

Populační přístup ve farmakokinetické analýze

Jan Hlaváč, Martin Šíma, Ondřej Slanař

Farmakologický ústav, 1. lékařská fakulta Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Populační farmakokinetika je oblast farmakologie, jejímž cílem je tvorba matematického modelu popisujícího farmakokinetiku léčiva v populaci včetně její variability. Tento článek přináší vhled do této problematiky a osvětluje terminologii pro lepší orientaci ve studiích. V úvodu je představena metoda v rámci farmakologie jako celku s důrazem na farmakokinetiku a využití statistických modelů pro optimální dávkování. Další část je rychlým shrnutím historie farmakokinetiky po vytvoření programu NONMEM s navázáním na počítačové zpracování dat v současnosti. Následující část je zaměřena na tvorbu modelu, různé přístupy odhadu parametrů včetně Bayesovské metody, na to navazují metody validace, a dále krátká část týkající se kovariance parametrů. V závěru jsou shrnuty přínosy a pozitiva populační farmakokinetiky a diskuse o jejích limitacích a perspektivách.

Klíčová slova: populační farmakokinetika, nelineární modelování smíšených efektů, Bayesovská statistika, farmakokinetický model.

Population approach in pharmacokinetic analysis

Population pharmacokinetics is a field of pharmacology that aims to create a mathematical model describing the pharmacokinetics of a drug in a population, including its variability. This article provides an insight into this field and explains the terminology to better understand the studies. The method is introduced in the context of pharmacology as a whole, with an emphasis on pharmacokinetics and the use of statistical models for optimal dosing. The next section is a quick summary of the history of pharmacokinetics after the creation of NONMEM with a follow-up on computerized data processing today. The following section focuses on model building, various approaches to parameter estimation including the Bayesian method, and continues with validation methods, followed by a short section on parameter covariance. Finally, the benefits and positives of population pharmacokinetics are summarized and a discussion of its limitations and perspectives is provided.

Key words: population pharmacokinetics, non-linear mixed-effects modeling, Bayesian statistics, pharmacokinetic model.

Úvod

Farmakokinetika (PK) je obor zabývající se tím, co se děje s léčivem v organismu od jeho podání až po vyloučení. Jedná se o procesy absorpce, distribuce, metabolismu a exkrece léčiva (ADME). Ty mohou být ovlivněny různými faktory, jako jsou věk, pohlaví, hmotnost, genetické dispozice, funkční stav eliminačních orgánů, patologické stavy, lékové interakce aj. Hlavním cílem PK studií je získat informace o časovém průběhu hladin léčiva v jednotlivých kompartmentech organismu, díky čemuž je následně možné optimalizovat dávky pro

dosažení požadovaného terapeutického účinku při minimalizaci vedlejších účinků a rizik. Populační PK se zabývá studiem variability hladin léčiva (a následně tedy i jeho účinku) v populaci. Modelování populační PK se stává běžnou součástí vývoje léků, zejména ve fázích III a IV, a pomáhá nalézt optimální dávkování pro danou populaci. Aplikace matematických a statistických nástrojů tak umožnila revoluci v procesu vývoje léků. Statistické modely jsou ostatně v současnosti využívány při rozhodování v každé fázi vývoje léku a zahrnují oblasti PK, farmakodynamiky (PD), ale i far-

makoekonomiku nebo plán studie. Metoda nelineárního modelování smíšených efektů (NLME, non-linear mixed effects) umožňuje porozumět vztahu mezi expozicí a odpovědí na lék z omezeného množství koncentrací (sparse sampling data) z klinických PK a PD studií s velkým počtem subjektů. Regulační orgán, jako je EMA, podporuje rozvoj modelově založeného vývoje léku (MBDD, model-based drug design) (1).

Za výchozí bod pro zrod PK můžeme považovat rok 1847 a publikaci A. Buchanana, který zkoumal vztah mezi koncentrací éteru v krvi,

