017; 13(11): 1135-46.
62. Abuhelwa AY, Mudge S, Upton RN, Foster DJR. Population in vitro-in vivo pharmacokinetic model of first-pass metabolism: itraconazole and hydroxy-itraconazole. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2018; 45(2): 181-97.
63. Sakuma T, Kawasaki Y, Jarukamjorn K, Nemoto N. Sex Differences of Drug-metabolizing Enzyme: Female Predominant Expression of Human and Mouse Cytochrome P450 3A Isoforms. *Journal of Health Science.* 2009; 55(3): 325–37.
64. Williams JA, Hyland R, Jones BC, Smith DA, Hurst S, Goosen TC, et al. Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUC_i/AUC) ratios. *Drug Metab Dispos.* 2004; 32(11): 1201–8.
65. Xie S, Zhu G, Gao N, Lin Q, Chen C, Yang Y, et al. Genetic variations of CYP3A4 on the metabolism of itraconazole in vitro. *Food Chem Toxicol.* 2023; 181: 114101.
66. Templeton I, Peng C, Thummel KE, Davis C, Kunze KL, Isoherranen N. Accurate prediction of dose-dependent CYP3A4 inhibition by itraconazole and its metabolites from in vitro inhibition data. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 88(4): 499-505.
67. Carrasco-Portugal MC, Flores-Murrieta FJ. Gender Differences in the Pharmacokinetics of Oral Drugs. *Pharmacology & Pharmacy.* 2011; 2: 31-41.
68. Courchesne M, Manrique G, Bernier L, Moussa L, Cresson J, Gutzeit A, et al. Gender Differences in Pharmacokinetics: A Perspective on Contrast Agents. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2024; 7(1): 8-17.
69. Sportiello L, Capuano A. Sex and gender differences and pharmacovigilance: a. *Front. Pharmacol.* 2024; 15: 1397291.
70. Madla MC, Gavins FKH, Merchant HA, Orlu M, Murdan S, Basit AW. Let's Talk About Sex: Differences in Drug Therapy in Males and Females. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021; 175: 113804.
71. Sanchez-Serrano I. The importance of gender-specific medicine in the pharmaceutical industry, clinical practice, and global health care. In: Legato MJ. *Principles of Gender-Specific Medicine.* London: Academic Press; 2023. p. 409-29.
72. Campesia I, Franconib F. Sex-gender differences in pharmacokinetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2025; 21.
73. Schuetz EG, Furuya KN, Schuetz JD. Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 275(2): 1011-8.
74. Islam MM, Iqbal U, Walther BA, Nguyen P, Li YC, Dubey NK, et al. Gender-based personalized pharmacotherapy: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 295(6): 1305-17.
75. Yang L, Li Y, Hong H, Chang C, Guo L, Lyn-Cook B, et al. Sex Differences in the Expression of Drug-Metabolizing and Transporter Genes in Human Liver. *J Drug Metab Toxicol.* 2012; 3(3): 1000119.

76. Bagatin J. Primjena lekova u starijih osoba. U: Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. p. 284-94.
77. Rančić N, Miljković M, Dragojević Simić V. Farmakoterapija u posebnim stavima i uzrasnim grupama. In Dragojević Simić V, Dobrić S, Mikov M, Škrbić R, urednici. Osnovi kliničke farmakologije. Beograd: Medija centar "Odbrana"; 2021. p. 307-29.
78. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 57(1): 6-14.
79. Shi S, Klotz U. Age-Related Changes in Pharmacokinetics. *Curr Drug Metab*. 2011; 12(7): 601-10.
80. Savić K, Medić B, Srebro D. Primena lekova u gerijatrijskoj populaciji. In: Bajčetić M, Gojković Bukarica L, Dragović Lukić G, Stojanović R, Todorović Z, urednici. Klinička farmakologija. Beograd: Medicinski fakultet u Beogradu, CIBID; 2024. p. 93-7.
81. Gouju J, Legeay S. Pharmacokinetics of obese adults: Not only an increase in weight. *Biomed Pharmacother*. 2023; 166(115281).
82. Elias K, Hellstrom PM, Webb D, Sundbom M. Gastrointestinal Physiology Before and After Duodenal Switch with Comparisons to Unoperated Lean Controls: Novel Use of the SmartPill Wireless Motility Capsule. *Obes Surg*. 2021; 31(8): 3483-89.
83. Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastroesophageal reflux disease: a review. *JAMA*. 2020; 324(24): 2536–47.
84. Bruno CD, Harmatz JS, Duan SX, Zhang Q, Chow CR, Greenblatt DJ. Effect of lipophilicity on drug distribution and elimination: Influence of obesity. *Br J Clin Pharmacol*. 2021; 87(8): 3197–205.
85. Hanley MJ, Abernethy DA, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49(2): 71-87.
86. Castro-Balado A, Varela-Rey I, Mejuto B, Mondelo-García C, Zarra-Ferro I, Rodríguez-Jato T, et al. Updated antimicrobial dosing recommendations for obese patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2024; 68: e01719-23.
87. Payne KD, Hall RG. Dosing of antifungal agents in obese people. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015; 14(2): 257-67.
88. Puttick MP, Phillips P. Itraconazole: Precautions regarding drug interactions and bioavailability. *Can J Infect Dis*. 1994; 5(4): 179-83.
89. Spornovasilis N, Kofteridis DP. Pre-Existing Liver Disease and Toxicity of Antifungals. *J Fungi (Basel)*. 2018; 4(4): 133.
90. Levron JC, Chwetzoff E, Perrichon P, Autic A, Berthelot P, Boboc D. Pharmacokinetics of Itraconazole in Cirrhotic Patients. Clinical Research Report. Val-de-Reuil, France: Laboratoires Janssen; 1987. Report No.: R 51211.
91. Lestner JM, Roberts SA, Moore CB, Howard SJ, Denning DW, Hope WW. Toxicodynamics of itraconazole: Implications for therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(6): 928–30.

