



Gdański Uniwersytet Medyczny

Wydział Farmaceutyczny

Katedra Biofarmacji i Farmakodynamiki

Zakład Biofarmacji i Farmakokinytyki

Agnieszka Katarzyna Borsuk-De Moor

**Modelowanie populacyjne jako narzędzie optymalizacji farmakoterapii
dla leków wykorzystywanych w anestezjologii i intensywnej terapii**

Promotor pracy: Prof. dr hab. Paweł Wiczling

Kierownik Zakładu: Prof. dr hab. Michał Jan Markuszewski

Kierownik Katedry: Prof. dr hab. Michał Jan Markuszewski

Gdańsk 2020

Mojemu Tacie

ŹRÓDŁA FINANSOWANIA

Badania stanowiące przedmiot niniejszej pracy doktorskiej były finansowane ze środków przyznanych w ramach:

- projektu badawczego nr 2014/15/N/NZ7/03028 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki
- grantu naukowego Naukowej Fundacji Polpharmy
- grantu dla Młodych Naukowców Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, zadanie badawcze nr 01-0370/08/529
- projektu POWR.03.02.00-00-I026/17-00 współfinansowanego ze środków Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020, ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego.

WSPÓŁPRACA

Praca doktorska powstała we współpracy z:

- zespołem II Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie pod kierownictwem dr hab. Mirosława Czuczvara
- dr hab. Agnieszką Bienert z Katedry i Zakładu Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
- zespołem Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu pod kierownictwem dr hab. Alicji Bartkowskiej-Śniatkowskiej
- dr hab. Bogumiłą Wołoszczuk-Gębicką z Zakładu Medycyny Ratunkowej i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Rzeszowskiego.

SPIS TREŚCI

WYKAZ NAJWAŻNIEJSZYCH SKRÓTÓW I SYMBOLI.....	6
STRESZCZENIE	8
ABSTRACT	10
LISTA PUBLIKACJI.....	12
Lista publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej	12
Lista innych publikacji.....	13
I. WSTĘP	15
1. Model populacyjny	16
1.1. Model strukturalny	17
1.2. Model statystyczny	18
1.3. Model kowariancji	19
1.4. Przykładowa parametryzacja w programie NONMEM	21
1.5. Metody estymacji parametrów	22
1.6. Diagnostyka modelu.....	23
2. Zastosowanie modelowania populacyjnego	26
3. Specjalne populacje pacjentów	27
3.1. Populacja pediatryczna	28
3.2. Krytycznie chorzy	30
4. Modelowanie populacyjne w anestezjologii i intensywnej terapii	31
II. CELE PRACY.....	35
III. WYNIKI	36
Publikacja nr 1.....	36
Publikacja nr 2.....	38
Publikacja nr 3.....	40
IV. WNIOSKI.....	42
V. BIBLIOGRAFIA	43
VI. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW	47

WYKAZ NAJWAŻNIEJSZYCH SKRÓTÓW I SYMBOLI

AUC	pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (ang. <i>area under the curve</i>)
AUC/MIC	stosunek pola pod krzywą zależności stężenia od czasu w ciągu 24 godzin do minimalnego stężenia hamującego
C	stężenie leku
CFU	jednostka tworząca kolonię (ang. <i>colony-forming unit</i>)
CL	klirens
C_{max}/MIC	stosunek maksymalnego stężenia leku po podaniu pojedynczej dawki do minimalnego stężenia hamującego
D	dawka leku
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
E_{max}	efekt maksymalny
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
$Hill$	współczynnik Hilla
k_e	stała szybkości eliminacji
LRT	testu ilorazu wiarygodności (ang. <i>likelihood ratio test</i>)
MF	ułamek klirensu dojrzałego
MIC	minimalne stężenie hamujące (ang. <i>minimal inhibitory concentration</i>)
PBPK	model fizjologiczny (ang. <i>physiologically-based pharmacokinetic model</i>)
PMA	wiek pozapłodnieniowy (ang. <i>postmenstrual age</i>)
PK	farmakokinetyka
PD	farmakodynamika
PTA	prawdopodobieństwo osiągnięcia celu (ang. <i>probability of target attainment</i>)
Q	klirens międzykompartментowy
R^2	współczynnik determinacji
R_0	szybkość podawania leku
TCI	infuzja kontrolowana stężeniem docelowym (ang. <i>target controlled infusion</i>)
T_{50}	wiek, dla którego klirens osiąga 50% wartości klirensu dojrzałego

$T_{>MIC}$	odsetek czasu w przedziale 24-godzinnym, w którym stężenie leku we krwi pozostaje powyżej wartości minimalnego stężenia hamującego
TDM	monitorowanie stężenia terapeutycznego (ang. <i>therapeutic drug monitoring</i>)
t	czas po podaniu dawki
VPC	wizualna ocena własności predykcyjnych
V	objętość dystrybucji
WT	masa ciała
ε	błąd rezydualny
η	odchylenie indywidualnego parametru od wartości typowej w populacji
θ	typowa wartość parametru w populacji

STRESZCZENIE

Skuteczna farmakoterapia wymaga zastosowania odpowiedniej dawki leku, która pozwala uzyskać maksymalną efektywność terapii przy minimalizacji działań niepożądanych. Trudności w doborze dawki wynikają z różnic międzyosobniczych w farmakokinetyce i farmakodynamicie leków. Modelowanie populacyjne opisuje procesy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne w określonej populacji pacjentów, uwzględniając zależności występujące u każdego pacjenta oraz różnice w tych zależnościach pomiędzy pacjentami. Część zmienności międzyosobniczej może być wyjaśniona przy pomocy cech charakteryzujących pacjenta, zwanych kowariantami. Poznanie zależności między kowariantami a parametrami modelu pozwala na dobór dawki na podstawie wartości kowarianty u danego pacjenta.

Farmakoterapia w anestezjologii i intensywnej terapii opiera się na wielokrotnym podejmowaniu decyzji, które mają na celu ochronę, regulację i utrzymanie krytycznych funkcji życiowych pacjenta. Do skutecznej anestezji niezbędna jest precyzja dawkowania, gdyż pojawienie się efektu, czas jego trwania i moment ustąpienia są kluczowe dla bezpieczeństwa prowadzonego zabiegu operacyjnego. Opieka nad pacjentami krytycznie chorymi wymaga rozległej wiedzy o możliwych zmianach w farmakokinetyce i farmakodynamicie leków, która związana jest z zaburzeniami fizjologii organizmu, mnogością procedur medycznych i polipragmatyzacją.

Celem niniejszej pracy doktorskiej było opracowanie modeli populacyjnych dla leków stosowanych w anestezjologii i intensywnej terapii w specjalnych populacjach pacjentów, dla których dane z badań klinicznych są ograniczone. W ramach badań opisana została farmakokinetyka populacyjna sufentanylu będącego opioidowym lekiem przeciwbólowym oraz dwóch leków przeciwdrobnoustrojowych – tygecykliny i kaspofunginy.

Farmakokinetyka sufentanylu została opisana w populacji niemowląt i dzieci po podaniu zewnątrzoponowym i dożylnym. W badaniu tym po raz pierwszy w literaturze wyznaczono stałą szybkości absorpcji sufentanylu z przestrzeni zewnątrzoponowej. Uzyskane wyniki sugerują powolne wchłanianie systemowe sufentanylu podawanego zewnątrzoponowo, a także możliwość wystąpienia kinetyki *flip-flop* (proces wchłaniania wolniejszy od procesu eliminacji). Obecność kinetyki *flip-flop* powoduje wolniejszy spadek stężeń w osoczu po zakończeniu podawania leku zewnątrzoponowo w porównaniu do podania dożylnego, co jest istotne przy podejmowaniu decyzji o bezpiecznym odłączeniu wentylacji mechanicznej. Wykazano też zależność klirensu metabolicznego od masy ciała oraz wieku, co stanowi wskazówkę przy doborze dawki sufentanylu w populacji pediatrycznej. Dodatkowo zidentyfikowana została grupa pacjentów o wartościach klirensu metabolicznego znacznie odbiegających od reszty populacji, co stanowi podstawę do dalszych badań.

Model populacyjny dla farmakokinetyki tygecykliny podawanej w zwiększonej dawce został opracowany dla populacji pacjentów z sepsą lub wstrząsem septycznym. Oprócz zmienności

parametrów pomiędzy pacjentami, udało się wyznaczyć także zmienność parametrów w obrębie jednego pacjenta podczas kolejnych podań leku (zmienność między okazjami). Klirens tygocykliny został oszacowany z dużą precyzją, a jego wartość była zgodna z wartościami opublikowanymi w literaturze oraz podanymi przez producenta leku. Oznacza to, że u pacjentów krytycznie chorych, mimo zmian patofizjologicznych, wartość klirensu nie ulega znaczącej zmianie. Nie wykryto zależności indywidualnych parametrów farmakokinetycznych od cech pacjentów, a oszacowana zmienność międzypersonalna i między okazjami dla klirensu była niewielka. Sugeruje to, że u pacjentów krytycznie chorych do uzyskania jednorodnej ekspozycji na lek zasadne jest stosowanie uniwersalnej dawki tygocykliny, a dobór dawki powinien opierać się na analizie wrażliwości patogenu powodującego zakażenie.

Farmakokinetyka kaspofunginy została opisana w populacji pacjentów krytycznie chorych z podejrzeniem inwazyjnej infekcji grzybiczej, których większość wymagała terapii pozaustrojowej. Żadna ze zmiennych towarzyszących nie została zidentyfikowana jako predyktor indywidualnych wartości parametrów farmakokinetycznych. Klirens i objętość dystrybucji kompartmentu centralnego wykazały systematyczną zmianę w czasie, która nie została wyjaśniona przez inne zmienne towarzyszące. Zjawisko to opisane zostało przez trzy osobne wartości klirensu i objętości dystrybucji kompartmentu centralnego dla każdego podania dawki kaspofunginy, przy czym wartości obu parametrów wzrastały dla każdej kolejnej okazji. Otrzymane wyniki sugerują konieczność przeprowadzenia dalszych badań w kierunku niestacjonarności farmakokinetyki kaspofunginy, gdyż oszacowany wzrost wartości klirensu dla trzech kolejnych dawek skutkuje istotnym klinicznie zmniejszeniem ekspozycji na lek.

Modele populacyjne opracowane w ramach niniejszej pracy doktorskiej rozszerzają wiedzę o farmakokinetyce sufentanylu, tygocykliny i kaspofunginy. Symulacje oparte na stworzonych modelach mogą stanowić pomoc w procesie podejmowania decyzji o doborze dawkowania, co stanowi alternatywę dla obciążonego większym ryzykiem empirycznego doboru dawki.

ABSTRACT

Effective pharmacotherapy requires an appropriate dose of the drug which allows maximum efficacy of therapy while minimizing side effects. Difficulties in dose selection result from interindividual differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. Population modeling describes the pharmacokinetic and pharmacodynamic processes in a specific patient population, taking into account the relationships in each patient and the differences in these relationships between patients. A part of the interindividual variation can be explained by patient characteristics (covariates). Understanding the relationship between covariates and model parameters allows dose selection based on the value of the covariate in a given patient.

Pharmacotherapy in anesthesiology and intensive care relies on repeated decision-making to protect, regulate and maintain the vital functions of the patient. Precise dosing is essential for effective anesthesia, as the onset time, duration and cessation of the effect are crucial for the safety of the surgery. Caring for critically ill patients requires extensive knowledge of possible changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, which can be caused by disturbances in the physiology of the body, multitude of medical procedures and polypharmacy.

The aim of the thesis was to develop population models for drugs used in anesthesiology and intensive care in special patient populations for which data from clinical trials are limited. The thesis describes population pharmacokinetics of sufentanil, an opioid analgesic, and two antimicrobial drugs, tigecycline and caspofungin.