potažmo mozku, a stupněm anestezie. V roce 1913 publikovali L. Michaelis a M. Mentenová matematickou rovnici popisující rychlost enzymatické reakce, tato rovnice se využívá i k popisu rychlosti metabolizace (eliminace) některých léků. V období 20. a 30. let 20. století se výzkumníci zaměřovali na problematiku absorpce, distribuce a eliminace různých látek, například ethanolu či diethyl etheru. Pro kvantifikaci eliminace byla používána barviva, jež byla vylučována močí. Ve své práci z roku 1931 prvně použil koncept renální clearance H. Smith. Spektrum i přesnost analytických metod té doby byly však omezené. V roce 1937 publikoval T. Teorell články týkající se matematického modelování farmakokinetiky. Hlavním výstupem studie bylo, že výpočtem plochy pod křivkou (AUC), a to buď pomocí lichoběžníkové metody, nebo integrálního výpočtu, lze stanovit farmakokinetické parametry, jako např. distribuční objem (ten definoval r. 1934 R. Dominguez) nebo rychlost eliminace. Tyto metody se staly standardem a výrazně přispěly k dalšímu rozvoji farmakokinetiky jako vědeckého oboru. Roku 1945 B. Oser poprvé použil termín biologická dostupnost. V 50. letech se dále zkoumaly parametry ADME již přesnějšími laboratorními metodami, v této době se také objevila myšlenka, že celková tělesná voda může být rozdělena na vícero kompartmentů založených na fyziologii. V roce 1954 T. Butler vydal článek týkající se farmakokinetiky fenobarbitalu, kde poukazuje na jeho možnou akumulaci při nesprávném dávkování. V 60. letech začali E. Garrett, R. Wiegand a J. Taylor využívat analogový počítač k tzv. fitování a simulaci PK dat a k tvorbě modelů. Roku 1963 J. Burns odhalil, že chronické podávání některých látek zrychluje metabolismus jiných. V této době se také výrazně zkoumaly různé typy vícekompartmentových modelů a jejich matematická podoba. C. Metzler představil na přelomu 60. a 70. let první program pro digitální počítače, který umožňoval odhad pomocí nelineární regrese – NONLIM, ten měl ovšem určité limity a nebylo možné jej použít na ojedinělá data. Výsledkem dlouhodobé práce L. Sheinera a jeho týmu z Kalifornské univerzity byl program NONMEM vytvořený v roce 1979 (2). NONMEM (Nonlinear Mixed Effects Modeling) je software pro analýzu

populačních PK a PD dat na základě odhadu modelu metodou MLE (Maximum Likelihood Estimation) (3). Cílem tohoto přístupu je využít statistické metody k vytvoření takového modelu populační PK, který povede k lepší predikci a pochopení variability parametrů. Program se postupně vyvíjel a byly přidávány další funkce a vylepšení, jako například možnost pracovat s kategoričnými daty anebo implementace Bayesovských metod. V následujících letech bylo publikováno mnoho článků zaměřujících se na aplikaci populační PK v klinické praxi. NONMEM se stal standardním nástrojem pro analýzu PK a PD dat a jeho vývoj dále pokračuje. Mezi nejpoužívanější software mimo NONMEM patří Monolix, Phoenix nebo Pmetrics. V současné době umožňují tyto programy například simulaci různých dávkovacích režimů nebo modelování rozličných populací. Jednotlivé programy se od sebe liší uživatelským rozhraním, a také použitým algoritmem (např. FOCE – First-order conditional estimation vs. SAEM – Stochastic Approximation Expectation-Maximization; viz. dále), výstupy a používaná terminologie je však prakticky totožná.

Farmakokinetické modelování

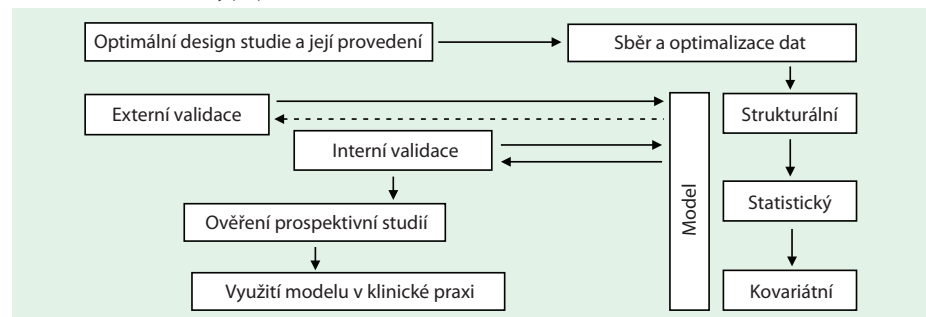
Termínem „model“ je míněn matematický model popisující PK příp. PD léčiva. Součástí modelu jsou proměnné, které lze během experimentu změřit. Ty se dělí na nezávislé (např. čas) a závislé (např. koncentrace). Model pracuje také s parametry. Primární parametry odrážejí fyziologickou funkci organismu (např.

clearance – CL nebo distribuční objem – Vd). Parametry sekundární jsou od primárních odvozené (např. maximální dosažená koncentrace léčiva C_{\max} , eliminační poločas $t_{1/2}$ apod.).

Populační PK model se skládá ze tří základních komponent (viz Obr. 1). První z nich je strukturální model, který slouží jako základ pro další části modelu. Tento model popisuje eliminaci, distribuci, příp. absorpci a další klíčové PK parametry, a zároveň definuje počet kompartmentů. Strukturální model může být lineární nebo nelineární a představuje matematický popis PK modelu a jeho parametrů (viz Obr. 2.1). Druhou komponentou je model statistický, jenž se používá k popisu variability dat získaných od subjektů. Tento model může zahrnovat náhodné efekty, jako je variabilita mezi subjekty (IIV – inter-individual variability) nebo variabilita v různých časových bodech náběrů od jednoho subjektu (tzv. IOV – inter-occasional variability). Účelem statistického modelu je určit vliv náhodných efektů na naměřených datech. Poslední a neopomenutelnou složkou je model kovariátní, v jehož rámci dochází k výběru vhodných kovariát, které ovlivňují variabilitu PK parametrů mezi jednotlivými subjekty. Případně je možné provést analýzu kovariance jednotlivých PK parametrů za cílem zjištění, zdali nejsou vzájemně souvztažné.