92. Papadopoulos D, Karali G, Karalis V. Bioequivalence Studies of Highly Variable Drugs: An Old Problem Addressed by Artificial Neural Networks. *Appl. Sci.* 2024; 14(12): 5279.
93. Karalis V. Modeling and Simulation in Bioequivalence. Homogenous and Heterogenous Approaches. In Macheras P, Illiadis A. *Modeling in Biopharmaceutics, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2016. p. 227-55.
94. Davit BM, Conner DP, Fabian-Fritsch B, Haidar SH, Jiang X, Patel DT, et al. Highly variable drugs: observations from bioequivalence data submitted to the FDA for new generic drug applications. *AAPS J.* 2008; 10(1): 148-56.
95. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the investigation of bioequivalence. [Internet]. London: EMA; 2010 [cited 2025 May 15]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf.
96. Van de Velde JV, Van Peer AP, Heykants JJ, Woestenborghs JR, Van Rooy P, De Beule KL, et al. Effect of Food on the Pharmacokinetics of a New Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Formulation of Itraconazole. *Pharmacotherapy.* 1996; 16(3): 424-8.
97. Thompson GR, Lewis P, Mudge S, Patterson TF, Burnett BP. Open-Label Crossover Oral Bioequivalence PK Comparison for a 3-Day Loading Dose Regimen and 15-Day Steady-State Administration of SUBATM-Itraconazole and Conventional Itraconazole Capsules in Healthy Adults. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020; 64(8): e00400-20.
98. Mouton JW, van Peer A, de Buele K, Van Vliet A, Donnelly JP, Soons PA. Pharmacokinetics of Itraconazole and Hydroxyitraconazole in Healthy Subjects after Single and Multiple Doses of a Novel Formulation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(12): 4096–102.
99. Karagianni A, Peltonen L. Production of Itraconazole Nanocrystal-Based Polymeric Film Formulations for Immediate Drug Release. *Pharmaceutics.* 2020; 12(10): 960.
100. Grimm M, Koziol M, Kühn J, Weitschies W. Interindividual and intraindividual variability of fasted state gastric fluid volume and gastric emptying of water. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018; 127: 309-17.
101. Gómez-López A. Antifungal therapeutic drug monitoring: focus on drugs without a clear Recommendation. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(11): 1481-87.
102. Buckner S, Ceesay M, Pagliuca A, Morgan P, Flanagan R. Measurement of Posaconazole, Itraconazole, and Hydroxyitraconazole in Plasma/Serum by High-Performance Liquid Chromatography With Fluorescence Detection. *Ther Drug Monit.* 2011; 33(6): 735–41.
103. De Repentigny L, Ratelle J, Leclerc JM, Cornu G, Sokal EM, Jacquemin P, et al. Repeated-dose pharmacokinetics of an oral solution of itraconazole in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42(2): 404-8.
104. Neofytos D, Avdic E, Magiorakos A. Clinical safety and tolerability issues in use of triazole derivatives in management of fungal infections. *Drug Healthc Patient Saf.* 2010; 2: 27-38.

105. John J, Loo A, Mazur S, Walsh TJ. Therapeutic drug monitoring of systemic antifungal agents: a pragmatic approach for adult and pediatric patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019; 15(11): 881-95.
106. University of California, San Francisco (UCSF). Azole therapeutics drug monitoring. [Internet]. San Francisco (CA): UCSF; 2024 [cited 2025 Jun 15]. Available from: <https://idmp.ucsf.edu/content/azole-therapeutic-drug-monitoring>.
107. Benedict K, Gold JAW, Toda M, Thompson GR, Wiederhold NP, Smith DJ. Low Rates of Antifungal Therapeutic Drug Monitoring Among Inpatients Who Received Itraconazole, Posaconazole, or Voriconazole, United States, 2019–2021. *Open Forum Infect Dis.* 2023; 10(8): ofad389.
108. Chau M, Daveson K, Alffenaar JW, Gwee A, Ho SA, Marriott D, et al. Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplant recipients, 2021. *Internal Medicine Journal.* 2021; 51(7): 37-66.
109. Mikov M, Dragojević Simić V. Klinička farmakokinetika. U: Dragojević Simić V, Dobrić S, Mikov M, Škrbić R, urednici. *Osnovi kliničke farmakologije.* Beograd: Medija centar "Odbrana"; 2021. p. 31-60.
110. Duchrame MP, Gama Braga L. Introduction to Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Models and Analyses. In Duchrame MP, Shargel L, editors. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics.* New York: McGraw Hill; 2022. p. 383-96.
111. Qusai U, Hameed A, Hameed RK. Compartmental and Non-Compartmental Pharmacokinetic Analysis of Extended Release Diclofenac Sodium Tablet. *NUCEJ.* 2016; 19(1): 161-5.
112. DiStefano JJ, Landaw EM. Multiexponential, multicompartmental, and noncompartmental modeling. I. Methodological limitations and physiological interpretations. *Am J Physiol.* 1984; 246(5 Pt 2): R651-64.
113. Noe D. Parameter Estimation and Reporting in Noncompartmental Analysis of Clinical Pharmacokinetic Data. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020; 9(S1): S5-S35
114. Abdel-Rahman SM, Jacobs RF, Massarella J, Kauffman RE, Bradley JS, Kimko HC, et al. Single-Dose Pharmacokinetics of Intravenous Itraconazole and Hydroxypropyl--Cyclodextrin in Infants, Children, and Adolescents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51(8): 2668-73.
115. Abuhelwa AY, Mudge S, Hayes D, Upton RN, Foster DJR. Population in vitro-in vivo correlation model linking gastrointestinal transit time, pH, and pharmacokinetics. Itraconazole as model Drug. *Pharm Res.* 2016; 33(7): 1782–94.
116. Egbelowo O. Nonlinear Elimination of Drugs in One-Compartment Pharmacokinetic Models: Nonstandard Finite Difference Approach for Various Routes of Administration. *Math. Comput. Appl.* 2018; 23(2): 27.
117. Koks CHW, Huitema ADR, Kroon EDMB, Chuenyam T, Sparidans RW, Lange JMA, et al. Population pharmacokinetics of itraconazole in Thai HIV-1-infected persons. *Ther Drug Monit.* 2003; 25(2): 229-33.

