

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 jejich 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 expozicemi 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,