V rámci PK experimentu se po podání dávky léčiva od jedince v různých časech odebírají vzorky plazmy. Podle naměřených dat se následně upravuje model (viz Obr. 2.1), aby se zlepšila predikční hodnota modelu pro

Obr. 1. Schéma tvorby populační PK studie



Obr. 2.1. Strukturální model pro IV bolus

$$c_j = \frac{D}{Vd} e^{-\frac{CL}{Vd}t}$$

Obr. 2.2. Statistický model (bez kovariát)

$$c_{ij} = \frac{D}{Vd} e^{-\frac{CL}{Vd}t} + \varepsilon_{ij}$$

c – koncentrace léčiva, D – dávka, Vd – distribuční objem, CL – clearance léčiva, t – čas, ε – odchylka od individuální predikce, i – i -tý subjekt, j – j -tý časový bod

odhad jednotlivých PK parametrů (např. CL a Vd). Toto se obvykle provádí pomocí optimalizačních metod, jako je například metoda nejmenších čtverců nebo MLE (metoda maximální věrohodnosti). Cílem je tedy získat co možná nejlepší model, který nejvíce odráží pozorovaná data. Poté, co je na data „fitován“ vhodně upravený PK model a jsou odhadnuty PK parametry, lze model použít k simulaci PK profilů v populaci na základě různých vstupů (tj. dávky a frekvence dávkování).

Variabilita, efekty a kovariáty

Mezi jedinci v populaci jsou rozdíly v PK parametrech, které jsou důsledkem vnitřních i vnějších faktorů. Mezi vnitřní faktory patří např. hmotnost, věk, pohlaví nebo genetická výbava. K vnějším faktorům se řadí zejména ovlivnění léky nebo jídlem. Na rozdíl od individuální PK, u populační PK je nutné brát v úvahu i variabilitu. Parametry variability jsou v zásadě dva, a to interindividuální (IIV) a intraindividuální variabilita (IOV) – mezi jednotlivými odběry u jednoho subjektu.

Efekty jsou faktory, které přispívají k variabilitě, lze je rozdělit na fixní a náhodné (4). Fixní efekty jsou ty, jež je možné během experimentu kvantifikovat, což zahrnuje dávky a dále kovariáty jako je např. věk, pohlaví nebo funkční stav ledvin (vyjádřen pomocí eGFR, estimated glomerular filtration rate). Náhodné efekty zahrnují nepředvídatelnou odchylku, jsou zdrojem tzv. reziduální nevysvětlitelné variability (RUV, residual unexplained variability), která vzniká i např. vlivem chyb v měření, v odběru atd.

Metody odhadu

Oproti populačnímu přístupu, tradiční (individuální) PK metody vyžadují set mnoha vzorků od každého subjektu. Dále vyžadují balancovaná data, tzn. že není žádoucí variabilita (viz Tab. 1) (5).

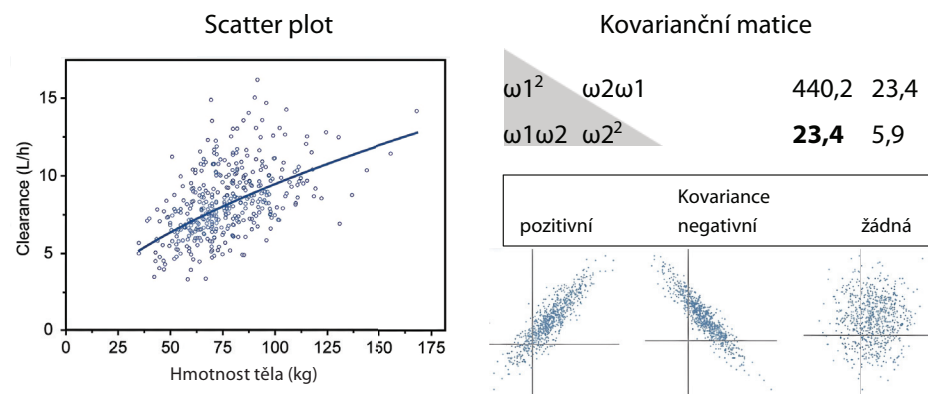
PK parametry každého subjektu jsou odhadnuty (estimate) a parametry populace jsou definovány centrální tendencí, např. průměrem nebo mediánem a dále tzv. kovarianční maticí (viz. Obr. 3), kde je možné najít rozptyly parametrů a jejich kovariance.