118. European Medicines Agency (EMA). ICH Guideline E8 (R1) on general considerations for clinical trials. Step 5. EMA/CHMP/ICH/544570/1998 Committee for Human Medicinal Products; Issued on 14 October 2021. [Internet]. London: EMA; 2022 [cited 2025 Jul 11]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-e8-r1-general-considerations-clinical-studies_en.pdf
119. Baracaldo-Santamaría D, Cala-Garcia JD, Medina-Rincón GJ, Rojas-Rodriguez LC, Calderon-Ospina CA. Therapeutic Drug Monitoring of Antifungal Agents in Critically Ill Patients: Is There a Need for Dose Optimisation?. *Antibiotics*. 2022; 11(5): 645.
120. Jačević V, Miljković M, Kovačević A, Rančić N, Đorđević S, Mikov M, et al. Development and validation of a bioanalytical method for the quantitation of itraconazole and its metabolite hydroxyl-itraconazole in plasma: application to human pharmacokinetic study. *Br. J. Pharmacol*. 2023; 180(S1): 248–9.
121. Dragojević Simić V. Kliničko ispitivanje lekova. U: Dragojević Simić V, Dobrić S, Mikov M, Škrbić R, urednici. *Osnovi kliničke farmakologije*. Beograd: Medija centar "Odbrana"; 2021. p. 117-135.
122. Breithaupt-Groegler K, Coch C, Coenen M, Donath F, Erb-Zohar K, Francke K, et al. Who is a 'healthy subject'?—consensus results on pivotal. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017; 73: 409–16.
123. Klein J, van Iersel T, de Vries D, Donazzolo Y, Klingmann I. Healthy participant engagement in early clinical trials: results from the European EUFEMED survey. *Front. Pharmacol*. 2025; 16: 1540948.
124. Deiteren A, Coenen E, Lenders S, Verwilt P, Mannaert E. Data driven evaluation of healthy volunteer characteristics at screening for phase I clinical trials to inform on study design and optimize screening processes. *Clin Transl Sci*. 2021; 14: 2450–60.
125. Wiederhold NP, Schwartz IS, Patterson TF, Thompson GR. Variability of Hydroxy-Itraconazole in Relation to Itraconazole Bloodstream Concentrations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021; 65(4): e02353-20.
126. Hostetler JS, Heykants J, Clemons KV, Woestenborghs R, Hanson LH, Stevens DA. Discrepancies in bioassay and chromatography determinations explained by metabolism of itraconazole to hydroxyitraconazole: studies of interpatient variations in concentrations. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993; 37(10): 2224-7.
127. Heykants J, Michiels M, Meuldermans W, Monbaliu J, Lavrijssen K, Peer A, et al. The Pharmacokinetics of Itraconazole in Animals and Man: an Overview. In: Fromtling RA, editor. *Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents*. Prous Science; 1987. p. 223–49.
128. Barone JA, Koh JG, Bierman RH, Colaizzi JL, Swanson KA, Gaffaret MC, et al. Food interaction and steady-state pharmacokinetics of itraconazole capsules in healthy male volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993; 37(4): 778–84.
129. Poirier JM, Cheymol G. Optimisation of itraconazole therapy using target drug concentrations. *Clin Pharmacokinet*. 1998; 35(6): 461–73.
130. Havu V, Brandt H, Heikkilä H, Hollmen A, Oksman R, Rantanens T, et al. Continuous and intermittent itraconazole dosing schedules for the treatment of onychomycosis: a pharmacokinetic comparison. *Br J Dermatol*. 1999; 140(1): 96-101.

131. Yao M, Srinivas NR. Bioanalytical methods for the determination of itraconazole and hydroxyitraconazole: overview from clinical pharmacology, pharmacokinetic, pharmacodynamic and metabolism perspectives. *Biomed Chromatogr.* 2009; 23(7): 677-91.
132. Mayne Pharma UK Limited. Public Assessment Report: Decentralised Procedure Itraconazole 100 mg Capsules. [Internet]. London: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA): [cited 2025 Sep 06]. Available from: <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/c86c25a27a87210e71b30f469ae86a729f4cb575>
133. Endrenyi L, Tothfalusi L. Bioequivalence for highly variable drugs: regulatory agreements, disagreements, and harmonization. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2019; 46(2): 117–26.
134. Hardin TC, Graybill JR, Fetchick R, Woestenborghs R, Rinaldi MG, Kuhn JG. Pharmacokinetics of itraconazole following oral administration to normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988; 32(9): 1310-3.
135. Van Peer A, Woestenborghs R, Heykants J, Gasparini R, Gauwenbergh G. The effects of food and dose on the oral systemic availability of itraconazole in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989; 36(4): 423–6.
136. Lindsay J, Sandaradura I, Wong K, Arthur C, Stevenson W, Kerridge I, et al. Serum levels, safety and tolerability of new formulation SUBA-itraconazole prophylaxis in patients with haematological malignancy or undergoing allogeneic stem cell transplantation. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72(12): 3414-9.
137. Nicolas JM, Espie P, Molimard M. Gender and interindividual variability in pharmacokinetics. *Drug Metab Rev.* 2009; 4(1): 408-21.
138. Sardana K, Mathachan SR. Super Bioavailable Itraconazole and Its Place and Relevance in Recalcitrant Dermatophytosis: Revisiting Skin Levels of Itraconazole and Minimum Inhibitory Concentration Data. *Indian Dermatol Online.* 2011; 12(1): 1-5.
139. Roberts MS, Magnusson BM, Burczynski FJ, Weiss M. Enterohepatic circulation: physiological, pharmacokinetic and clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 2011; 41(10): 751–90.
140. Vinarov Z, Abdallah M, Agundez JAG, Allegaert K, Basit AW, Braeckmans M, et al. Impact of gastrointestinal tract variability on oral drug absorption and pharmacokinetics: An UNGAP review. *Eur J Pharm Sci.* 2021; 162: 105812.
141. Soldin OP, Mattison DR. Sex Differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2009; 48(3): 143–57.
142. Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 2011: 187103.
143. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994; 270(1): 414-23.
144. Waxman DJ, Holloway MG. Sex Differences in the Expression of Hepatic Drug Metabolizing Enzymes. *Mol Pharmacol.* 2009; 76(2): 215-28.