The pharmacokinetics of sufentanil was described in a population of infants and children following epidural and intravenous administration. In this study, the absorption rate constant for sufentanil administered epidurally was determined for the first time in the literature. The obtained results suggest a slow systemic absorption of sufentanil from epidural space, as well as the possibility of flip-flop kinetics (absorption process slower than elimination). The presence of flip-flop kinetics results in a slower decline in plasma concentrations after the end of epidural administration compared to intravenous administration, which is essential for deciding on the safe discontinuation of mechanical ventilation. Metabolic clearance was shown to be dependent on body weight and age, which is important for sufentanil dose selection in pediatric population. Additionally, a group of patients with metabolic clearance values significantly different from the rest of the population was identified, which can be the basis for further studies.

The population model for the pharmacokinetics of high-dose of tigecycline was developed for patients with sepsis or septic shock. Apart from the interindividual variability of parameters, it was also possible to determine the variability of parameters within one patient during consecutive drug administrations (interoccasion variability). Tigecycline clearance was

estimated with good precision and its value was in line with the literature and the drug manufacturer. This implies that in critically ill patients, despite pathophysiological changes, the clearance value does not change significantly. There was no correlation between individual pharmacokinetic parameters and patient characteristics, and the estimated interindividual and interoccasion variability for clearance was low. This suggests that in critically ill patients a universal dose of tigecycline is sufficient to achieve homogeneous drug exposure, and that dose selection should be based on susceptibility of the pathogen causing the infection.

The pharmacokinetics of caspofungin was described in a population of critically ill patients with suspected invasive fungal infection, with the majority of patients requiring extracorporeal therapy. None of the patient characteristics was identified as predictor of individual pharmacokinetic parameter values. The clearance and volume of distribution of the central compartment showed systematic change over time, which was not explained by other covariates. This phenomenon was described by three separate values for the clearance and volume of distribution of the central compartment for each occasion of dose administration, with both parameters increasing on each subsequent occasion. The obtained results suggest the necessity to conduct further studies investigating the non-stationarity of caspofungin pharmacokinetics, as the estimated increase in the clearance value for three consecutive doses results in a clinically significant decrease in drug exposure.

Population models developed in this thesis extend the understanding of the pharmacokinetics of sufentanil, tigecycline and caspofungin. Simulations based on the developed models can aid decision-making process of dosage selection, which is an alternative to more risky empirical drug dosing.

LISTA PUBLIKACJI

Lista publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej

1. Borsuk A., Wołoszczuk-Gębicka B., Bartkowska-Śniatkowska A., Rosada-Kurasińska J., Bienert A., Wiczling P., *Flip-flop phenomenon in epidural sufentanil pharmacokinetics: a population study in children and infants*, *Journal of Clinical Pharmacology*, 2017, 57 (9), 1194-1206
2. Borsuk-De Moor A., Rypulak E., Potręć B., Piwowarczyk P., Borys M., Sysiak J., Onichimowski D., Raszewski G., Czuczwar M., Wiczling P. *Population pharmacokinetics of high-dose tigecycline in patients with sepsis or septic shock*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2018, 62 (4), e02273-17
3. Borsuk-De Moor A., Sysiak-Sławecka J., Rypulak E., Borys M., Piwowarczyk P., Raszewski G., Onichimowski D., Czuczwar M., *Nonstationary pharmacokinetics of caspofungin in ICU patients*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2020, 64 (9), e00345-20

Lista innych publikacji

1. Warzybok J., Bienert A., Borsuk-De Moor A., Płotek W., Kulińska K., Czerniak K., Billert H., Klupczyńska A., Matysiak J., Grześkowiak E., Wiczling P., *Population analysis to assess the influence of age and body weight on pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in New Zealand White rabbits*, Biopharmaceutics & Drug Disposition, 2020, 41 (7), 307-316
2. Bartosińska E., Jacyna J., Borsuk-De Moor A., Kaliszan M., Kondej K., Jankau, J., Renkielska A., Kruszewski W.J., Markuszewski M.J., Siluk D., *Determination of tocopherols and tocotrienols in human breast adipose tissue with the use of high performance liquid chromatography-fluorescence detection*, Biomedical Chromatography, 2018, 32 (12), e4361
3. Bartosińska E., Borsuk-De Moor A., Siluk D., Markuszewski M.J., Wiczling P., *Ionization of tocopherols and tocotrienols in atmospheric pressure chemical ionization*, Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2018, 32 (11), 919-927
4. Bartosińska E., Jacyna J., Borsuk-De Moor A., Kaliszan M., Kruszewski W.J., Jankowski Z., Siluk D., *HPLC-APCI-MS/MS method development and validation for determination of tocotrienols in human breast adipose tissue*, Talanta, 2018, 176, 108–115
5. Szerkus O., Struck-Lewicka W., Kordalewska M., Bartosińska E., Bujak R., Borsuk A., Bienert A., Bartkowska-Śniatkowska A., Warzybok J., Wiczling P., Nasal A., Kaliszan R., Markuszewski M., Siluk D., *HPLC-MS/MS method for dexmedetomidine quantification with Design of Experiments approach: application to pediatric pharmacokinetic study*, Bioanalysis, 2017, 9 (4), 395-406
6. Bartkowska-Śniatkowska A., Bienert A., Wiczling P., Rosada-Kurasińska J., Zielińska M., Warzybok J., Borsuk A., Tibboel D., Kaliszan R., Grześkowiak E., *Pharmacokinetics of sufentanil during long-term infusion in critically ill pediatric patients*, Journal of Clinical Pharmacology, 2016, 56 (1), 109-115
7. Bartkowska-Śniatkowska A., Wiczling P., Juzwa-Sobieraj M., Kałużna E., Świątek-Kościelna B., Bienert A., Borsuk A., Tezyk A., Rosada-Kurasińska J., Januszkiewicz-Lewandowska D., *The pharmacokinetics of midazolam and 1-OH-midazolam during oral premedication in paediatric patients*, Journal of Medical Science, 2016, 85 (2), 73-82
8. Borsuk A., Wiczling P., *Podjęcie populacyjne do modelowania farmakokinetyki leków*, w: Kropiwek K, Szala M., *Mikrobiologia oraz metody analityczne w nauce*, Lublin, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL, 2016, 142-166
9. Smuszkiewicz P., Wiczling P., Przybyłowski K., Borsuk A., Trojanowska I., Paterska M., Matysiak J., Kokot Z., Grześkowiak E., Bienert A., *The pharmacokinetics of propofol in ICU patients undergoing long-term sedation*, Biopharmaceutics & Drug Disposition, 2016, 37 (8), 456-466

10. Wiczling P., Bieda K., Przybyłowski K., Hartmann-Sobczyńska R., Borsuk A., Matysiak J., Kokot Z., Sobczyński P., Grześkowiak E., Bienert A., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol and fentanyl in patients undergoing abdominal aortic surgery : a study of pharmacodynamic drug-drug interactions*, *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 2016, 37 (5), 252-263
11. Wiczling P., Bartkowska-Śniatkowska A., Szerkus O., Siluk D., Rosada-Kurasińska J., Warzybok J., Borsuk A., Kaliszan R., Grześkowiak E., Bienert A., *The pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term infusion in critically ill pediatric patients. A Bayesian approach with informative priors*, *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 2016, 43 (3), 315-324
12. De Cock B., Borsuk A., Dejaegher B., Stiens J., Mangelings D., Vander Heyden Y., *Inter-instrumental method transfer of chiral capillary electrophoretic methods using robustness test information*, *Journal of Chromatography A*, 2014, 1353, 148-159

I. WSTĘP

Optymalizacja farmakoterapii polega na wyborze leku, a następnie dobraniu odpowiedniej dawki pozwalającej na uzyskanie maksymalnej skuteczności przy minimalizacji działań niepożądanych. Trudności w prowadzeniu terapii w praktyce klinicznej wynikają ze zmienności w odpowiedzi pacjentów na leczenie, które w skrajnych przypadkach może przejawiać się wystąpieniem efektów toksycznych czy wręcz przeciwnie – brakiem efektu terapeutycznego [1]. Różnice międzysobnicze w efekcie terapeutycznym zależą od zróżnicowania międzysobniczego w procesach farmakokinetycznych (zależności pomiędzy podaną dawką a stężeniem leku) i farmakodynamicznych (zależności pomiędzy stężeniem a efektem działania leku). Na procesy te może mieć wpływ wiele czynników, takich jak cechy osobnicze pacjenta (np. masa ciała, czynność nerek), choroby współistniejące (np. cukrzyca, otyłość), czynniki zewnętrzne (np. palenie papierosów, picie alkoholu) czy czynniki genetyczne (np. aktywność enzymów metabolizujących, gęstość receptorów). Identyfikacja czynników będących przyczyną zmienności farmakokinetyki (PK) i farmakodynamiki (PD) u pacjentów jest kluczowa dla opracowania schematów dawkowania zapewniających bezpieczeństwo i efektywność terapii dla całych populacji, podgrup czy indywidualnych pacjentów [2]. Narzędziem, które pozwala na opis zmienności procesów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych w dużych grupach pacjentów jest modelowanie populacyjne.

Podjęcie populacyjne do modelowania farmakokinetyki narodziło się w latach 70. XX wieku jako metoda analizy danych z badań obserwacyjnych prowadzonych podczas farmakoterapii pacjentów w praktyce klinicznej [3]. W roku 1972 Sheiner i wsp. zauważyli, że duża liczba działań niepożądanych występujących w terapii może wynikać nie z różnic we wrażliwości na leki, ale z ich nieodpowiedniego dawkowania [4]. Celem ich badań było opracowanie systemu, który pozwoliłby na precyzyjne dawkowanie leków na podstawie dostępnych danych klinicznych oraz weryfikację schematu dawkowania na podstawie oznaczeń stężeń leku we krwi. Zaproponowali zastosowanie nieliniowych modeli efektów mieszanych do zbiorczej analizy dostępnych danych farmakokinetycznych. Nie była to pierwsza metodologia stosowana do szacowania parametrów populacyjnych; wcześniej stosowane metody to m.in. zbiorcze modelowanie danych bez rozróżnienia na poszczególnych pacjentów czy metoda dwuetapowa polegająca na szacowaniu parametrów dla każdego pacjenta osobno i ich podsumowaniu przy użyciu prostych statystyk. Metody te obarczone były jednak błędem wynikającym z wrażliwości na wiele czynników, takich jak brakujące dane czy precyzja metody pomiarowej [5]. Przewagą podejścia zaproponowanego przez Sheinera i wsp. była możliwość szacowania parametrów w sytuacji, gdy dane od poszczególnych pacjentów są na tyle okrojone, że nie ma możliwości wyznaczenia parametrów dla każdego z pacjentów osobno [2]. Dane takiego typu charakterystyczne są dla badań prowadzonych w praktyce klinicznej, w odróżnieniu od kontrolowanych badań na niewielkich grupach zdrowych

ochotników, gdzie od każdego pacjenta pobieranych jest wiele próbek w regularnych odstępach czasu. Koncepcja Sheinera i wsp. rozwinęła się i przekształciła w program komputerowy o nazwie NONMEM, pochodzącej od angielskiej nazwy nieliniowego modelowania efektów mieszanych (ang. *NONlinear Mixed Effects Modeling*) [6]. Do dziś program NONMEM pozostaje złotym standardem w obliczeniach populacyjnych PK/PD, chociaż w ślad za nim pojawiły się też inne, takie jak Monolix [7] czy Phoenix NLME [8]. Podejście populacyjne do modelowania farmakokinetyki umożliwiło wykorzystanie danych z monitorowania stężeń terapeutycznych (ang. *Therapeutic Drug Monitoring*, TDM) do szacowania typowych parametrów PK oraz ich zmienności w populacji. Parametry te mogły być następnie wykorzystane do obliczania dawki początkowej oraz optymalizacji schematu dawkowania. Metody populacyjne stały się szeroko akceptowane, co zaowocowało opublikowaniem oficjalnych wytycznych dotyczących stosowania tych metod dla przemysłu farmaceutycznego przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) w 1999 r. i Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) w 2007 r. [9,10] Podejście populacyjne zostało następnie rozszerzone o modelowanie PD oraz jednoczesne modelowanie PK i PD. Termin modelowanie populacyjne jest w niniejszej pracy, jak i w literaturze, używany jako synonim nieliniowego modelowania efektów mieszanych, choć jest to pojęcie o dużo szerszym znaczeniu.