Pro tradiční PK modely platí, že rozdíl mezi modelem a daty subjektu je reziduální chyba a nepočítá se s ní. Mezi hlavní zástupce

Tab. 1. Srovnání tradičních a populačních metod PK (upraveno podle (5))

Tradiční (individuální) metody PK	Populační metody PK
<ul style="list-style-type: none"> ■ Malý počet subjektů ■ Jednodušší výpočty ■ Menší prostor pro chyby při odebrání vzorku ■ Testování často nereprezentují populaci (např. data na zdravých dobrovolnících) ■ Mnoho odběrů ■ Minimalizace variability/ kvantifikace kovariát 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Značně velký počet subjektů ■ Složitější výpočty ■ Časově náročná úprava vstupních dat ■ Testování často lék užívají a jsou relevantní zástupci populace ■ Několik málo odběrů (např. při TDM) ■ Lépe reflektuje reálnou populaci a vysvětluje variabilitu

Obr. 3. Příklad znázornění kovariance (upraveno podle (13, 14))



tradičních metod patří Standardní dvofázový přístup (tzv. standard two-stage; STS) nebo tzv. Naive pooled data method (NPD) (6). STS využívá v první fázi odhad PK parametrů jedince z naměřených plazmatických koncentrací nejčastěji metodou nelineární regrese nejmenších čtverců. V druhé fázi jsou tyto parametry sdruženy (pooled), aby zajistili míry centrálních tendencí (např. průměr, medián) a variability dané populace. NPD je přístup jednofázový, tedy individuální data jsou rovnou sdružena, jako by byla od jednoho subjektu.

Novější přístup, který bere v potaz smíšené efekty (fixní + náhodné), je založený na principu NLME (nelineární modelování smíšených efektů). Většina metod NLME využívá pro odhad parametrů metodu maximální věrohodnosti (MLE). První použitou metodou aproximace populačních parametrů byla FO (first order) založená na Taylorových řadách. V současnosti se již využívá minimálně, zcela ji nahradila FOCE (First-order conditional estimation) nebo novější metody jako například SAEM (Stochastic Approximation Expectation-Maximization) nebo MCMC (Markov Chain Monte Carlo). SAEM se používá hlavně k porovnání různých modelů mezi sebou a následně pomůže vybrat ten, který nejlépe odpovídá datům. Jeho předností je především rychlost. MCMC je vhodný pro typy dat, jejichž distribuce není úplně jasná a pro parametry se

složitějšími interakcemi, je však náročnější na výpočetní kapacitu (7). Odhady náhodných efektů u jednotlivce se v NLME stanovují pomocí Bayesovské statistiky (Bayesův teorem, viz Obr. 4) a označují se EBEs (Empirical Bayesian Estimates), které vlastně kombinují populační model s individuálními daty. EBEs jsou následně použity k výpočtu IPRED (Individual Predictions) a určení vlivu kovariát na PK parametry u jednotlivých subjektů (8).

Kovariance

Koncentrace léčivých látek v plazmě závisí na různých PK parametrech, které mají rozdílné (normální) distribuce, jež se navzájem kombinují. Tyto parametry jsou reprezentovány kovarianční maticí. Ta kvantifikuje náhodné efekty a poskytuje informaci o vzájemné závislosti parametrů (např. hmotnost těla a CL). Eta η představuje náhodnou variabilitu parametru modelu a předpokládá se u ní normální distribuce s nulovou střední hodnotou a rozptylem (variancí) ω^2 . Příkladem (viz Obr. 3) může být populační model obsahující kovarianční matici, kde ω_1^2 a ω_2^2 reprezentují rozptyly, resp. interindividuální variabilitu pro dva různé fixní efekty tělesnou hmotnost a CL v populaci. Kovariance se značí $\omega_1\omega_2$, a pokud je její hodnota kladná, tak je kovariance pozitivní. Je-li hodnota záporná, je negativní. Kovariance může nabývat hodnoty jakéhokoliv reálného čísla. Normalizovanou

Obr. 4. Bayesův teorém (upraveno podle (15))**Věrohodnost** –

pravděpodobnost, s jakou modelem předpovězená data odpovídají pozorovaným datům.

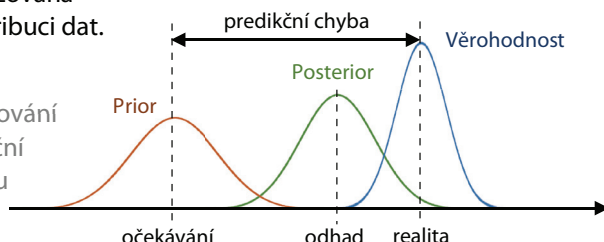
Prior – předpokládaná, apriorní distribuce populačních dat (může se jednat jak o data, tak i modely).

$$P(\theta|Y) = \frac{P(Y|\theta) \times P(\theta)}{P(Y)}$$

Normalizační konstanta

Posterior – aktualizovaná informace pro distribuci dat.

Y – všechna pozorování
θ – střední populační hodnota parametru



formou kovariance je korelace, která nabývá hodnot mezi -1 a 1 a udává tak i míru souvztáhnosti (v našem případě je její hodnota 0,46 – pozitivní korelace).

Popis populačního PK modelu v NONMEM

Fixní efekty jsou reprezentovány hodnotami theta (θ), které jsou středními, typickými hodnotami parametrů nebo kovariát pro danou populaci, ale nepředstavují průměr či medián hodnot (viz Obr. 5.1).