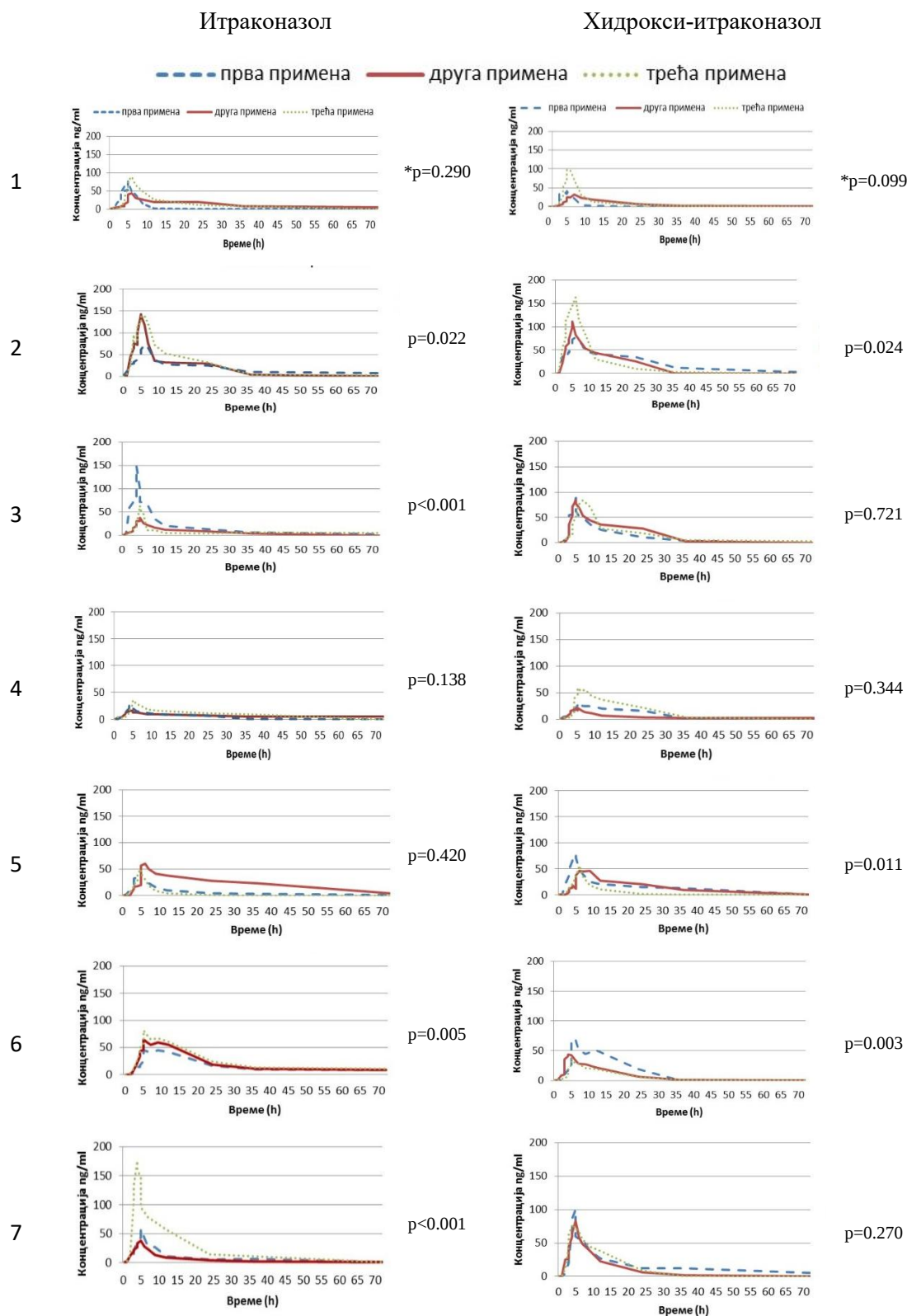
145. Wolbold R, Klein K, Burk O, Nüssler AK, Neuhaus P, Eichelbaum M. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology*. 2003; 38(4): 978-88.
146. Stepankova M, Pastorkova B, Bachleda P, Dvorak Z. Itraconazole cis-diastereoisomers activate aryl hydrocarbon receptor AhR and pregnane X receptor PXR and induce CYP1A1 in human cell lines and human hepatocytes. *Toxicology*. 2017; 383: 40-9.
147. Parkinson A, Mudra DR, Johnson C, Dwyer A, Carroll KM. The effects of gender, age, ethnicity, and liver cirrhosis on cytochrome P450 enzyme activity in human liver microsomes and inducibility in cultured human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004; 199(3): 193-209.
148. Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet*. ; 44(1): 33-60.
149. Fletcher CV, Acosta EP, Strykowski JM. Gender differences in human pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Adolesc Health*. 1994; 15(8): 619-29.
150. Pleim H, Spigset O, Kharasch ED, Dale O. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003; 47(3): 241-59.
151. Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ*. 2020; 11(1): 32.
152. Stott KE, Le T, Nguyen T, Whalley S, Unsworth J, Ly VT, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Itraconazole for Disseminated Infection Caused by *Talaromyces marneffei*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021; 65(11): e0063621.
153. Pokrajac M, Miljković B, Vučićević K. *Farmakokinetika*. 4. izd. Beograd: Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet; 2019.
154. Gabrielsson J, Weiner D. Non-compartmental Analysis. *Methods Mol Biol*. 2012; 929: 377-89.
155. Dansirikul C, Choi M, Duffull SB. Estimation of pharmacokinetic parameters from non-compartmental variables using Microsoft Excel. *Comput Biol Med*. 2005; 35(5): 389-403.
156. Nerella NG, Block LH, Noonan PK. The Impact of Lag Time on the Estimation of Pharmacokinetic Parameters. *Open Model Pharm Res*. 1993; 10(7): 1031-6.
157. Gupta PK. Principles and basic concepts of toxicokinetics. In: Gupta PK, editor. *Fundamentals of Toxicology*. London: Academic Press; 2016.
158. Meibohm B, Beierle I, Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics?. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 41(5): 329–42.
159. Loughnan PM, Sitar DS, Ogilvie RI, Neims AH. The two-compartment open-system kinetic model: A review of its clinical implications and applications. *J Pediatr*. 1976; 88(5): 869-73.
160. Liu F, Yi H, Wang L, Cheng Z, Zhang G. A novel method to estimate the absorption rate constant for two-compartment model fitted drugs without intravenous pharmacokinetic data. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1087913.

161. Ben Mansour G, Kacem A, Ishak M, Grélot L, Ftaiti F. The effect of body composition on strength and power in male and female students. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2021; 13(1): 150.
162. Bredella MA. Sex Differences in Body Composition. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1043: 9-27.
163. Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, Fried SK. Sex differences in human adipose tissues - the biology of pear shape. *Biol Sex Differ.* 2012; 3(1): 13.
164. Sani SN, Siwale R. Multicompartment Models: Intravenous Bolus Administration. In Murray MD, Shargel L, editors. *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics.* 8th ed. New York: Mc Graw Hill; 2022. p. 411-41.
165. Prentice AG, Glasmacher A. Making sense of itraconazole pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56(Suppl 1): i17–i22.
166. Bellman R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection.* 2017; 45(6): 737-79.
167. Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs.* 1995; 50(2): 222-39.
168. Pollock BG. Gender differences in psychotropic drug metabolism. *Psychopharmacol Bull.* 1997; 33(2): 235-41.
169. Jaffe CA, Turgeon DK, Lown K, Demott-Friberg R, Watkins PB. Growth Hormone Secretion Pattern Is an Independent Regulator of Growth Hormone Actions in Humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002; 283(5): E1008-E1015.
170. Yáñez JA, Remsberg CM, Sayre CL, Forrest ML, Davies NM. Flip flop pharmacokinetics – delivering a reversal of disposition: challenges and opportunities during drug development. *Ther Deliv.* 2011; 2(5): 643-72.
171. Dvorchik BH, Vessell ES. Significance of error associated with use of the one-compartment formula to calculate clearance of thirty-eight drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 1978; 23(6): 617-23.
172. Wagner JG. Application of the Wagner-Nelson absorption method to the two-compartment open model. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1974; 6: 469-86.
173. Atkinson JAJ, Lalonde L. Introduction of Quantitative Methods in Pharmacology and Clinical Pharmacology: A Historical Overview. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2007; 82(1): 3.
174. Anderson G. Sex and racial differences in pharmacological response: Where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *J Womens Health (Larchmt).* 2005; 14(1): 19-29.
175. Watson S, Caster O, Rochon PA, Ruijter H. Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *E Clinical Medicine.* 2019; 17: 100188.
176. Patni AK, Monif T, Khuroo AH, Iyer SS, Tiwary AK. A comparative bioavailability study of two formulations of itraconazole 100 mg capsule in healthy human Indian subject under fasting conditions. *Clinical Research and Regulatory Affairs.* 2010; 27(4): 128-32.