1. Model populacyjny

Modelowanie populacyjne PK/PD skupia się na zależności przyczynowo skutkowej: dawka – ekspozycja – efekt, w odniesieniu do różnych populacji pacjentów, definiowanych przy pomocy zmiennych demograficznych, klinicznych, biochemicznych, genetycznych, biologicznych, środowiskowych, etc. Chociaż podejście to skupia się na całej populacji, informacja o indywidualnym pacjencie nie zostaje pominięta – nadal jest on identyfikowalną jednostką w modelu, jednak dane przez niego wnoszone służą do realizacji nadrzędnego celu, jakim jest identyfikacja zależności na poziomie populacji. Istota modelowania populacyjnego tkwi bowiem w opisie i wyjaśnianiu źródeł zmienności procesów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych w badanej populacji [5].

Model populacyjny opisuje zarówno zależność występującą u każdego pacjenta (np. zależność stężenia leku we krwi od czasu po podaniu dawki), jak i różnice w tej zależności pomiędzy pacjentami. Dlatego też nieliniowy model efektów mieszanych składa się z dwóch elementów – modelu strukturalnego oraz modelu statystycznego. Wynikiem pomyślnie przeprowadzonego procesu modelowania populacyjnego jest opis typowej zależności w populacji, którą opisuje model strukturalny oraz wyjaśnienie różnic w tej zależności dla poszczególnych pacjentów, które opisywane są przez model statystyczny [11,12].

Ze względu na to, że niniejsza praca doktorska skupia się na zależnościach farmakokinetycznych, struktura modelu populacyjnego zostanie przedstawiona na przykładzie populacyjnego modelu farmakokinetycznego.

1.1. Model strukturalny

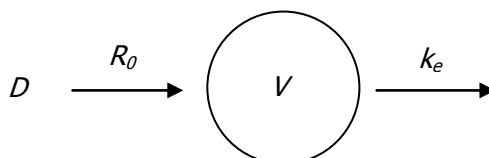
W klasycznej analizie farmakokinetycznej modelami strukturalnymi opisującymi zmiany stężenia leku w płynach ustrojowych są modele kompartmentowe. Oparte są one na równaniach bilansu masy leku w hipotetycznych przestrzeniach organizmu, zwanych kompartmentami. Przestrzenie te charakteryzują się tym, że w ich obrębie można założyć, że stężenie leku jest bezgradientowe, a więc niezależnie od miejsca stężenie leku będzie takie samo. Każdy z kompartmentów ma określoną objętość dystrybucji oraz początkową masę leku, a pomiędzy kompartmentami następuje wymiana masy z określoną szybkością [13].

Modele kompartmentowe (po jednorazowym podaniu dożylnym) opisywane są jako szereg wyrażeń wykładniczych, będących rozwiązaniem układu równań różniczkowych, opisujących bilans masy leku w każdym z kompartmentów:

$$C(t) = \sum_i^n A_i e^{-\alpha_i t} \quad (1)$$

gdzie C to stężenie leku w kompartmentcie, t oznacza czas po podaniu dawki, i oznacza każdy z kompartmentów, n to liczba kompartmentów, A_i i α_i są stałymi makro [13].

Najprostszym modelem kompartmentowym jest model 1-kompartmentowy po podaniu dożylnym, schematycznie przedstawiony na rysunku 1.



Rys. 1. Schemat modelu 1-kompartmentowego. D oznacza dawkę leku, R_0 to szybkość podawania leku, V to objętość dystrybucji kompartmentu, k_e to stała szybkości eliminacji leku.

Bilans masy leku w czasie dla modelu z Rys. 1 można opisać następującym równaniem różniczkowym:

$$V \frac{dC}{dt} = R_0 - k_e VC \quad \text{dla } t = 0, C = C_0 \quad (2)$$

gdzie V to objętość dystrybucji kompartmentu, R_0 to szybkość podania leku, k_e to stała szybkości eliminacji pierwszego rzędu, a C_0 jest warunkiem początkowym równania różniczkowego, czyli stężeniem leku przed rozpoczęciem podawania leku ze stałą szybkością.

Dla bolusa dożylnego ($R_0 = \delta(t)$, gdzie $\delta(t)$ jest deltą Diraca) rozwiązaniem powyższego równania jest wyrażenie:

$$C(t) = \frac{D}{V} e^{-k_e t} \quad (3)$$

gdzie D to dawka leku. Porównując z równaniem 1, można zauważyć że $A = D/V$, $a = k_e$, a $n = 1$.

Dla wielokrotnych pomiarów stężeń pochodzących z jednej przestrzeni organizmu (zwykle z osocza) zaobserwować można najczęściej jedną, dwie lub trzy wykładnicze fazy spadku stężenia, które opisać można odpowiednio modelem 1-, 2- lub 3-kompartmentowym. Fazy te wynikają z procesu dystrybucji leku do tkanek wymagającego dłuższego czasu do ustalenia się stanu równowagi. Odpowiednią liczbę kompartmentów dobiera się na podstawie wykresu zależności logarytmu stężenia od czasu, na którym każda z wyraźnie widocznych faz liniowych może być opisana osobnym kompartmentem. Zakrzywienia wykresu mogą również sugerować nieliniowość farmakokinytyki, wynikającą z procesów takich jak wysycalny metabolizm leku czy wiązanie leku z białkami [14–16].

Dla modelu kompartmentowego można zastosować alternatywną parametryzację, która zamiast stałych szybkości i objętości wykorzystuje klirensy eliminacji (CL) i międzykompartmentowy (Q) oraz objętości kompartmentów [14]. Oba typy parametryzacji są równoważne i zamienne, jednak zaletą wykorzystania klirensów i objętości jest możliwość fizjologicznej interpretacji oszacowanych parametrów oraz aprioryczna niezależność tych parametrów. W analizie farmakokinetycznej klirensy i objętości dystrybucji traktowane są jako parametry podstawowe, na bazie których obliczyć można dodatkowe parametry, takie jak stała szybkości eliminacji czy biologiczny okres półtrwania. Klirens eliminacji, definiowany jako stosunek szybkości eliminacji do stężenia leku (lub objętość krwi oczyszczana z leku w jednostce czasu), jest jednym z najważniejszych parametrów farmakokinetycznych, pozwalającym przewidzieć ekspozycję pacjenta na lek i dobrać odpowiednie dawkowanie, szczególnie jeżeli skuteczność terapii jest zależna od średnich stężeń leku bądź pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (ang. *area under the curve*, AUC) [16].

1.2. Model statystyczny

Aby opisać farmakokinytykę leku w całej badanej populacji niezbędne jest sformułowanie modelu statystycznego, który uwzględni różnice w profilach stężenie-czas spowodowane zmiennością międzypersonalną (zmienność parametrów pomiędzy pacjentami) oraz zmiennością rezydualną (zmienność, która pozostaje niewyjaśniona przez zmienne uwzględnione w modelu). Możliwe jest także uwzględnienie zmienności między okazjami, czyli zmienności parametrów w obrębie pacjenta pomiędzy dawkami leku [14,17]. W modelach efektów mieszanych do opisu wymienionych zmienności wykorzystywane są zmienne losowe.

Matematycznie nieliniowy model efektów mieszanych można zapisać jako:

$$y_{ij} = f(\varphi_i, x_{ij}) + \varepsilon_{ij} \quad \text{dla } j = 1, \dots, n_i \quad i = 1, \dots, m \quad (4)$$

gdzie y_{ij} to j -ta z n_i obserwacji stężenia leku dla i -tego pacjenta, φ_i jest nieznanym wektorem parametrów efektów stałych i losowych modelu dla i -tego pacjenta (np. klirens, objętość dystrybucji), x_{ij} to wektor zmiennych objaśniających dla j -tej obserwacji u i -tego pacjenta (punkty czasowe dla oznaczeń stężenia leku, dawka leku, kowarianty), f to nieliniowa funkcja wektora zmiennych objaśniających x_{ij} i wektora parametrów φ_i opisująca odpowiedź dla i -tego pacjenta, czyli model strukturalny (np. model kompartmentowy), ε_{ij} to błąd rezydualny, n_i to liczba pomiarów stężenia leku dla i -tego pacjenta, m to liczba pacjentów w próbie [18].

Powyższa notacja sugeruje, że model populacyjny jest w rzeczywistości zbiorem indywidualnych modeli o takich samych parametrach strukturalnych, różniących się jednak wartościami pomiędzy poszczególnymi pacjentami [17]. W statystyce tego typu modele nazywa się modelami hierarchicznymi (wielopoziomowymi) [11].

Wektor parametrów φ_i można potraktować w sposób bardziej ogólny, dodając indeksację dla j -tej obserwacji φ_{ij} . Tego typu uogólnienie pozwala na włączenie do modelu kowariant zmiennych w czasie. Wektor parametrów φ_{ij} definiowany jest jako:

$$\varphi_{ij} = A_{ij}\beta + B_{ij}b_i, b_i \sim N(0, \Psi) \quad (5)$$

gdzie β jest wektorem efektów stałych, b_i jest wektorem efektów losowych dla i -tego pacjenta z macierzą wariancji-kowariancji Ψ , A_{ij} to macierz modelu dla efektów stałych, B_{ij} to macierz modelu dla efektów losowych. Macierze A_{ij} i B_{ij} mogą zależeć od wartości kowariant dla j -tej obserwacji. Kowarianty w nieliniowym modelu efektów mieszanych są najczęściej uwzględniane w modelu poprzez macierze A_{ij} . Ponadto zakłada się, że efekty losowe b_i są niezależne od ε_{ij} [18–20].

Ze względu na to, że wartości obserwowane zawsze obarczone są błędem wynikającym m.in. z błędu metody pomiarowej czy niedopasowania modelu strukturalnego, w równaniu 4 pojawia się zmienna losowa ε_{ij} . Po przekształceniu równania 4 można zauważyć, że ε_{ij} jest różnicą między wartością obserwowaną a wartością przewidzianą przez model. Najczęściej zakłada się, że wartości błędu rezyduального ε_{ij} są niezależne, mają rozkład normalny ze średnią 0 i stałą wariancją σ^2 [13,14].

1.3. Model kowariancji

Kowarianty to zmienne towarzyszące charakterystyczne dla pacjenta, które mogą być predyktorami parametrów PK/PD. Uwzględnienie kowarianty w modelu pozwala na wyjaśnienie tej części zmienności międzyosobniczej, która związana jest z efektem danej kowarianty. W modelu populacyjnym efekt kowarianty jest modelowany jako efekt stały, ponieważ efekt ten jest przewidywalny, a jego kształt można opisać pewnym równaniem. Poznanie zależności między kowariantami a parametrami jest kluczowe dla optymalizacji dawkowania, ponieważ pozwala na dobór dawki na podstawie wartości kowarianty u

pacjenta, np. dawkowanie zależne od masy ciała dla leku, dla którego wykazano zależność ekspozycji od masy ciała. Najistotniejszymi kowariantami dla farmakokinetyki są masa ciała, funkcja nerek oraz dla populacji pediatrycznej – wiek.

Kowarianty można podzielić na wewnętrzne (masa ciała, wiek, funkcja nerek) i zewnętrzne (dawka, palenie papierosów, stosowane procedury medyczne). Innym sposobem podziału kowarianty jest podział na kowarianty zmienne w czasie, takie jak wartości parametrów biochemicznych czy saturacji oraz kowarianty stałe w czasie, jak płeć czy rasa. Najczęściej spotykaną klasyfikacją jest podział pod względem rodzaju zmiennej na kowarianty ciągłe (masa ciała, wiek, klirens kreatyniny) i kowarianty kategoryczne (płeć, rasa, genotyp), bowiem w zależności od rodzaju zmiennej do włączenia efektu kowarianty stosowane są odpowiednie modele kowariancji. Kowarianty ciągłe mogą być modelowane przy pomocy funkcji liniowej, wykładniczej czy potęgowej. Dla kowariant kategorycznych stosuje się podział populacji na subpopulacje o różnych wartościach parametrów [17]. Dla ułatwienia interpretacji parametrów oraz ich estymacji i ekstrapolacji przy modelowaniu kowariant ciągłych często stosowane jest centrowanie lub normalizacja wartości kowarianty. Centrowanie polega na przekształceniu wartości kowarianty na odchylenia od określonego punktu, zwykle od średniej czy mediany. Zabieg ten niesie ze sobą pewne niebezpieczeństwo uzyskania wartości ujemnych, stąd powinien być stosowany ostrożnie. Normalizacja pozwala uniknąć tego problemu, ponieważ polega na podzieleniu wartości kowarianty przez średnią czy medianę kowarianty lub pewną wartość referencyjną, np. 70 kg dla masy ciała [14].

