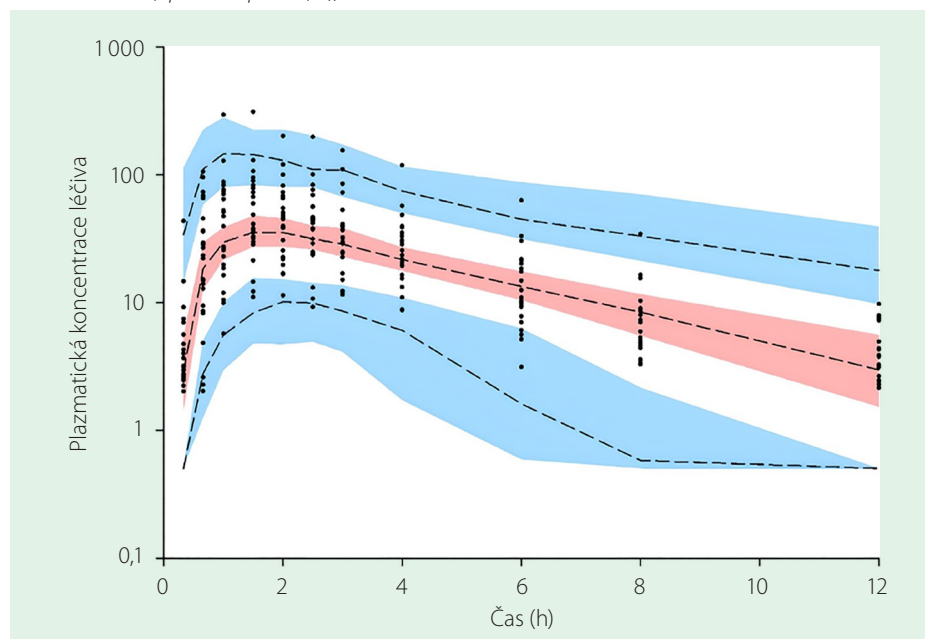


rimentálními daty. Cílem je najít optimální parametry modelu, které minimalizují rozdíl mezi predikcemi a daty.

## 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](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, Staatz 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 cefozopran 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, Gieskog PO, et al. Population pharmacokinetics of ritotumumab, 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 Tiropramide in Healthy Korean Subjects. *Pharmaceutics*. 2020;12(4):374.