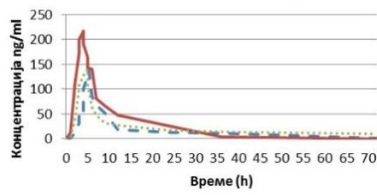
177. Murray D, Gama Braga L. Introduction to Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Models and Analyses. In Murray PD, Shargel L. Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics. 8th ed. New York: Mc Graw Hill; 2022. p. 383-96.
178. Ritter JM, Flower R, Henderson G, Kong Loke Y, MacEwan D, Robinson E, et al. Rang&Dale Pharmacology. 10th ed. London: Elsevier; 2024.
179. Asmanova N, Koloskov G, Ilin AI. Coupled solutions of one- and two-compartment pharmacokinetic. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2013; 40: 229–41.
180. Byron PR, Notari RE. Critical Analysis of “Flip-Flop” Phenomenon in. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1976; 65(8): 1140-44.
181. Schwartz J. The Influence of Sex on Pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 2003; 42(2): 107-21.
182. Shah VP, Yacobi A, Barr WH, Benet LZ, Breimer D, Dobrinska MR, et al. Evaluation of orally administered highly variable drugs and drug formulations. Pharm Res. 1996; 13(11): 1590-4.
183. Zeng Y, Liu J, Liu W, Jiang S, Wang S, Cheng Z. A New Method for the Estimation of Absorption Rate Constant in Two-Compartment Model by Extravascular Administration. J Pharm Sci. 2020; 109(5): 1802-10.

9. ПРИЛОЗИ

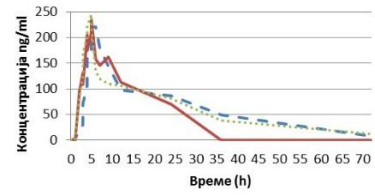
Прилог 1. Криве концентрација-време након три временски одвојена давања лека код 38 испитаника