Náhodné efekty – eta (η) a epsilon (ε) (viz Obr. 6)

Eta (η) – reprezentuje náhodnou variabilitu parametru modelu mezi jednotlivými subjekty, v populaci má střední hodnotu 0. Model IIV má nejčastěji formu exponenciální odchylky (viz Obr. 5.2), ale používají se i modely aditivní, s konstantním koeficientem nebo jejich kombinace (7). Omega (ω) – st. odchylka eta, (ω²) – rozptyl hodnot eta (použití ω v kovariančních maticích, viz níže).

Epsilon (ε) – popisuje rozdíl mezi hodnotou závislé proměnné predikovanou pomocí modelu a hodnotou pozorovanou, jinak také reziduální variabilita, reprezentuje IOV (9). Sigma (σ²) – rozptyl hodnot epsilon (viz Obr. 2.2).

Reziduální chyba modelu – reziduum je definováno jako rozdíl mezi individuální koncentrací léčiva předpokládanou populačním modelem a pozorovanou koncentrací léčiva, v této základní podobě se značí RES. V současnosti se preferují vážená rezidua, protože lépe reflektují realitu. WRES (Weighted Residuals)

udává váhu na základě variance, resp. čím je hodnota vzdálenější od střední hodnoty, tím má menší váhu. CWRES (Conditional Weighted Residuals) je pokročilejší variantou, která lépe předpovídá nepřesnosti modelu (10).

Metody hodnocení predikční kvality modelu (evaluation)

Goodness-of-fit (GOF) plots jsou grafy používané v populační farmakokinetice pro hodnocení přesnosti modelů v predikci farmakokinetických

parametrů jednotlivých subjektů. Následují krátké definice k jednotlivým GOF grafům:

- Predicted vs. observed: graf, který porovnává odhadované populační hodnoty PK parametrů s pozorovanými hodnotami u jednotlivých subjektů (viz Obr. 7.1 A).
- Individual predictions vs. observed: graf, který porovnává IPRED (individuální predikce) s hodnotami pozorovanými (viz Obr. 7.1 B).
- Residuals vs. predicted DV: graf, který porovnává reziduální chyby s hodnotami závislé proměnné (DV) predikované modelem. Tento graf pomáhá odhalit systematickou chybu v modelu (viz Obr. 7.1 C).
- Residuals vs. time: graf, který zobrazuje reziduální chyby modelu v čase, díky čemuž je možné odhalit trend v chybách (viz Obr. 7.1 D).
- Eta distribution: graf, který zobrazuje distribuci náhodné chyby modelu (eta) (viz Obr. 7.2).
- Q-Q (quantile-quantile) plot: grafická metoda používaná k porovnání rozdělení pozorovaných a teoretických (odhadnutých) dat (viz Obr. 7.3).
- Normalized prediction distribution errors (NPDE): metoda založená na simulaci, při

Obr. 5.1. Př. kovariačního modelu**Obr. 5.2.** Př. kovariačního modelu s vyjádřenou IIV

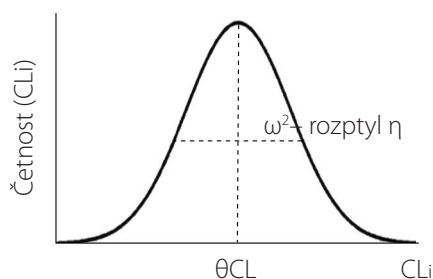
$$Vd_i = \theta Vd \times \frac{WT_i}{70}$$

$$Vd_i = \theta Vd \times \frac{WT_i}{70} \times e^{\eta_{1i}}$$

Vd – distribuční objem, θ populační hodnota, WT – hmotnost, η₁ – odchylka od populační hodnoty, i – i-tý subjekt

Obr. 6. Grafické znázornění variability (upraveno podle (9))

Úroveň 1: Interindividuální variabilita

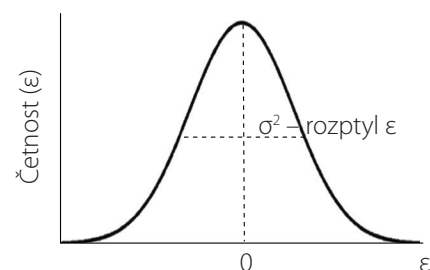


$$CL_i = \theta CL + \eta_i$$

θ – typická (populační) hodnota parametru

Interindividuální rozdíl od populačních parametrů značíme eta (η). „typický subjekt“ má všechny eta = 0

