

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).

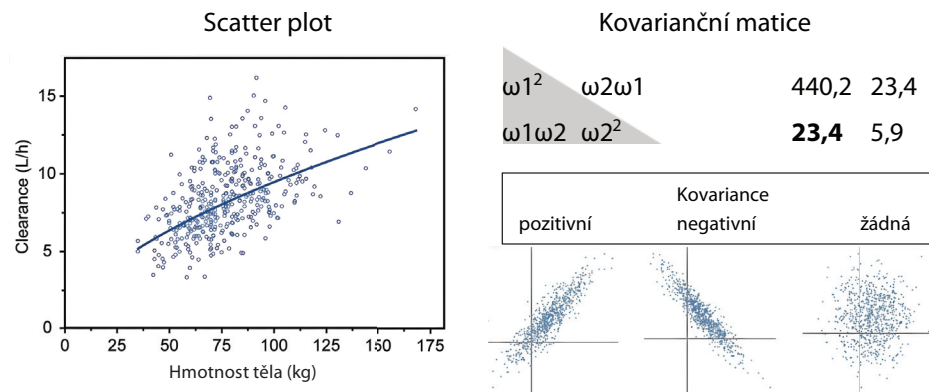
PK parametry každého subjektu jsou odhadnuty (estimate) a parametry populace jsou definovány centrální tendencí, např. průměrem nebo mediánem a dále tzv. kovarianční maticí (viz. Obr. 3), kde je možné najít rozptyly parametrů a jejich kovariance.

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 odebírání 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 dvoufázový 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^2 a ω^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