8

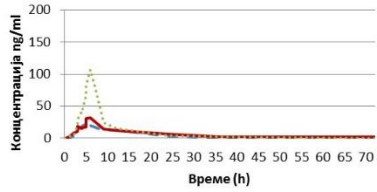


p=0.004

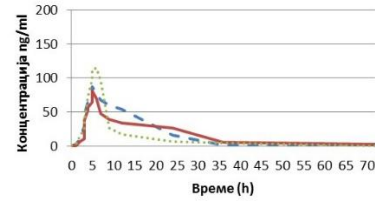


p=0.519

9

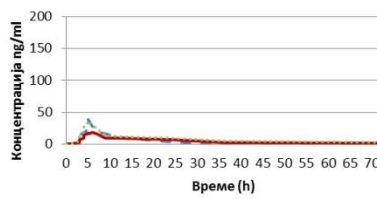


p<0.001

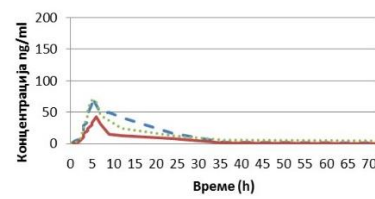


p=0.129

10

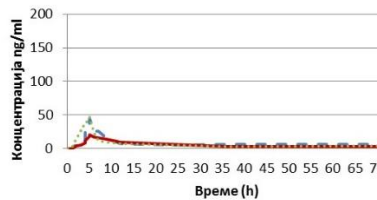


p=0.002

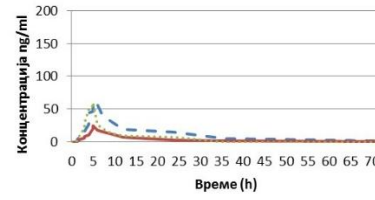


p<0.001

11

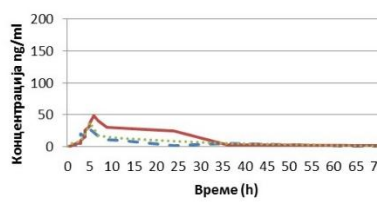


p=0.021

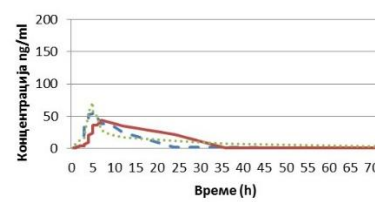


p<0.001

12

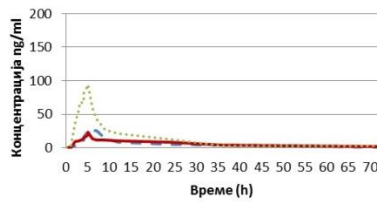


p=0.006

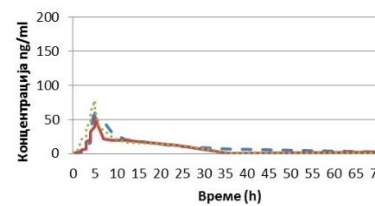


p=0.091

13

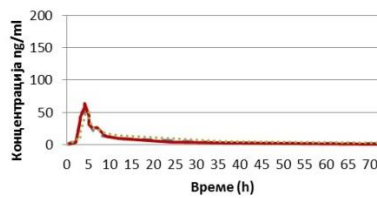


p<0.001

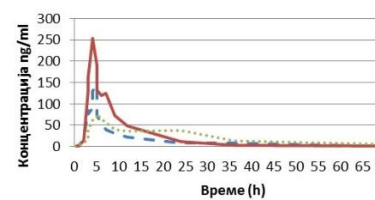


p=0.022

14

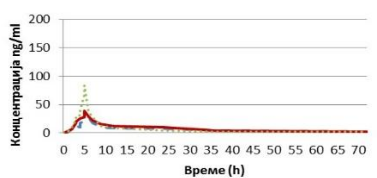


p=0.420

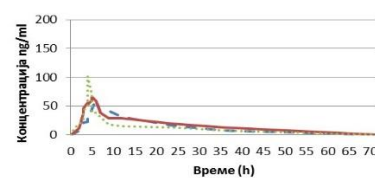


p=0.005

15

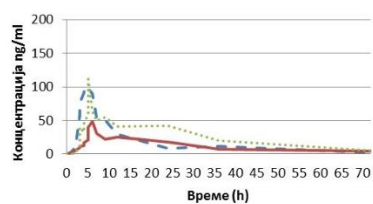


p=0.011

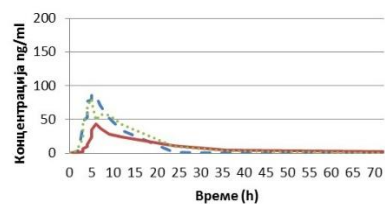


p=0.207

16

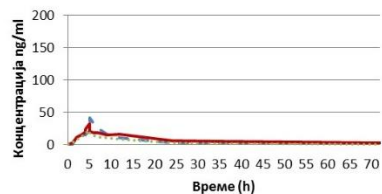


p=0.002

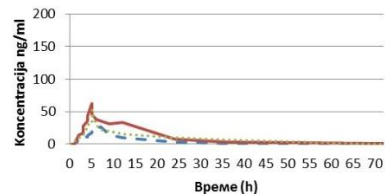


p=0.003

17

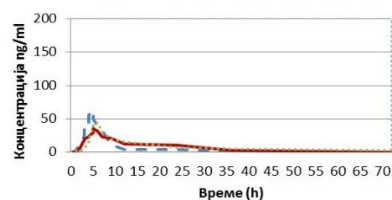


p<0.001

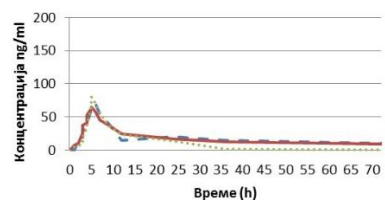


p<0.001

18

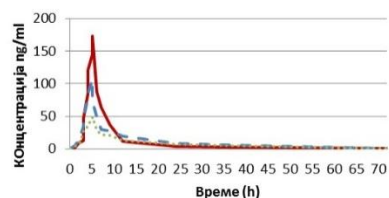


p=0.436

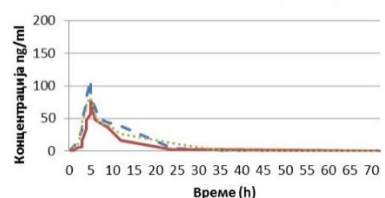


p=0.420

19

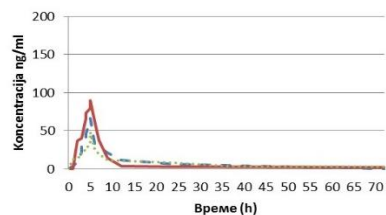


p=0.033

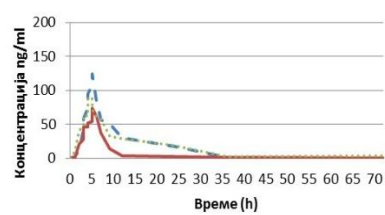


p<0.001

20

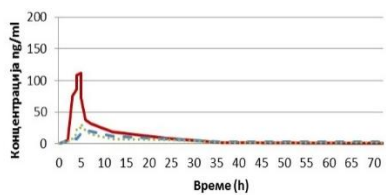


p=0.127

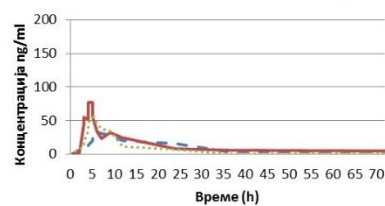


p=0.001

21

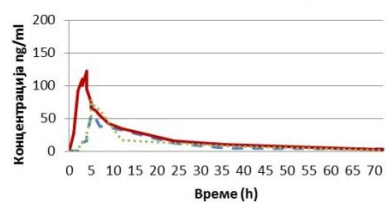


p=0.002

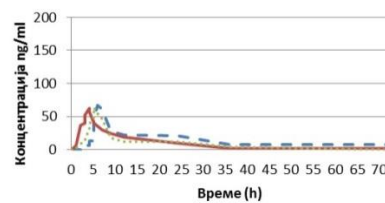


p=0.247

22

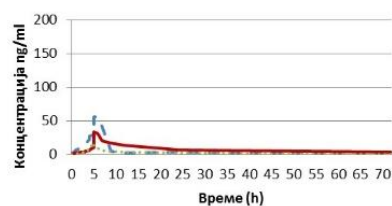


p=0.002

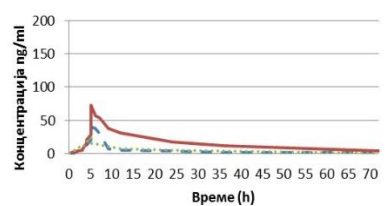


p=0.936

23

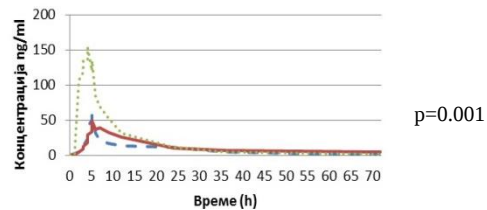
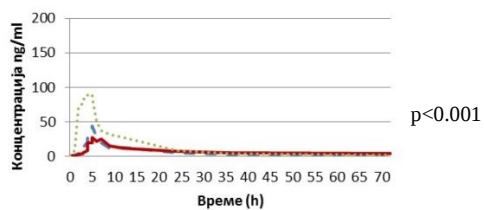


p=0.014

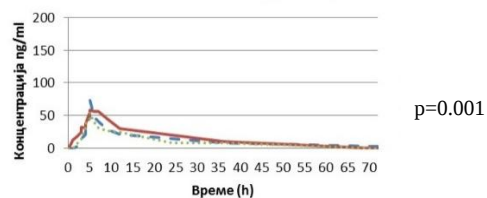
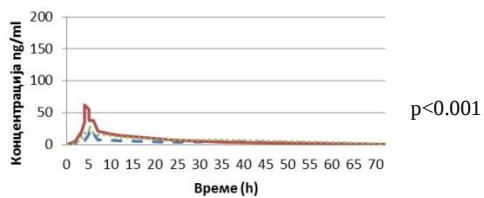


p=0.005

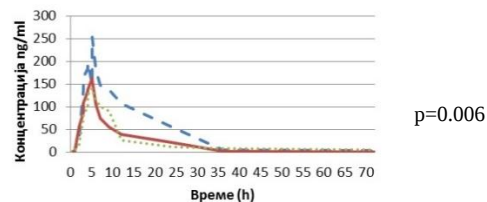
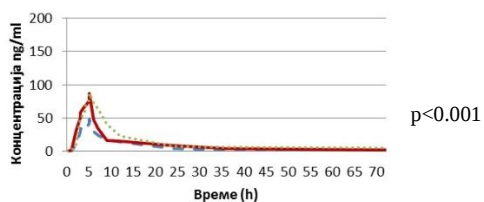
24