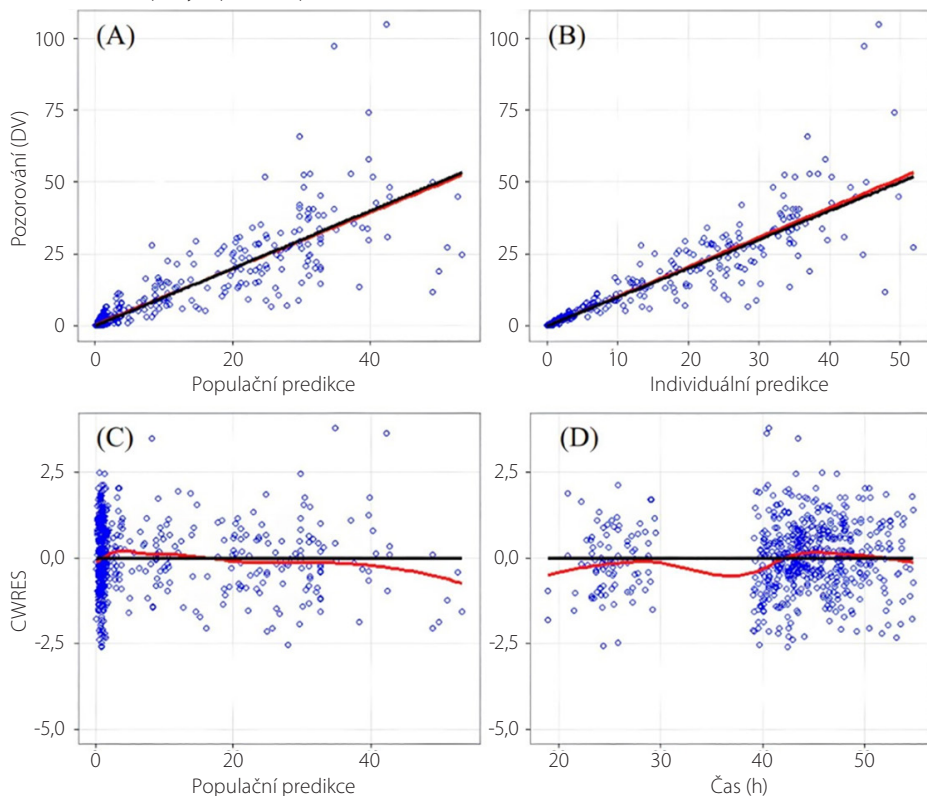
Úroveň 2: Reziduální nevysvětlitelná variabilita



Rozdíl pozorování od individuální predikce je ε

$$\begin{aligned} DV &= IPRED + \epsilon && \text{aditivní} \\ DV &= IPRED * (1 + \epsilon) && \text{proporční} \\ DV &= IPRED * (1 + \epsilon_1) + \epsilon_2 \end{aligned}$$

Obr. 7.1. GOF ploty (upraveno podle (16))



CWRES (conditional weighted residuals) – pokročilá metoda znázornění rozdílů mezi individuálními daty a modelovou předpovědí těchto dat.

Přímka znázorňuje linii identity.

Červená křivka znázorňuje lokálně váženou vyhlazovací křivku rozptýlu (locally weighted scatterplot smoothing line). Vyhlazovací techniky poskytují prostředek ke snížení volatility koncentračních dat. Lze tak zřetelněji pozorovat trend v datech.

kteří je pro každé pozorování generována normalizovaná referenční distribuce, která bere v potaz korelaci reziduí v rámci subjektu (viz Obr. 7.3).

Metody validace

Validitu modelu můžeme posoudit s použitím interních nebo externích dat. Metody popsané níže tak můžeme využít při externí i interní validaci.

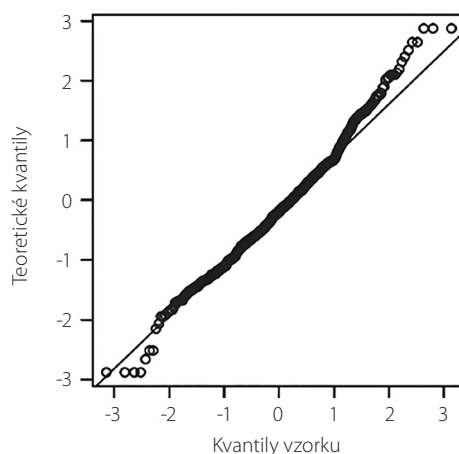
Bootstrap analýza se používá k odhadu zkreslení, standardních chyb a intervalů spolehlivosti parametrů modelu. Pomocí náhodného „převzorkování“ dat z původního zdrojového souboru se vytváří mnoho nových souborů dat, které se opakovaně „fitují“ na model. Tím se získají odhady parametrů modelu, které se dají numericky a graficky zobrazit. Tato analýza může také pomoci identifikovat subjekty s výraznými odchylkami ve zdrojových datech.

Monte Carlo simulace je metoda k posouzení přesnosti modelu, při které jsou generovány vzorky založené na náhodném

výběru hodnot z distribuce parametrů každého subjektu a v populaci. Tímto způsobem je vytvořeno velké množství simulovaných subjektů, na kterých se poté provádí analýzy. Jinak řečeno, vygenerovaná data se použijí k simulaci PK procesů (11).

