

potazmo 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

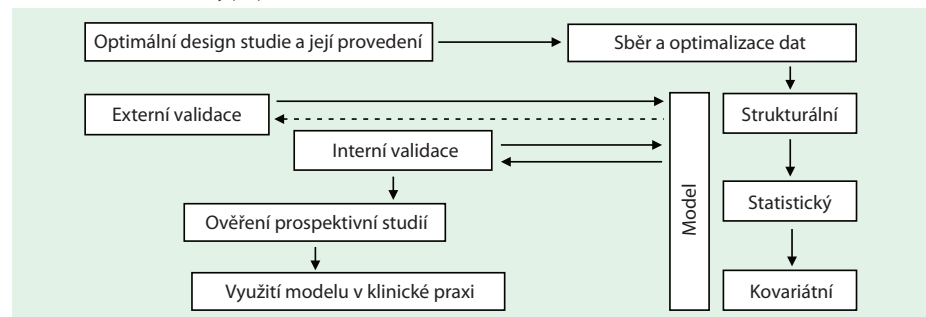
Termínem „model“ je míněn matematický model popisující PK příp. PD léčiva. Součástí modelu jsou proměnné, které lze během experimentu změřit. Ty se dělí na nezávislé (např. čas) a závislé (např. koncentrace). Model pracuje také s parametry. Primární parametry odrážejí fyziologickou funkci organismu (např.

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

Obr. 2.2. Statistický model (bez kovariát)

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

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

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