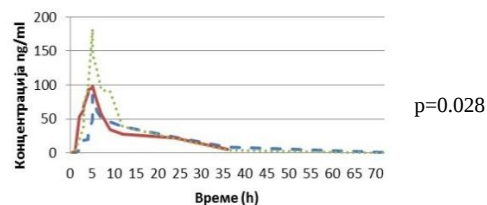
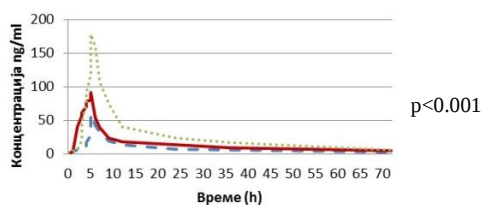
25



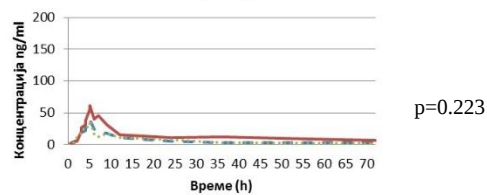
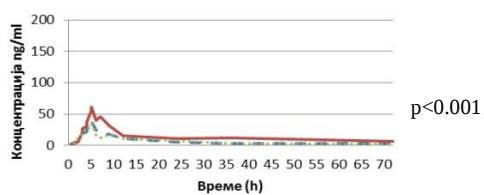
26



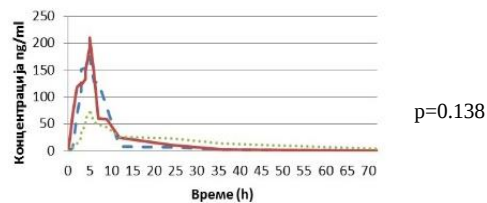
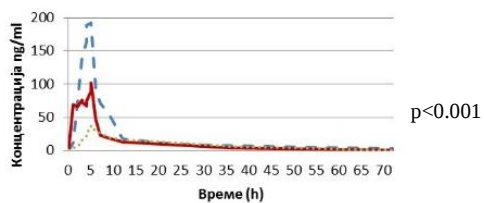
27



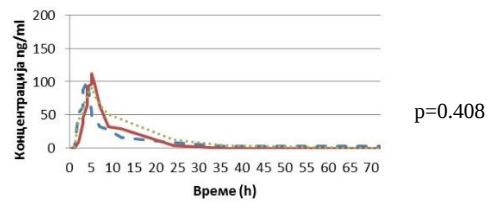
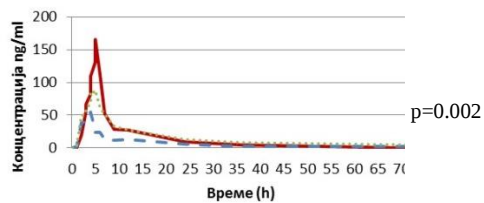
28



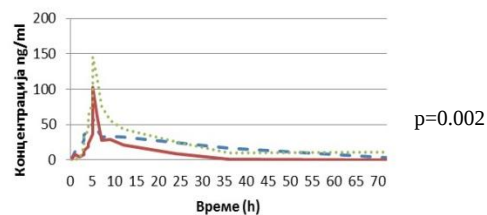
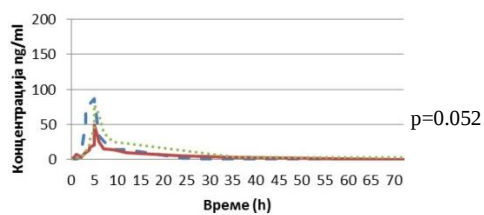
29



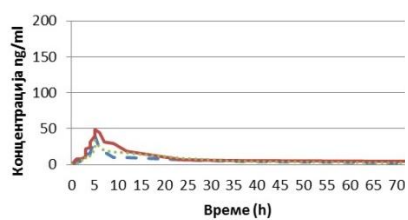
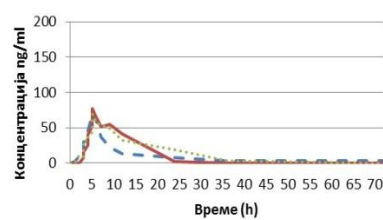
30



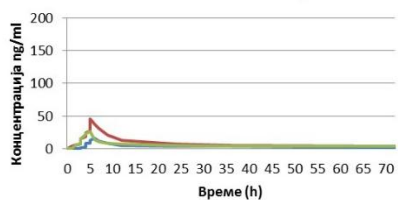
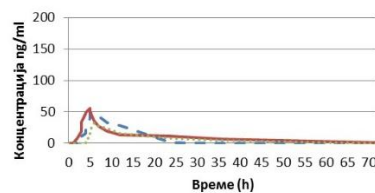
31



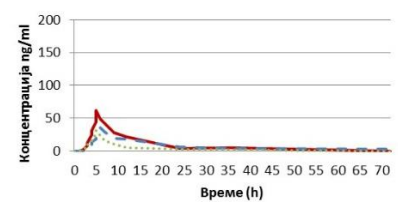
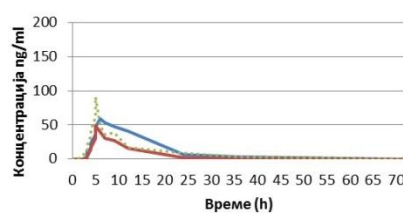
32