Najważniejszym kryterium selekcji kowariant jest ich biologiczne powiązanie z danym parametrem. Związek ten powinien mieć sens biologiczny, a funkcja użyta do modelowania zależności powinna mieć możliwość ekstrapolacji poza wartości obserwowane. Oprócz istotności statystycznej efektu kowarianty należy również odpowiedzieć na pytanie czy efekt ten jest istotny z punktu widzenia klinicznego, np. różnica co najmniej 20% w wartości parametru dla skrajnych wartości kowarianty. Zastosowanie takiej selekcji pozwala uniknąć przeparametryzowania modelu przy niewielkim obniżeniu jego zdolności predykcyjnych [21].

W procesie budowania modelu poszukiwanie potencjalnych kowariant przeprowadzane jest najczęściej po zbudowaniu modelu efektów mieszanych niezawierającego żadnych kowariant. Dokonuje się tego poprzez ocenę wykresów zależności efektów losowych od zarejestrowanych zmiennych towarzyszących w imię zasady, że jeśli trend jest istotny, powinien być widoczny na wykresie. Krok ten powinien być poprzedzony analizą zmiennych towarzyszących w celu eliminacji zmiennych silnie skorelowanych. Systematyczne zależności pomiędzy zmiennymi losowymi a kowariantami widoczne na wykresach są kolejno testowane w modelu aż do momentu, gdy nie można zauważyć trendów w danych. Przy dużej liczbie kowariant uwzględnionych w modelu zalecana jest procedura regresji krokowej, aby w modelu uwzględnić tylko zmienne statystycznie istotne [14,20]. Metoda ta powinna być jednak stosowana ostrożnie, ponieważ wraz ze wzrostem liczby potencjalnych zmiennych

objaśniających rośnie ryzyko włączenia do modelu zmiennej, która wykazuje istotność statystyczną w sposób przypadkowy, a pominięcia zmiennej o rzeczywistym związku przyczynowo-skutkowym, która nie wykazuje istotności statystycznej [22]. Innym podejściem jest rozpoczęcie poszukiwań od zbudowania modelu uwzględniającego wszystkie potencjalne kowarianty, a następnie usuwanie ich nie tylko na podstawie istotności statystycznej, ale także istotności klinicznej [23].

1.4. Przykładowa parametryzacja w programie NONMEM

Program NONMEM, który wykorzystany został do obliczeń w niniejszej pracy doktorskiej, wykorzystuje do opisu elementów modelu populacyjnego pewną standardową nomenklaturę. Parametry efektów stałych zakodowane są jako θ w wektorze parametrów efektów stałych θ_n , gdzie n jest indeksem wskazującym na pozycję w wektorze. Parametry efektów stałych przyjmują tylko jedną konkretną stałą wartość, która jest ostatecznie szacowana w procesie minimalizacji funkcji celu. Parametry efektów losowych, opisujących odchylenia w wartościach parametrów stałych pomiędzy pacjentami, zakodowane są jako η w wektorze efektów losowych $\eta_{n,i}$, który ma unikalne wartości dla każdego i -tego pacjenta odpowiadające odchyleniu n -tego parametru efektów stałych od wartości typowej w populacji. Parametrem efektów losowych dla zmienności międzyosobniczej szacowanym w modelu jest wariancja rozkładu wartości $\eta_{n,i}$ oznaczana symbolem ω_n^2 . Wariancje poszczególnych $\eta_{n,i}$ zebrane są w macierzy wariancji-kowariancji Ω . Zmienność rezydualna modelowana jest przy pomocy zmiennej $\varepsilon_{i,j}$ przyjmującej unikalne wartości dla j -tego pomiaru u i -tego pacjenta, a parametrem szacowanym dla niej w modelu jest wariancja σ^2 będąca diagonalnym elementem macierzy Σ [24].

Stosując notację programu NONMEM, parametryzacja przykładowego modelu populacyjnego ze strukturalnym modelem jednokompartментowym opisanym przy pomocy klirensu i objętości dystrybucji wyglądać będzie następująco:

$$CL_i = \theta_1 \cdot \exp(\eta_{1,i}) \quad (6)$$

$$V_i = \theta_2 \cdot \exp(\eta_{2,i}) \quad (7)$$

gdzie CL_i i V_i to odpowiednio wartości klirensu i objętości dystrybucji dla i -tego pacjenta, θ_1 i θ_2 to odpowiednio typowe wartości klirensu i objętości dystrybucji w populacji, $\eta_{1,i}$ i $\eta_{2,i}$ to odchylenie od typowej wartości parametru u i -tego pacjenta odpowiednio dla klirensu i objętości dystrybucji (w skali logarytmicznej) [14].

Przy zastosowaniu zapisu jak w równaniach 6 i 7 rozkład wartości klirensu i objętości dystrybucji w populacji jest log-normalny, natomiast rozkład wartości $\eta_{1,i}$ i $\eta_{2,i}$ jest normalny. Zastosowanie rozkładu log-normalnego dla parametrów farmakokinetycznych nie pozwala im przyjąć wartości ujemnych, co jest uzasadnione z punktu widzenia fizjologii. Macierz wariancji-kowariancji dla tego modelu ma postać:

$$\Omega = \begin{bmatrix} \omega_1^2 & \\ \omega_{1,2} & \omega_2^2 \end{bmatrix} \quad (8)$$

gdzie ω_1^2 i ω_2^2 to wariancja odpowiednio dla klirensu i objętości dystrybucji, a $\omega_{1,2}$ to kowariancja klirensu i objętości dystrybucji.

W pierwszym etapie budowania modelu korelacja między parametrami jest ignorowana ($\omega_{1,2}=0$) i wówczas szacowana jest macierz diagonalna. Niekiedy jednak korelacja pomiędzy parametrami modelu występuje (np. wpływ niezmierzonej kowarianty na oba parametry). Należy ją wówczas uwzględnić w celu poprawy własności predykcyjnych modelu.

Rozszerzenie modelu bazowego o model kowariancji uwzględniający liniową zależność objętości dystrybucji od masy ciała z wykorzystaniem centrowania można zapisać modyfikując równanie 7 w następujący sposób:

$$V_i = (\theta_2 + \theta_3 \cdot (WT_i - medWT)) \cdot \exp(\eta_{2,i}) \quad (9)$$

gdzie θ_2 to objętość dystrybucji dla pacjenta o masie ciała równej medianie masy ciała w populacji, θ_3 jest współczynnikiem kierunkowym określającym zmianę w objętości dystrybucji przy zmianie masy ciała o jedną jednostkę, WT_i to masa ciała i -tego pacjenta, a $medWT$ to mediana masy ciała w populacji.

Zmienność rezydualna w farmakokinetycznych modelach populacyjnych jest najczęściej opisywana jako funkcja przewidywanych stężeń w postaci błędu proporcjonalnego lub wykładniczego. Rzadziej wykorzystywany jest model addytywny, który stosuje się częściej w połączeniu z modelem proporcjonalnym. Dla stężenia leku w osoczu C_p w czasie t u i -tego pacjenta model proporcjonalny dla błędu rezydualnego można zapisać następująco:

$$C_p(t)_i = \widehat{C_p(t)}_i + \widehat{C_p(t)}_i \cdot \varepsilon_{i,j} \quad (10)$$

gdzie $\widehat{C_p(t)}_i$ to wartość oczekiwana stężenia [24].

1.5. Metody estymacji parametrów

Najczęściej stosowaną metodą estymacji parametrów nieliniowych modeli efektów mieszanych jest metoda największej wiarygodności. Ponieważ efekty losowe b_i są nieznanne, estymacja w metodzie największej wiarygodności dla nieliniowych modeli efektów mieszanych oparta jest na rozkładzie brzegowym obserwacji y :

$$l(\beta, \Psi, \sigma|y) = \int p(y|b, \beta, \sigma)p(b|\Psi) db \quad (11)$$

W praktyce, dla uproszczenia obliczeń, szacowana jest ujemna wartość podwojonego logarytmu funkcji wiarygodności. Ponieważ funkcja logarymiczna jest funkcją monotoniczną, minimum dla tak przekształconej funkcji celu znajduje się w tym samym punkcie co maksimum oryginalnej funkcji wiarygodności. Wartość funkcji celu jest pojedynczą liczbą, która podsumowuje dopasowanie modelu dla danych wartości parametrów [14,20].

Rozkład brzegowy i funkcja wiarygodności zwykle nie mają rozwiązania analitycznego (oprócz specjalnych przypadków), ponieważ nieliniowy model efektów mieszanych może być nieliniowy w stosunku do efektów losowych. Powoduje to wiele problemów obliczeniowych. Głównym problemem jest obliczenie trudnej analitycznie całki w funkcji wiarygodności. Do jej przybliżenia stosowane są różne metody aproksymacyjne, takie jak estymacja Laplace'a czy rozwinięcie w szereg Taylora pierwszego rzędu wokół wartości oczekiwanej efektów losowych lub wokół empirycznych estymat bayesowskich efektów losowych. Często wykorzystywany jest też algorytm maksymalizacji wartości oczekiwanej oraz jego wersja z wykorzystaniem aproksymacji stochastycznej [14,20,25]. Popularność zyskuje też podejście bayesowskie oparte o metody Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa, które w odróżnieniu od pozostałych metod nie poszukuje estymat punktowych, ale całych rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów populacyjnych [26].

1.6. Diagnostyka modelu

Proces budowania modelu populacyjnego adekwatnie opisującego dane oparty jest na wielokrotnym testowaniu i ocenie jakości dopasowania modeli. Ewaluacja modelu populacyjnego opiera się zarówno na diagnostykach numerycznych, jak i w dużej części na wykresach diagnostycznych.

Do porównania modeli z wykorzystaniem wartości liczbowych wykorzystywana jest wartość funkcji celu, minimalizowana w procesie estymacji parametrów. Weryfikacja hipotez dotyczących jakości dopasowania dwóch modeli zagnieżdżonych może być przeprowadzona z wykorzystaniem testu ilorazu wiarygodności (ang. *likelihood ratio test*, LRT). Porównania dokonuje się pomiędzy modelem mniej złożonym o mniejszej liczbie parametrów (model zagnieżdżony) w stosunku do modelu bardziej złożonego o większej liczbie parametrów (model referencyjny):

$$LRT = -2\log \frac{L_1}{L_2} = 2(\log L_1 - \log L_2) \quad (12)$$

gdzie L_1 jest maksymalizowaną wartością funkcji wiarygodności dla modelu mniej złożonego, L_2 jest maksymalizowaną wartością funkcji wiarygodności dla modelu bardziej złożonego. Dla hipotezy zerowej o braku konieczności rozszerzania modelu niższego do modelu wyższego, statystyka ma asymptotycznie rozkład χ^2 z liczbą stopni swobody równą różnicy w liczbie parametrów pomiędzy testowanymi modelami [27]. Inne metody selekcji modelu to test Walda czy kryteria informacyjne Akaike oraz Bayesa [14].

Ważną informacją dotyczącą jakości dopasowania modelu jest precyzja oszacowania parametrów modelu. Parametry oszacowane z dużą niepewnością mogą świadczyć o przeparametryzowaniu modelu, jednak akceptowalny poziom niepewności zależy od rozmiaru bazy danych, dla której model jest budowany. Zwykle akceptowalne wartości współczynnika zmienności to < 30% dla efektów stałych i < 50% dla efektów losowych,

które są zwykle trudniejsze do precyzyjnego oszacowania. Szczególnie istotne jest monitorowanie precyzji parametrów opisujących wpływ kowariant, gdyż może okazać się, że przedział ufności dla efektu kowarianty zawiera wartość 0, co stawia pod znakiem zapytania wiarygodność oszacowanego efektu [14,28].