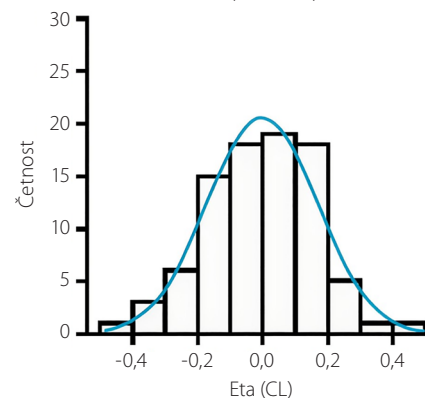
Visual/numerical predictive check (VPC/NPC) jsou nástroje pro hodnocení kvality mo-

Obr. 7.3. Q-Q plot, NPDE (upraveno podle (18))



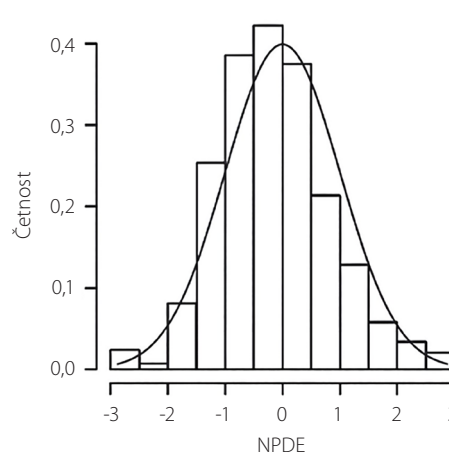
Přímka znázorňuje linii identity.

Obr. 7.2. Eta distribuce (upraveno podle (17))



delu populační PK. Tyto metody se používají k ověření, zda model odpovídá skutečným datům o PK profilech subjektů. VPC/NPC umožňuje porovnat simulované PK profily s experimentálně získanými daty a poskytuje v případě VPC grafickou reprezentaci shody mezi modelem a daty. Tato porovnání mohou být provedena pro jednotlivé subjekty nebo pro celou populaci. VPC/NPC mohou pomoci identifikovat nesoulad mezi modelem a daty a poskytnout informace pro úpravu a vylepšení modelu (12) (viz Obr. 7.4).

Objective Function Value (OFV) je hodnota funkce, která se používá k hodnocení kvality a přesnosti modelu. OFV se používá k měření rozdílu mezi skutečnými a predikovanými hodnotami. Pokud je hodnota OFV vysoká, znamená to, že model nedokáže přesně odhadnout skutečné hodnoty, a je třeba jej zlepšit. Naopak je-li pokud je hodnota OFV nízká, znamená to, že model má vysokou přesnost a může být považován za účinný. OFV se používá k popisu měření shody mezi modelovými predikcemi a expe-

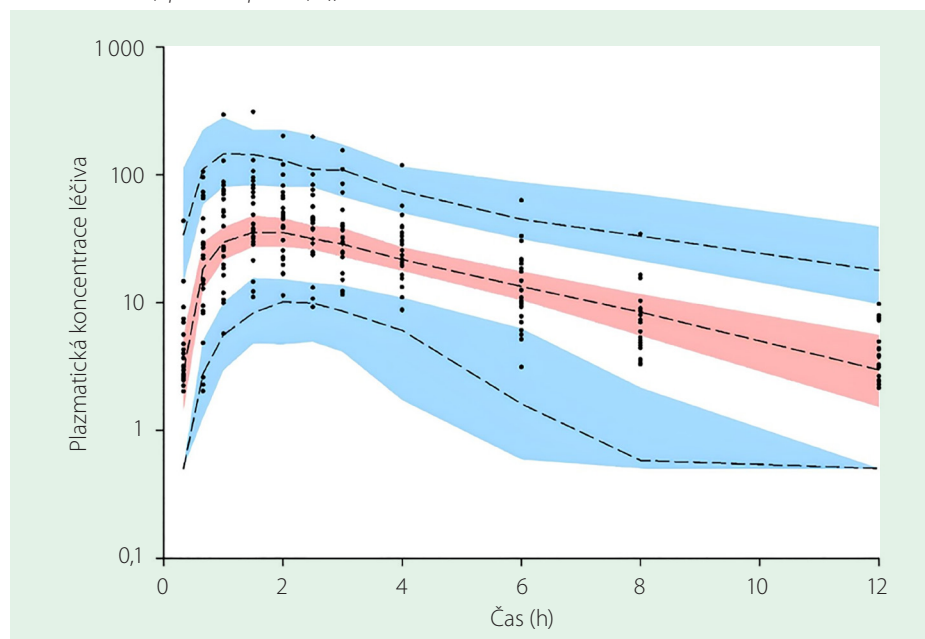


rimentálními daty. Cílem je najít optimální parametry modelu, které minimalizují rozdíl mezi predikcemi a daty.