 $p < 0.001$  $p = 0.538$

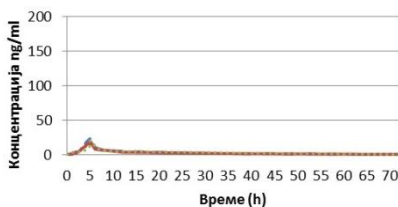
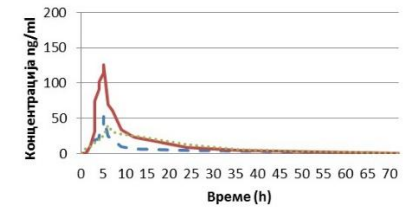
33

 $p < 0.001$  $p = 0.006$

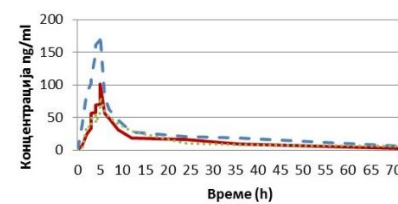
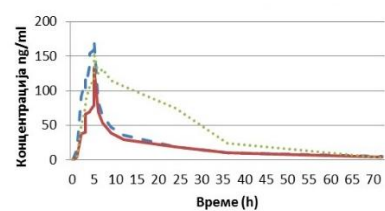
34

 $p = 0.002$  $p < 0.001$

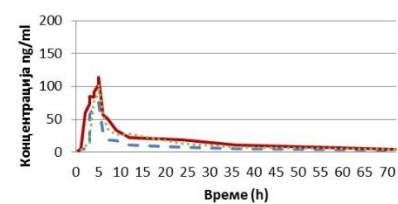
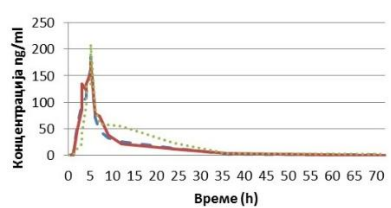
35

 $p = 0.607$  $p = 0.006$

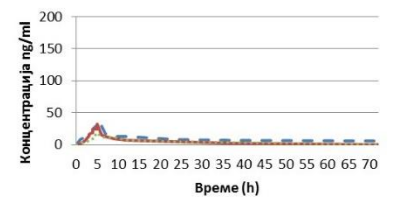
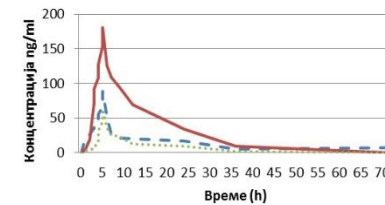
36

 $p < 0.001$  $p < 0.001$

37

 $p < 0.001$  $p = 0.819$

38

 $p < 0.001$  $p < 0.001$

*Friedman test

БИОГРАФИЈА

Рођена 1982. године у Лесковцу, где је завршила Средњу медицинску школу. Медицински факултет у Нишу уписала је 2000. године и дипломирала 2007. године са просечном оценом 8,92. Потом је радила као лекар у Одељењу за здравствену заштиту одраслог становништва Дома Здравља Лесковац, огранак у Вучју. Специјализацију из клиничке фармакологије уписала је 2012. године у Војномедицинској академији и завршила 2017. године са одличним успехом. Запошљена у Центру за клиничку фармакологију ВМА као лекар специјалиста клиничке фармакологије. Докторске студије уписала је 2018. године на Медицинском факултету Војномедицинске академије Универзитета у Београду. Бави се и научним радом и као први аутор или коаутор објавила је више радова у домаћим и страним индексираним медицинским часописима. Аутор је поглавља у уџбеницима за студенте медицинских наука „Основи клиничке фармакологије“ и „Основи медицине бола“. Члан је Лекарске коморе Србије и Српског лекарског друштва. Живи у Београду, удата и мајка двоје деце. Објављени радови из докторске дисертације:

Miljković M, Rančić N, Kovačević A, Cikota Aleksić B, Skadrić I, Jačević V, et al. Influence of Gender, Body Mass Index, and Age on the Pharmacokinetics of Itraconazole in Healthy Subjects: Non-Compartmental Versus Compartmental Analysis. *Front. Pharmacol* 2022; 13.

Miljković M, Kovačević A, Mikov M, Stanojković T, Dragojević Simić V. Two-compartment pharmacokinetic model of itraconazole after single oral dose administration – gender differences. *Vojnosanit Pregl* 2025; 82(8): 513–522

УНИВЕРЗИТЕТ ОДБРАНЕ У БЕОГРАДУ

Медицински факултет Војномедицинске академије

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Миљана Миљковић

(име и презиме докторанда)

Изјављујем да је докторска дисертација под називом:

Модел-независна и модел-зависна анализа утицаја изабраних фактора на фармакокинетику итраконазола

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

Место и датум:

26. септембра, 2025. године

ДОКТОРАНД:

Миљана Миљковић

(потпис докторанда)

УНИВЕРЗИТЕТ ОДБРАНЕ У БЕОГРАДУ

Медицински факултет Војномедицинске академије

ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ И ДОЗВОЛА ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ ЛИЧНИХ ПОДАТАКА

1. Име и презиме докторанда: Милијана Миљковић

2. Студијски програм: Биомедицина, модул Фармакологија и токсикологија

3. Назив докторске дисертације:

Модел-независна и модел-зависна анализа утицаја изабраних фактора на фармакокинетику итраконазола

4. Ментор: ВС проф. др Викторија Драгојевић Симић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за постављање на увид јавности на интернет страници високошколске јединице и Универзитета одбране у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци у вези са добијањем научног назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада. Ови лични подаци могу се објавити на интернет страницама високошколске јединице и Универзитета одбране у Београду, у електронском каталогу и у дигиталном репозиторијуму Универзитета одбране у Београду, као и у Националном репозиторијуму дисертација у Србији (НаРДyC).

Место и датум:

26. септембар, 2025. године

ДОКТОРАНД:

Милијана Миљковић

(потпис докторанда)

УНИВЕРЗИТЕТ ОДБРАНЕ У БЕОГРАДУ

Медицински факултет Војномедицинске академије

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Овлашћујем Библиотеку (навести високошколску јединицу) и Универзитетску библиотеку Универзитета одбране у Београду да у Дигитални репозиторијум Универзитета одбране у Београду унесу моју докторску дисертацију под називом:

Модел-независна и модел-зависна анализа утицаја изабраних фактора на фармакокинетику итраконазола

која ће потом бити достављена у Национални репозиторијум дисертација у Србији (НаРДyC).

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

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета одбране у Београду и у Национални репозиторијум дисертација у Србији (НаРДyC) могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (*Creative Commons*) за коју сам се одлучио/ла (заокружити само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа):

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

Место и датум:

26. септембар, 2025. године

ДОКТОРАНД:

Миљана Миљковић

(потпис докторанда)