Standardowo niepewność oszacowania parametrów podawana przez oprogramowanie wykorzystuje asymptotyczne błędy standardowe dla estymat parametrów [29]. Niekiedy jednak wartości te nie są wiarygodne ze względu na zbyt małą liczebność próby. Alternatywnym sposobem może być oszacowanie precyzji przy pomocy metod bootstrapowych. Bootstrap polega na wielokrotnym losowaniu ze zwracaniem obserwacji dla indywidualnych pacjentów z oryginalnej bazy danych i tworzeniu w ten sposób nowego zestawu danych o liczebności pacjentów jak w danych wyjściowych. Następnie dla nowych danych szacowane są parametry z wykorzystaniem testowanego modelu. Proces ten powtarzany jest wielokrotnie (zwykle minimum 1000 powtórzeń), a następnie dokonywane jest podsumowanie parametrów ze wszystkich estymacji. Bootstrapowe przedziały ufności dla każdego parametru konstruuje się na podstawie percentyli z wartości oszacowanych we wszystkich powtórzeniach, np. 90% przedział ufności otrzymuje się biorąc 5. i 95. percentyl z oszacowanych wartości parametrów. Próby bootstrapowe mogą być wykorzystane także do generowania przedziałów ufności dla symulacji, dzięki czemu zamiast pojedynczej krzywej zależności stężenia od czasu można otrzymać rodzinę krzywych reprezentującą prawdopodobny zakres stężeń [14].

Podstawowymi wykresami diagnostycznymi dla populacyjnego modelu farmakokinetycznego są wykresy uwzględniające stężenia obserwowane w zestawieniu ze stężeniami przewidzianymi przez model na poziomie populacyjnym i indywidualnym. Dla idealnie dopasowanego modelu wartości obserwowane pokrywałyby się z wartościami przewidywanymi, tworząc na wykresie linię $y = x$. Dla rzeczywistych modeli punkty powinny skupiać się wokół linii tożsamości ze zbliżoną gęstością po obu jej stronach. Ponieważ uwzględnienie zmienności międzyosobniczej w modelu wyjaśnia dużą część zmienności w stężeniach, wykres stężeń przewidzianych dla indywidualnych pacjentów powinien prezentować dużo lepsze dopasowanie niż model opierający się na wartościach przewidzianych dla typowego pacjenta [14,28].

Przydatnym narzędziem oceny dopasowania modelu są wykresy przedstawiające stężenia obserwowane i przewidywane w czasie dla indywidualnych pacjentów, jednak uzasadnione są one tylko przy niewielkiej liczebności próby; przy większych populacjach można przedstawić je dla losowo wybranych pacjentów [14].

Wizualna ocena jakości dopasowania modelu opiera się w znacznej części na wartościach rezyduałów, czyli różnicach między wartością obserwowaną a przewidzianą przez model. Do oceny jakości dopasowania modelu wykorzystuje się rezyduały ważone, dla których

odchylenie standardowe równe jest 1. Metody ważenia dla nieliniowych modeli efektów mieszanych są skomplikowane i zależą od metody estymacji [14]. Podstawowe wykresy diagnostyczne oparte o wartości rezydualów to ich zestawienie z wartościami stężeń przewidywanymi przez model oraz z czasem po podaniu dawki. Dla tych wykresów linią odniesienia jest $y = 0$, wokół której punkty powinny rozkładać się losowo; systematyczny trend widoczny na wykresie może wskazywać na niedopasowanie modelu [12,14].

Badanie rozkładu efektów losowych można przeprowadzić przy pomocy histogramu lub wykresu kwantyl – kwantyl, natomiast do wykrywania korelacji pomiędzy efektami losowymi w modelu wykorzystywana jest macierz wykresów rozrzutu, zestawiająca ze sobą każdą parę zmiennych η [9,12].

W poszukiwaniu zależności pomiędzy parametrami a kowariantami wykorzystuje się wykresy zależności wartości η od zmiennych towarzyszących. Są to wykresy szczególnie przydatne w sytuacji, gdy zmiennych towarzyszących jest bardzo dużo, wówczas ocena wizualna ma charakter szybkiego skryningu potencjalnych efektów [30]. Po uwzględnieniu kowariant w modelu, na wykresach tych nie powinno być widocznych systematycznych trendów.

Wykresy diagnostyczne oparte na indywidualnych parametrach wymagają szczególnej uwagi ze względu na proces „zbiegania się” rozkładu zmiennych η do zera (ang. *η -shrinkage*) dla modeli budowanych na podstawie danych ubogich na poziomie indywidualnych pacjentów. Wówczas indywidualne wartości parametrów są bardzo zbliżone do typowej wartości w populacji. Wartość „shrinkage” (sh_η) oblicza się według wzoru:

$$sh_\eta = \left(1 - \frac{var(\eta)}{\omega^2}\right) \cdot 100\% \quad (13)$$

gdzie $var(\eta)$ to wariancja obliczona z indywidualnych wartości η , a ω^2 to wariancja szacowana jako parametr modelu.

Wartość sh_η równa 0% świadczy o tym, że indywidualne wartości parametrów są szacowane precyzyjnie na podstawie indywidualnych danych (wartości parametrów nie są „ściągane” do wartości typowych w populacji). Wówczas wykresy diagnostyczne oparte na wartościach η są przydatnym narzędziem ewaluacji modelu. Dla wartości sh_η powyżej 20-30% wykresy zawierające wartości η przestają być informatywne, gdyż mogą zaburzać kształt korelacji, ukrywać zależności istniejące w danych czy sugerować zależności nieistniejące. Wartość sh_η równa 100% oznacza brak informacji w danych na temat indywidualnych parametrów [30].

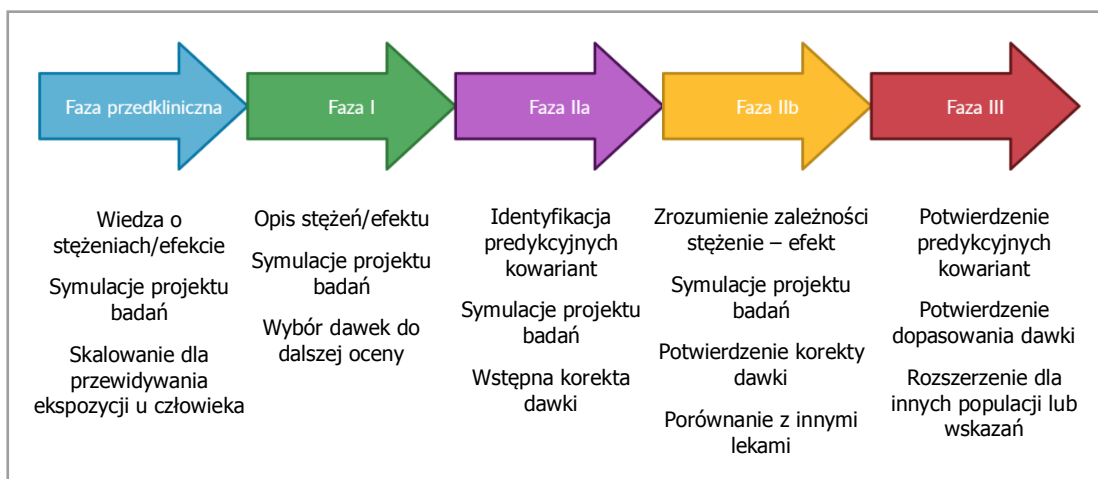
Istotnym elementem diagnostycznym modelu jest ocena jego własności predykcyjnych, oparta o symulacje na podstawie testowanego modelu. Narzędziem do ewaluacji tej zdolności może być wizualna ocena własności predykcyjnych (ang. *visual predictive check*, VPC). Polega ona na wielokrotnej symulacji nowych zestawów danych, a następnie konstrukcji przedziałów predykcji dla symulowanych stężeń w czasie. Przedziały te

nanoszone są na wykres zależności stężenia od czasu wraz z wartościami obserwowanymi, co pozwala na wizualną ocenę zgodności wartości symulowanych z obserwowanymi [14].

2. Zastosowanie modelowania populacyjnego

Modelowanie populacyjne może służyć do optymalizacji dawkowania dla indywidualnego pacjenta na podstawie pojedynczych oznaczeń stężeń leku, które można uzyskać w praktyce klinicznej. Informacje z modelu populacyjnego o typowych wartościach parametrów w populacji oraz ich wariancji w połączeniu z dostępnymi obserwacjami wykorzystuje się z użyciem technik bayesowskich do oszacowania najbardziej prawdopodobnych parametrów farmakokinetycznych dla danego pacjenta. Na podstawie tak oszacowanych indywidualnych parametrów można ocenić, czy potrzebna jest korekta dawkowania, a także przewidzieć stężenia przy zastosowaniu innego dawkowania. Jest to rozwinięcie klasycznego podejścia do monitorowania stężeń leku, które ogranicza się do odpowiedzi na pytanie czy oznaczone stężenie leku u pacjenta znajduje się w zakresie stężeń terapeutycznych [31].

Chociaż metody populacyjne zostały stworzone z myślą o analizie danych uzyskanych podczas praktyki klinicznej na potrzeby indywidualizacji dawkowania, najszersze zastosowanie znajdują obecnie w procesie opracowywania nowych leków [32]. Metody populacyjne okazały się szczególnie przydatne do analizy obszernych, lecz ubogich na poziomie indywidualnego pacjenta danych z III fazy badań klinicznych. Zanim zaczęto wykorzystywać na tym etapie modele populacyjne, jedynymi dostępnymi metodami analizy były proste statystyki podsumowujące dane [12]. Modele populacyjne umożliwiają połączenie danych z fazy I, II i III badań klinicznych, co pozwala na wykorzystanie informacji o szerokim zakresie dawek testowanych w fazie I razem z bogactwem zmiennych towarzyszących z fazy II i III w celu głębszego zrozumienia własności leku [31]. Obecnie modelowanie populacyjne wykorzystywane jest na każdym etapie badań nad lekiem (Rys. 2). FDA w najnowszych wytycznych dla przemysłu farmaceutycznego zaleca zastosowanie modelowania populacyjnego przy wyborze schematów dawkowania testowanych w badaniach klinicznych, doborze wielkości próby oraz schematu pobierania próbek dla wiarygodnej oceny efektu kowariancji, wspomaganie badań nad zależnością ekspozycja – efekt oraz projektowaniu badań pediatrycznych. Populacyjne modele farmakokinetyczne są źródłem wielu informacji dotyczących dawkowania leku, które znajdują się w ulotce, takich jak dawkowanie dla specjalnych grup pacjentów czy interakcje lekowe [29].



Rys. 2. Zastosowanie modelowania populacyjnego na poszczególnych etapach badań nad lekiem [5].

Szczególną rolę w szerokim zastosowaniu modelowania populacyjnego odgrywa możliwość różnorodnych symulacji na podstawie opracowanego modelu. Hierarchiczny charakter modelu populacyjnego pozwala na symulacje na wielu poziomach, takich jak symulacja dla typowego pacjenta w populacji, rozszerzenie tej symulacji o niepewność oszacowania parametrów czy symulacja z uwzględnieniem zmienności międzypersonicznej [29]. Symulacje mogą obejmować generowanie nowych danych leżących w zakresie eksperymentalnych danych, na podstawie których zbudowano model (interpolacja) lub danych wykraczających poza ten zakres (ekstrapolacja), o ile w symulowanym obszarze spełnione są założenia modelu [5]. Symulacje dotyczyć mogą zarówno prostych problemów, takich jak przewidywanie ekspozycji na lek po podaniu wybranej dawki, jak i zagadnień bardziej kompleksowych, jak symulacje badań klinicznych.

Budowanie modeli, ich wykorzystanie do symulacji, a następnie eksperymentalne testowanie predykcji stanowią element zaproponowanej przez Lewisa Sheinera strategii „*Learn and confirm*”, która zmieniła proces badań nad lekiem z empirycznej metody prób i błędów o dużym odsetku niepowodzeń w cykl zdobywania i potwierdzania wiedzy z wykorzystaniem zaawansowanych metod obliczeniowych [33–35].