Diskuze a závěr

Během několika posledních desetiletí zaznamenal populační přístup k PK analýze značný rozvoj. V současnosti je oprávněně považován za přesnější a sofistikovanější způsob, jak popsat a vysvětlit variabilitu farmakokinetiky ve zkoumané populaci. Populační PK modely se tak stávají častým nástrojem individualizace dávkování nejrůznějších léčiv v nejrůznějších demografických skupinách. Častou limitací této metody je však neporozumění matematicky složitých výstupů ze strany kliniků, čímž následně mohou tyto cenné informace vyjít naprázdno. Tento článek si klade za cíl alespoň částečně odstranit tuto bariéru popisem a stručným vysvětlením pojmů a veličin, často používaných v populační analýze. Dalším nedostatkem populačních analýz je fakt, že právě vzhledem ke své složitosti jsou často používány odborníky na matematickou analýzu, kterým ale může naopak chybět klinický náhled. Výsledkem pak mohou být modely, které jsou sice numericky validní, ale

Obr. 7.4. VPC (upraveno podle (19))



Visual predictive check (VPC) populačního PK modelu. Pozorované koncentrace jsou znázorněny tečkami. Černými přerušovanými čarami jsou znázorněny 95., 50. a 5. percentil předpovídaných koncentrací. Intervaly spolehlivosti (CI) 95 % pro předpovězený 5. a 95. percentil jsou znázorněny modře šrafovanými oblastmi. 95% CI pro předpovězený 50. percentil je znázorněn červeně šrafovanou oblastí. Hodnoty na ose y jsou logaritmy.

fyzilogicky nepravděpodobné (např. nález markerů jaterního poškození coby kovariáty CL léčiva, které se vylučuje striktně renálně, je pravděpodobně artefaktem, byť by byl statisticky signifikantní). Pro generování skutečně

validních modelů je tedy zapotřebí multidisciplinární přístup.

Vznik této publikace byl podpořen projektem Karlovy univerzity Cooperatio (PHAR).

LITERATURA

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on reporting results from population pharmacokinetic analyses. Doc. Ref. CHMP/EWP/185990/06z. [Internet] 2007. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-results-population-pharmacokinetic-analyses_en.pdf.
2. Wagner JG. History of pharmacokinetics. *Pharmacol Ther.* 1981;12(3):537-562.
3. Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetics parameters. I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1980;8(6):553-571.
4. Owen JS, Fiedler-Kelly J. Introduction to Population Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Analysis with Nonlinear Mixed Effects Models. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2014;3(12):e153.
5. Alsultan A, Alghamdi WA, Alghamdi J, et al. Clinical pharmacology applications in clinical drug development and clinical care: A focus on Saudi Arabia. *Saudi Pharm J.* 2020;28(10):1217-1227.
6. Chaturvedula A. Population Pharmacokinetics. In: Jann MW, Penzak SR, Cohen LJ, editors. *Applied Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Psychopharmacological Agents*. eBook: Adis Cham; 2016;71-90.
7. Bonate PL. *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation*. New York: Springer; 2011.
8. Savic RM, Karlsson MO. Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: problems and solutions. *AAPS J.* 2009;11(3):558-569.
9. Carter AA, Rosenbaum SE, Dudley MN. Review of Methods in Population Pharmacokinetics. *Clinical Research and Regulatory Affairs.* 1995;12(1):21.
10. Hooker AC, Staats CE, Karlsson MO. Conditional weighted residuals (CWRES): a model diagnostic for the FOCE method. *Pharm Res.* 2007;24(12):2187-2197.
11. Nomura K, Morikawa N, Ikawa K, et al. Optimized dosage and frequency of cefazopran for patients with febrile neutropenia based on population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(4):892-900.
12. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, et al. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J.* 2011;13(2):143-151.
13. Zhu M, Doshi S, Gisleskog PO, et al. Population pharmacokinetics of rilutimumab, a fully human monoclonal antibody against hepatocyte growth factor, in cancer patients. *J Pharm Sci.* 2014;103(1):328-336.
14. Kirsch S. Covariance and Correlation. *Mathematics for Machine Learning, Probability and Statistics* [Internet] 2021. Available from: <https://programmatically.com/covariance-and-correlation/>.
15. Yanagisawa H, Kawamata O, Ueda K. Modeling Emotions Associated With Novelty at Variable Uncertainty Levels: A Bayesian Approach. *Front Comput Neurosci.* 2019;13:2.
16. Lu C, Zhang Y, Chen M, et al. Population Pharmacokinetics and Dosing Regimen Optimization of Meropenem in Cerebrospinal Fluid and Plasma in Patients with Meningitis after Neurosurgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(11):6619-6625.
17. Shemesh CS, Chanu P, Jansen K, et al. Population pharmacokinetics, exposure-safety, and immunogenicity of atezolizumab in pediatric and young adult patients with cancer. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):314.
18. Ni SQ, Zhao W, Wang J, et al. Population pharmacokinetics of ciclosporin in Chinese children with aplastic anemia: effects of weight, renal function and stanozolol administration. *Acta Pharmacol Sin.* 2013;34(7):969-975.
19. Jeong SH, Jang JH, Cho HY, et al. Population Pharmacokinetic Analysis of Tiofamide in Healthy Korean Subjects. *Pharmaceutics.* 2020;12(4):374.