

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

pravděpodobnost, s jakou modelem předpovězená data odpovídají pozorovaným datům.

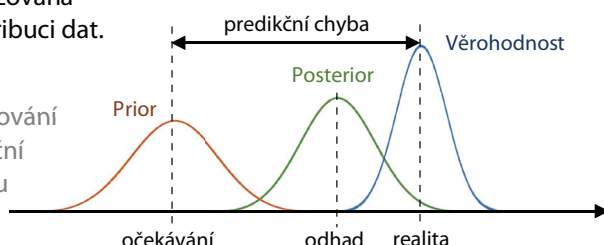
Prior – předpokládaná, apriorní distribuce populačních dat (může se jednat jak o data, tak i modely).

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

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, (ω^2) – 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 (σ^2) – 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:

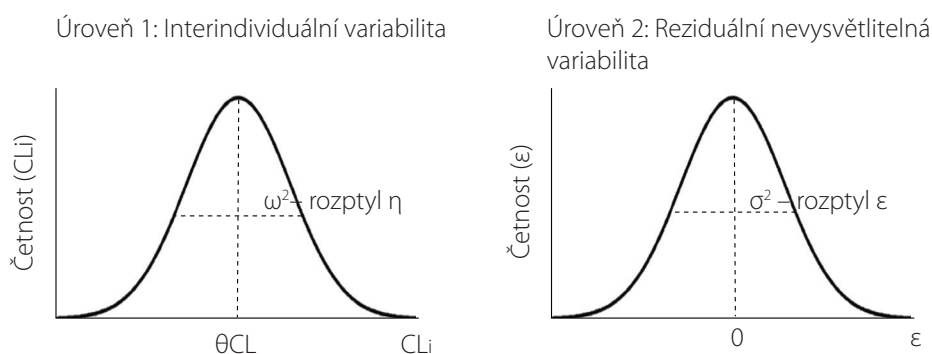
- Predicted vs. observed: graf, který porovnává odhadované populační hodnoty PK parametrů s pozorovanými hodnotami u jednotlivých subjektů (viz Obr. 7.1 A).
- Individual predictions vs. observed: graf, který porovnává IPRED (individuální predikce) s hodnotami pozorovanými (viz Obr. 7.1 B).
- Residuals 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. kovariátního modelu**Obr. 5.2.** Př. kovariátního 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, η_1 – odchylka od populační hodnoty, i – i-tý subjekt

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

$CL_i = \theta CL + \eta$ θ – typická (populační) hodnota parametru

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

Rozdíl pozorování od individuální predikce je ϵ

DV = IPRED + ϵ aditivní
 DV = IPRED * (1 + ϵ) proporční
 DV = IPRED * (1 + ϵ_1) + ϵ_2