3. Specjalne populacje pacjentów

Jedna uniwersalna dawka dla każdego pacjenta to strategia dawkowania najbardziej pożądana zarówno przez sponsorów badań klinicznych, jak i przez lekarzy i pacjentów ze względu na wygodę w prowadzeniu terapii. Często jednak różnice międzypersoniczne w farmakokinetyce leku są na tyle duże, że rozwiązanie to przestaje być optymalne. Sytuacja ta dotyczyć może nie tylko nowo rejestrowanych leków, ale także leków długo obecnych na rynku. Powiązanie cech opisujących pacjenta z parametrami farmakokinetycznymi i wykorzystanie tej informacji nawet w uproszczonej formie, np. poprzez stratyfikację dawki, pozwala na uzyskanie odpowiedniej ekspozycji na lek [3].

Pacjenci, dla których dobór odpowiedniej dawki jest najbardziej istotny to jednocześnie pacjenci, od których najtrudniej uzyskać odpowiednie dane. Przykładem takich populacji są dzieci, osoby starsze czy krytycznie chore, u których najbardziej prawdopodobne są odchylenia w farmakokinetyce leków w porównaniu do zdrowych dorosłych ochotników, dla których wyznaczana jest farmakokinetyka leku w badaniach klinicznych. W dalszej części omówione zostaną dwie populacje, dla których zbudowane zostały modele populacyjne w niniejszej pracy doktorskiej. Dla specjalnych grup pacjentów tradycyjne uproszczone podejście, jakim jest monitorowanie stężenia terapeutycznego, nie przyniesie zamierzonych korzyści, gdyż oparte jest na wielu założeniach co do modelu farmakokinetycznego, czasu pobrania próbki, schematu dawkowania etc. Zastosowanie modelowania populacyjnego pozwala na dużo większą elastyczność w rozwiązywaniu problemów klinicznych i wykorzystanie danych, które nie spełniają założeń TDM [31].

3.1. Populacja pediatryczna

Trudności w doborze optymalnej dawki w populacji pediatrycznej wynikają z faktu, że dzieci nie są po prostu małymi dorosłymi [36]. Od urodzenia do 18. roku życia w organizmie zachodzą aktywnie procesy wzrostu i dojrzewania, które wyraźnie wpływają na farmakokinetykę i do pewnego stopnia na farmakodynamikę leków [37,38]. Na populację pediatryczną składa się kilka subpopulacji podzielonych pod względem wieku, takich jak m.in. noworodki oraz wcześniaki, niemowlęta, dzieci do 12 roku życia czy młodzież w okresie dojrzewania. Szczególnie szybko procesy wzrostu i dojrzewania przebiegają w pierwszych 2 latach życia. Urodzeniowa masa ciała zwykle podwaja się około 6. miesiąca życia, a potraja około 1. roku życia. Powierzchnia ciała podwaja się w ciągu pierwszego roku życia, zmieniają się też proporcje pomiędzy zawartością wody, tkanki tłuszczowej i białek. Najważniejsze narządy organizmu nie tylko zwiększają swoje rozmiary, ale także dojrzewają do pełnienia swoich funkcji. Niektóre procesy chorobowe mają inną etiologię i przebiegają w inny sposób u dzieci w porównaniu do osób dorosłych [37]. Ponieważ zmiany w masie ciała u dzieci często nie odzwierciedlają zmian w PK i PD, obliczanie dawki dla dzieci na podstawie dawkowania dla osób dorosłych przy pomocy liniowej ekstrapolacji na podstawie masy ciała może zakończyć się niepowodzeniem terapii. Ponieważ obecnie większość leków stosowanych w pediatrii nie posiada rejestracji do stosowania w tej populacji, a dawkowanie jest często dobierane empirycznie, badania nad PK i PD leków prowadzone w populacji pediatrycznej są niezmiernie istotne dla poprawy bezpieczeństwa terapii [39].

Różnice w farmakokinetyce leków pomiędzy dorosłymi a dziećmi są związane z dwoma najważniejszymi procesami zachodzącymi w populacji pediatrycznej – wzrostem organizmu oraz jego dojrzewaniem. Procesy te mogą być opisane przy pomocy cech demograficznych, takich jak masa ciała i wiek [38].

Rozmiar ciała to wielkość, którą można obliczyć na podstawie masy ciała i wzrostu. Istnieje kilka modeli przewidujących cechy biologiczne na podstawie rozmiaru ciała. Jednym z nich jest model allometryczny w postaci:

$$Y = a \cdot WT^b \quad (14)$$

gdzie Y to przewidywana zmienna biologiczna, WT to masa ciała, a i b to empirycznie wyznaczone stałe. Allometria bada zależności morfologii i funkcji organizmu od rozmiaru ciała [40]. Wykładniki allometryczne mogą być wyznaczone w sposób eksperymentalny. Dla różnych gatunków zwierząt wykładnik dla zależności podstawowej przemiany energii od masy ciała to $\frac{3}{4}$ [41]. Zależność ta może być wykorzystana do skalowania procesu metabolicznego, jakim jest klirens:

$$CL_i = CL_{std} \cdot \left(\frac{WT_i}{WT_{std}} \right)^{3/4} \quad (15)$$

gdzie CL_i to klirens dla indywidualnego pacjenta o masie ciała WT_i , a CL_{std} to klirens dla pacjenta o wybranej standardowej masie ciała WT_{std} .

Dla fizjologicznych objętości organizmu, takich jak objętość dystrybucji, wykładnikiem modelu allometrycznego jest 1:

$$V_i = V_{std} \cdot \left(\frac{WT_i}{WT_{std}} \right)^1 \quad (16)$$

Skalowanie allometryczne jest zwykle wystarczające do przewidywania klirensu w przypadku, gdy procesy enzymatyczne są dojrzałe. W momencie narodzin enzymy metabolizujące większość leków są jeszcze w pełni niedojrzałe, stąd konieczność uwzględnienia procesu maturacji szlaków metabolicznych i funkcji nerek do szacowania wartości klirensu. Dojrzewanie jest zwykle opisywane przy pomocy wieku. Biologiczny wiek organizmu jest najlepiej odzwierciedlony przez wiek pozapłodnieniowy (ang. *postmenstrual age*, PMA), gdyż to właśnie w momencie zapłodnienia organizm zaczyna dojrzewać. Modele opisujące maturację klirensu są budowane empirycznie, ponieważ nie istnieje uniwersalna teoria, na podstawie której można przewidzieć klirens na podstawie wieku [38].

Do opisu maturacji w wąskim przedziale wiekowym może być wykorzystany model liniowy, który nie pozwala jednak na ekstrapolację poza badany przedział. Model wykładniczy uwzględnia stopniowe dojrzewanie klirensu dla najmłodszych dzieci, jednak prowadzi do nierealistycznych przewidywań klirensu u osób dorosłych. Sigmoidalny model E_{max} uwzględnia stopniowe dojrzewanie klirensu we wczesnym okresie życia oraz osiągnięcie docelowej wartości „dorosłego” klirensu w późniejszym etapie. Wartość sigmoidalnej funkcji maturacyjnej dla i -tego pacjenta wyrażona jest wzorem:

$$MF_i = \frac{PMA_i^{Hill}}{T50^{Hill} + PMA_i^{Hill}} \quad (17)$$

gdzie MF_i to ułamek klirensu dojrzałego, PMA_i to wiek pozapłodnieniowy, $T50$ to wiek, dla którego klirens osiąga 50% wartości klirensu dojrzałego, a $Hill$ to współczynnik Hilla opisujący nachylenie profilu maturacji [40].

Przy dostępności szczegółowych danych o fizjologii, do opisu skomplikowanych procesów maturacji organów, składu ciała, szlaków metabolicznych wykorzystywane mogą być bardziej mechanistyczne modele fizjologiczne (ang. *physiologically-based pharmacokinetic model*, PBPK) [40].

3.2. Krytycznie chorzy

Pacjenci krytycznie chorzy są heterogenną populacją, u której procesy chorobowe powodują stan zagrożenia życia. Zmiany patofizjologiczne zachodzące u pacjentów krytycznie chorych są na tyle zaawansowane, że mogą zmieniać farmakokinetykę i farmakodynamikę leków w porównaniu do zdrowych ochotników czy innych grup hospitalizowanych pacjentów [42]. Omówione zostaną zmiany w fizjologii pacjentów krytycznie chorych, które wpływają na poszczególne procesy składające się na farmakokinetykę leku.

Absorpcja w przypadku krytycznej choroby może być zaburzona przez ograniczoną perfuzję w potencjalnych miejscach podania pozanaczyniowego. Wstrząs powoduje zmniejszony przepływ krwi w przewodzie pokarmowym, osłabia jego motorykę, przez co opróżnianie żołądka jest opóźnione, a absorpcja ograniczona. Wzrost pH żołądka spowodowany profilaktycznym stosowaniem agonistów receptora H_2 i inhibitorów pompy protonowej zaburza wchłanianie leków będących słabymi zasadami. Wstrząs lub użycie wazopresorów ograniczają krążenie obwodowe, przez co absorpcja dla podania podskórnego i domięśniowego będzie obniżona [42]. Ze względu na możliwe zaburzenia absorpcji leki w intensywnej terapii podawane są głównie dożylnie.

Objętość dystrybucji u osób krytycznie chorych może być zaburzona przez kilka mechanizmów. Zwiększona całkowita woda organizmu oraz objętość płynu zewnątrzkomórkowego powodują wzrost objętości dystrybucji dla leków hydrofilowych, a więc obniżone stężenie maksymalne i przedłużony biologiczny okres półtrwania. Obniżony poziom albuminy w osoczu oraz zwiększony poziom α_1 -kwaśnej glikoproteiny powoduje wzrost frakcji wolnej leków silnie związanych z albuminą i spadek frakcji wolnej dla leków silnie związanych z α_1 -kwaśną glikoproteiną. Powszechne u pacjentów krytycznie chorych zmiany w pH osocza mogą zmieniać objętość dystrybucji w zależności od pK_a leku. Wstrząs septyczny może upośledzać penetrację antybiotyków hydrofilowych do tkanek obwodowych, takich jak mięśnie szkieletowe czy tkanka tłuszczowa. Zaburzenia przepuszczalności bariery krew-mózg mogą skutkować wzrostem akumulacji leku w centralnym układzie nerwowym [43].

Ponieważ metabolizm leków zachodzi głównie w wątrobie, procesy wpływające na przepływ krwi przez wątrobę oraz aktywność enzymów wątrobowych będą odpowiadały za zmiany w zdolnościach metabolicznych. Klirens wątrobowy opisywany jest jako iloczyn szybkości przepływu krwi przez wątrobę i współczynnika ekstrakcji wątrobowej (*ER*). Współczynnik ekstrakcji wątrobowej zależny jest od frakcji wolnej leku, klirensu wewnętrznego wątroby opisującego maksymalną zdolność wątroby do metabolizowania leku oraz przepływu krwi przez wątrobę. Leki klasyfikowane są na podstawie *ER* jako leki o wysokiej (> 0.7), średniej (0.3 – 0.7) i niskiej (< 0.3) ekstrakcji wątrobowej.

We wstrząsie dochodzi do zmniejszenia przepływu krwi przez wątrobę, co zmniejsza klirens wątrobowy leków o wysokim *ER*. Dla leków o niskim *ER* klirens wątrobowy jest zaburzony, gdy zmienia się wiązanie leku z białkami oraz aktywność enzymów wątrobowych. Szczególnie częste u chorych krytycznie pacjentów są interakcje lekowe wpływające na aktywność cytochromu P450. Podanie dwóch leków metabolizowanych przez ten sam izoenzym CYP450 może spowodować inhibicję kompetycyjną i zwiększone stężenie obu leków w organizmie. Ogólnoustrojowy proces zapalny wywołany np. sepsą z obecnością bakterii gram-ujemnych oraz rozległe zabiegi operacyjne mają również wpływ na zmniejszenie aktywności enzymatycznej wątroby [43].

Proces wydalania leków z organizmu może zostać zaburzony poprzez zaburzenia pracy nerek u pacjentów krytycznie chorych, które obejmują procesy takie jak zmniejszona filtracja kłębuszkowa, zmiany w pH moczu czy zmieniona aktywność transporterów leków. Sepsa, rozległe oparzenia czy użycie leków inotropowych zwiększają klirens nerkowy. Uszkodzenie nerek, a co za tym idzie częściowe lub całkowite zahamowanie ich funkcji, będzie powodować kumulowanie leków w organizmie. Sytuacja ta może wymagać zastosowania terapii nerkozastępczej, której charakterystyka może również zmieniać proces eliminacji leku [42,43].

4. Modelowanie populacyjne w anestezjologii i intensywnej terapii

Anestezjologia to specjalność lekarska zajmująca się znieczuleniem, leczeniem bólu oraz intensywną terapią. Podczas wykonywania swojej praktyki anestezjolog nieprzerwanie podejmuje decyzje, które mają na celu ochronę, regulację i utrzymanie krytycznych funkcji życiowych. Decyzje te wymagają rozległej wiedzy o funkcjonowaniu organizmu, zmianach zachodzących w stanach zagrożenia życia, możliwych formach terapii, charakterystyce leków, jak i obszernych informacji na temat charakterystyki i stanu pacjenta. Modele populacyjne są ważnym elementem wspomagającym proces podejmowania decyzji jako źródło wiedzy o farmakokinetyce i farmakodynamice leków stosowanych w anestezjologii.

Dla większości specjalności medycznych farmakoterapia opiera się na przewlekłym stosowaniu leków, które prowadzi do osiągnięcia u pacjenta stanu stacjonarnego. Czas trwania takiej terapii liczony jest w dniach, tygodniach, miesiącach czy latach. Większość

leków stosowanych w anestezji podawanych jest w celu osiągnięcia natychmiastowego efektu, a czas działania musi być znany z dokładnością do kilku minut tak, aby zapewnić bezpieczny przebieg zabiegu operacyjnego. Anestezjolog dobiera rodzaj leku, dawkę i sposób podania na podstawie charakterystyki pacjenta, a następnie dopasowuje dawkowanie na podstawie różnicy pomiędzy obserwowanym a oczekiwanym efektem oraz w kontekście przeprowadzanej operacji i charakterystyki pacjenta. Z tego względu wiedza anestezjologa o leku musi obejmować zależności między dawką a stężeniem leku, dynamikę leku w biofazie, efekty działania leku oraz źródła zmienności w odpowiedzi na lek [44].

Ponieważ skuteczna anestezja wymaga precyzji dawkowania dla osiągnięcia pożądanego efektu pojawiającego się i ustępującego w określonym czasie, ważną rolę w tej dziedzinie odgrywają modele opisujące jednocześnie farmakokinetykę i farmakodynamikę leku. Dla leków anestetycznych często wykorzystywane są modele opisujące opóźniony efekt działania leku, który wynika z dyfuzji leku z osocza do komórek, interakcji z receptorem i przetwarzania sygnałów w komórce. Powoduje to możliwość wystąpienia takiego samego efektu przy różnych wartościach stężenia w zależności od tego, czy mamy do czynienia z pojawianiem się czy z ustępowaniem efektu. Modele opisujące to zjawisko to np. modele wykorzystujące kompartment efektorowy (dystrybucję do biofazy), modele odpowiedzi pośredniej czy modele wiązania z receptorem. W anestezji powszechnie wykorzystywane jest zjawisko interakcji pomiędzy lekami dla otrzymania pożądanego efektu, stąd zastosowanie modeli opisujących efekt po zastosowaniu kombinacji leków [44,45].

Modele PK/PD mają w anestezjologii bezpośrednie zastosowanie w systemach infuzji kontrolowanej stężeniem docelowym (ang. *target controlled infusion*, TCI). W systemie TCI komputer oblicza dawkę wymaganą do osiągnięcia predefiniowanego stężenia w osoczu lub kompartmente efektorowym oraz utrzymania tego stężenia tak długo, jak to potrzebne. Informacja o dawce jest następnie przekazywana do pompy infuzyjnej, która dostarcza obliczoną dawkę w postaci bolusa lub infuzji. Dobór dawki jest dokonywany po wprowadzeniu do systemu zmiennych opisujących pacjenta, które wymagane są przez model kowariancji w modelu populacyjnym. System TCI może być też wykorzystany podczas sedacji pacjentów, gdzie stężenie leku powinno utrzymywać się w zakresie powodującym zniesienie bólu, ale nie skutkującym utratą przytomności [44,46].

Intensywna terapia zajmuje się pacjentami krytycznie chorymi, w stanie zagrożenia życia. Pacjenci z oddziałów intensywnej terapii wymagają leczenia z wykorzystaniem szerokiej gamy leków, takich jak leki uspokajające, przeciwbólowe, zwiotczające czy leki przeciwdrobnoustrojowe. Niestabilny stan pacjenta krytycznie chorego może powodować zmiany w PK i PD wraz ze zmieniającym się stopniem zaawansowania jego choroby, stąd dawkowanie leku musi być na bieżąco weryfikowane i dostosowywane do aktualnego stanu pacjenta. Dodatkowo intensywna terapia opiera się o stosowanie wielu leków jednocześnie, co zwiększa szanse na interakcje lekowe [42,47].

Grupą leków stosowanych w intensywnej terapii, dla której modele populacyjne są szczególnie cennym źródłem informacji, są leki przeciwdrobnoustrojowe. Pacjenci krytycznie chorzy są populacją szczególnie narażoną na infekcje ze względu na ciężkie stany chorobowe, takie jak urazy wielonarządowe czy ostre uszkodzenie nerek, które predysponują do wystąpienia infekcji. Częstą przyczyną hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii jest infekcja *per se*, powikłana ogólnoustrojowym procesem zapalnym (sepsa). Sukces prowadzonej terapii zależy od szybkiego włączenia odpowiedniego leczenia przeciwdrobnoustrojowego [48]. Efekty terapii przeciwdrobnoustrojowej dla ciężkich infekcji u krytycznie chorych są obecnie niezadowalające, a śmiertelność pacjentów zainfekowanych jest dwukrotnie wyższa niż pacjentów bez infekcji [49]. Na całym świecie narasta też problem lekooporności drobnoustrojów, która spowodowana jest między innymi niekontrolowanym stosowaniem leków przeciwdrobnoustrojowych oraz nieprawidłowym ich dawkowaniem. Problem lekooporności drobnoustrojów stanowi zagrożenie życia pacjentów, gdyż nowych leków pojawia się niewiele, proces rejestracji jest długotrwały, a drobnoustroje nabywają oporności niewspółmiernie szybko.

Jednym z elementów poprawy wyników leczenia infekcji u pacjentów krytycznie chorych oraz walki z rosnącą lekoopornością mikroorganizmów jest optymalizacja dawkowania z wykorzystaniem wiedzy o farmakokinetyce i farmakodynamice leków przeciwdrobnoustrojowych. Populacyjne modele farmakokinetyczne opracowane na podstawie danych od krytycznie chorych pacjentów pozwalają na oszacowanie parametrów PK w tej populacji, ich zmienności oraz identyfikację czynników, które wpływają na zmiany w wartościach parametrów PK. Dopasowując dawkę na podstawie informacji z modelu można osiągnąć pożądaną ekspozycję na lek u danego pacjenta [50]. Jednak kolejnym wyzwaniem optymalizacji dawkowania leków przeciwdrobnoustrojowych jest ich farmakodynamika, która nie opisuje wpływu leku na organizm człowieka, ale wpływ leku na mikroorganizm, który powoduje zakażenie [51]. Dlatego do opracowania schematu dawkowania niezbędne są nie tylko dane z populacyjnych modeli farmakokinetycznych, ale też identyfikacja patogenów będących przyczyną zakażenia oraz charakterystyka ich lekowrażliwości. W zależności od lekowrażliwości, docelowa ekspozycja na lek zapewniająca skuteczność terapii przeciwko konkretnemu patogenowi jest inna [50]. Wrażliwość patogenu wyrażana jest najczęściej przy pomocy wartości minimalnego stężenia hamującego (ang. *minimal inhibitory concentration*, MIC), które definiowane jest jako najniższe stężenie leku hamujące widoczny wzrost mikroorganizmów [51]. Zależności PK/PD są obecnie standardowo opisywane przy pomocy trzech wskaźników PK/PD, które łączą wartość opisującą ekspozycję na lek z wartością MIC. Są to C_{max}/MIC (stosunek maksymalnego stężenia leku po podaniu pojedynczej dawki do MIC), AUC/MIC (stosunek pola pod krzywą zależności stężenie-czas w ciągu 24 godzin do MIC) oraz $T_{>MIC}$ (odsetek czasu w przedziale 24-godzinnym, w którym stężenie leku we krwi pozostaje powyżej MIC, wyrażony w procentach). Obecnie zalecane są obliczenia bazujące

na frakcji wolnej leku we krwi. Wskaźnik PK/PD najlepiej opisujący skuteczność danego leku jest dobierany poprzez wizualną ocenę zależności punktu końcowego, którym jest najczęściej logarytm z liczby jednostek tworzących kolonię (ang. *colony-forming unit*, CFU) w mililitrze po 24 godzinach terapii, od wartości każdego z trzech wskaźników. Dla zależności tych dopasowuje się sigmoidalny model E_{max} , a wskaźnik najlepiej opisujący skuteczność wybiera się na podstawie wartości współczynnika determinacji R^2 [51]. Na podstawie farmakokinetycznego modelu populacyjnego można wygenerować wartości wskaźników PK/PD po podaniu określonej dawki i dla zdefiniowanego zakresu wartości MIC. Odsetek wysymulowanych pacjentów, dla których wartości wskaźnika PK/PD są powyżej pewnej zdefiniowanej wartości (celu PK/PD) zwany jest prawdopodobieństwem osiągnięcia celu (ang. *probability of target attainment*, PTA) dla każdej wartości MIC. Wartości PTA przedstawiane są na wykresie lub w tabeli jako funkcja wartości MIC dla określonego schematu dawkowania oraz celu PK/PD [51]. Prawdopodobieństwo osiągnięcia celu może być pomocne podczas podejmowania decyzji klinicznych, jednak powinno być analizowane ostrożnie ze względu na wiele uproszczeń stosowanych podczas obliczeń oraz brak uwzględnienia niepewności oszacowania tej wartości.

II. CELE PRACY

Celem niniejszej pracy było opracowanie modeli populacyjnych dla wybranych leków stosowanych w anestezjologii i intensywnej terapii w specjalnych populacjach pacjentów, dla których dane z badań klinicznych są ograniczone.

Zadaniem opracowywanych modeli był opis farmakokinetyki leków, jej zmienności w badanych populacjach oraz wyjaśnienie części zmienności przy pomocy zmiennych charakteryzujących pacjenta.

Cele szczegółowe pracy obejmowały:

1. Opracowanie modelu populacyjnego opisującego farmakokinetykę sufentanylu podawanego zewnątrzoponowo i dożylnie u niemowląt i dzieci oraz opis profilu wchłaniania sufentanylu z przestrzeni zewnątrzoponowej i ocena procesu dojrzewania klirensu metabolicznego.
2. Opis farmakokinetyki tygocykliny podawanej w zwiększonej dawce w populacji pacjentów z sepsą lub wstrząsem septycznym oraz zbadanie zależności pomiędzy cechami pacjentów a indywidualnymi wartościami parametrów farmakokinetycznych.
3. Opis farmakokinetyki kaspofunginy w populacji pacjentów krytycznie chorych z podejrzeniem inwazyjnej infekcji grzybiczej, których większość wymagała terapii pozaustrojowej oraz ocena zależności pomiędzy cechami pacjenta a indywidualnymi parametrami farmakokinetycznymi.

III. WYNIKI

Publikacja nr 1

<https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcph.912>

Artykuł pt. *"Flip-Flop Phenomenon in Epidural Sufentanil Pharmacokinetics: A Population Study in Children and Infants"* opisuje farmakokinetykę sufentanylu po podaniu zewnątrzoponowym i dożylnym w populacji niemowląt i dzieci.

Sufentanyl jest opioidowym lekiem przeciwbólowym o krótkim działaniu, coraz szerzej stosowanym w pediatrii. Dobór odpowiedniego dawkowania sufentanylu jest istotny ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia działań niepożądanych, w tym depresji oddechowej. Efekt działania sufentanylu oraz prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych są skorelowane z jego wchłanianiem systemowym, stąd wiedza o procesie wchłaniania jest istotnym elementem w procesie doboru dawki przy podaniu pozanaczyniowym.

Publikacja jest badaniem retrospektywnym, w którym do analizy wykorzystane zostały 2 wcześniej opublikowane zestawy danych: obserwacje stężeń sufentanylu w osoczu u 20 niemowląt w wieku od 3 do 36 miesięcy, którym podawano sufentanyl w postaci wlewu zewnątrzoponowego z 0.2% roztworem ropiwakainy oraz obserwacje stężeń sufentanylu w osoczu u 41 dzieci w wieku od 0 do 17 lat, które otrzymywały sufentanyl w postaci długotrwałego wlewu dożylnego. Ponieważ w badaniach prowadzonych w populacji niemowląt istnieją znaczne ograniczenia co do liczby i objętości pobieranych próbek krwi, dane uzyskane z tej populacji sprawiają trudności w oszacowaniu wszystkich parametrów modelu populacyjnego. Połączenie ubogich, lecz drogocennych danych z populacji niemowląt z obszerniejszymi danymi pochodzącymi z długotrwałych wlewów dożylnych u dzieci w zakresie wieku obejmującym całą populację pediatryczną pozwoliło na zbudowanie informatywnego modelu populacyjnego.

Farmakokinetyka sufentanylu została opisana przy pomocy modelu dwukompartamentowego z 1-rzędową absorpcją z przestrzeni zewnątrzoponowej, a zmienność międzyosobnicza została oszacowana dla klirensu eliminacji, klirensu międzykompartamentowego, objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego oraz stałej szybkości absorpcji. W modelu uwzględniono wpływ rozmiaru ciała na parametry klirensu i objętości z wykorzystaniem modelu allometrycznego o wykładnikach teoretycznych, co wyjaśniło dużą część zmienności międzyosobniczej (45% zmienności w klirensie metabolicznym, 32% zmienności w klirensie międzykompartamentowym i 37% zmienności w objętości dystrybucji kompartmentu peryferyjnego).

Ponieważ połączone dane opisywały pacjentów w wieku od 3 miesięcy do osiągnięcia pełnoletności, udało się wyznaczyć zależność klirensu metabolicznego od wieku w postaci

funkcji Hilla, co nie powiodło się przy analizie każdego z badań osobno. Wyznaczenie zależności klirensu od wieku jest istotne w kontekście doboru odpowiedniej dawki sufentanylu dla najmłodszych pacjentów, gdyż świadczy o tym, że dawkowanie powinno być oparte nie tylko o masę ciała, ale również o wiek. Dodatkowo zidentyfikowana została grupa pacjentów o znacznie wyższym klirensie niż w pozostałej populacji, co może sugerować znaczny wpływ dodatkowych czynników, takich jak polimorfizm genetyczny (aktywność CYP3A4 i CYP3A5) czy rzut serca, na eliminację leku.

Dzięki połączeniu dwóch zestawów danych udało się po raz pierwszy w literaturze oszacować stałą szybkości absorpcji sufentanylu z przestrzeni zewnątrzoponowej. Uzyskane wyniki sugerują powolne wchłanianie sufentanylu, a także możliwość wystąpienia kinetyki *flip-flop* (proces wchłaniania wolniejszy od procesu eliminacji). Tego procesu nie udało się wykryć przy analizie danych tylko z podania zewnątrzoponowego, gdyż nie byłoby możliwości odniesienia do podania dożylnego. Zjawisko kinetyki *flip-flop* zachodziło u wszystkich pacjentów po podaniu zewnątrzoponowym w fazie α (głównie proces dystrybucji), natomiast w fazie β (głównie proces eliminacji) zjawisko to zachodziło u niektórych pacjentów, gdyż stałe szybkości absorpcji i eliminacji były do siebie zbliżone.

Powolna absorpcja systemowa sufentanylu powoduje brak nagłego wzrostu stężenia w osoczu po podaniu zewnątrzoponowym, co zmniejsza ryzyko efektów ubocznych związanych ze stężeniami szczytowymi. Obecność kinetyki *flip-flop* zmienia interpretację spadku stężenia po zakończeniu podawania leku do przestrzeni zewnątrzoponowej, ponieważ faza alfa szybkiego spadku stężenia jest nieobecna, gdyż jest maskowana przez powolną absorpcję. W związku z tym spadek stężeń jest wolniejszy niż wynikałoby to z modelu dwukompartamentowego. Poziomy stężenie sufentanylu po zakończeniu podawania leku są istotne ze względu na to, że determinują one moment, w którym można bezpiecznie odłączyć wentylację mechaniczną, aby pacjent rozpoczął spontaniczny oddech. Bez uwzględnienia kinetyki *flip-flop* można oczekiwać, że stężenia te spadną szybciej i na tej podstawie wentylacja mechaniczna zostanie odłączona zbyt wcześnie, co może stanowić zagrożenie dla zdrowia i życia pacjenta.

Publikacja nr 2

<https://aac.asm.org/content/62/4/e02273-17>

W artykule „*Population Pharmacokinetics of High-Dose Tigecycline in Patients with Sepsis or Septic Shock*” opracowany został populacyjny model farmakokinetyczny dla tygecykliny w populacji pacjentów krytycznie chorych z sepsą lub wstrząsem septycznym.

Tygecyklina jest antybiotykiem glicylocyklinowym, o budowie chemicznej zbliżonej do tetracykliny i działaniu bakteriostatycznym. Stosowana jest często poza wskazaniami rejestracyjnymi jako antybiotyk ostatniej szansy u pacjentów z zakażeniami wielolekoopornymi. W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia kwestionujące bezpieczeństwo stosowania tygecykliny (zwiększona śmiertelność), co spowodowało wydaniem przez FDA ostrzeżenia i zaleceń co do ograniczenia stosowania tygecykliny tylko do sytuacji, gdy nie ma możliwości zastosowania innej terapii [52]. Jednak inne badania sugerują, że dawka tygecykliny zaproponowana przez producenta może być zbyt niska w populacji krytycznie chorych, co może być przyczyną niepowodzenia terapii i wyższej śmiertelności chorych [53]. Z tego powodu w przeprowadzonym badaniu zastosowano zwiększoną dawkę tygecykliny w terapii zakażeń u pacjentów krytycznie chorych z sepsą lub wstrząsem septycznym.

Model farmakokinetyczny dla tygecykliny został opracowany dla stosunkowo dużej populacji pacjentów krytycznie chorych (37) z dużą liczbą pomiarów stężeń (942), co jest dość rzadkie w badaniach na oddziałach intensywnej terapii. Dodatkowo pacjenci badani byli przez 3 kolejne dni, dzięki czemu oprócz zmienności parametrów pomiędzy pacjentami udało się wyznaczyć także zmienność parametrów w obrębie jednego pacjenta podczas kolejnych podań leku. Farmakokinetyka tygecykliny została opisana modelem dwukompartментowym ze zmiennością międzyosobniczą oszacowaną dla klirensu, objętości dystrybucji kompartmentu centralnego i peryferyjnego oraz zmiennością między okazjami oszacowaną dla klirensu i objętości kompartmentu peryferyjnego.

Klirens tygecykliny został oszacowany z dużą precyzją i okazał się być zgodny z wartościami opublikowanymi w literaturze oraz podanych przez producenta leku. Oznacza to, że u pacjentów krytycznie chorych, mimo zmian patofizjologicznych, wartość klirensu nie ulega znaczącej zmianie. Oszacowana zmienność międzyosobnicza klirensu była niewielka (17,3%), podobnie jak zmienność klirensu w obrębie pacjenta pomiędzy okazjami (14,4%). Klirens jest najistotniejszym parametrem dla dawkowania tygecykliny, ponieważ jej skuteczność jest zależna od wskaźnika AUC/MIC . Podczas poszukiwania kowariant nie została wykryta zależność indywidualnych parametrów od cech pacjentów, takich jak wiek, masa ciała, stężenie albumin oraz prokalcytoniny, rzut serca, objętość dializy, etc. Zależność taka, nawet jeśli zostałaby zidentyfikowana, miałaby niewielkie znaczenie kliniczne, ponieważ istotność kliniczną przyjmuje się, gdy zmienność międzyosobnicza zmniejsza się o około 20%

po uwzględnieniu zależności ze zmienną towarzyszącą. Przy uzyskanych niskich wartościach dla zmienności międzyosobniczej nie udało się tego osiągnąć.

Otrzymane wyniki sugerują, że dawkowanie tygecykliny u pacjentów krytycznie chorych powinno być jednorodne ze względu na farmakokinetykę, a dobór dawki powinien opierać się na analizie wrażliwości patogenu powodującego zakażenie. Jeśli dawkę dobierzemy na podstawie wartości MIC dla zasiedlającego patogenu, pacjenci będą mieli wystarczająco jednorodną ekspozycję na lek bez uwzględniania cech osobniczych pacjenta. Opracowany model ma dużą zdolność predykcyjną i może być użyty do dalszych badań symulacyjnych, oceniających prawdopodobieństwo osiągnięcia celu dla tej grupy pacjentów.

Publikacja nr 3

<https://aac.asm.org/content/64/9/e00345-20>

W artykule „*Nonstationary Pharmacokinetics of Caspofungin in ICU Patients*” opisany został populacyjny model farmakokinetyczny dla kaspofunginy w populacji pacjentów krytycznie chorych, których większość wymagała zastosowania terapii pozaustrojowej.

Systemowe infekcje grzybicze są częstym problemem u pacjentów na oddziałach intensywnej terapii i dotyczą zarówno pacjentów o normalnej, jak i obniżonej odporności immunologicznej [54]. Ciężki stan pacjenta, wiele procedur medycznych oraz szerokie zastosowanie antybiotykoterapii predysponują do rozwinięcia infekcji grzybiczej. Kaspofungina jest lekiem przeciwgrzybiczym z grupy echinokandyn często stosowanym w intensywnej terapii ze względu na bezpieczeństwo terapii. W związku z narastającą opornością na leki z grupy echinokandyn, niezbędne są badania nad ich farmakokinetyką i farmakodynamiką w celu odpowiedniego doboru schematów dawkowania. Dane dotyczące farmakokinetyki kaspofunginy u osób krytycznie chorych są ograniczone, szczególnie dla populacji wymagającej pozaustrojowych terapii wspomagających funkcje życiowe.

Na podstawie danych od 30 krytycznie chorych pacjentów opracowano model populacyjny, w którym farmakokinetyka kaspofunginy została opisana modelem dwukompartментowym. Zmienność międzyosobnicza została oszacowana dla klirensu, objętości dystrybucji kompartmentu centralnego i peryferyjnego; uwzględniona została też kowariancja między klirensem a objętością kompartmentu centralnego. Stężenia kaspofunginy monitorowane były dla trzech kolejnych dawek leku, jednak uwzględnienie zmienności parametrów między okazjami nie polepszyło istotnie dopasowania modelu. Model ze zmiennością między okazjami został wykorzystany jednak do diagnostyki modelu. Żadna ze zmiennych towarzyszących, obejmujących zmienne demograficzne, opisujące stan kliniczny oraz prowadzenie terapii pozaustrojowej, nie została zidentyfikowana jako predyktor indywidualnych wartości parametrów farmakokinetycznych. Klirens i objętość dystrybucji kompartmentu centralnego wykazały jednak systematyczną zmianę w czasie, która nie została wyjaśniona przez inne zmienne towarzyszące. Nie wyjaśniła jej też próba zastosowania modelu uwzględniającego nieliniowość.

W ostatecznym modelu do opisu zmiany parametrów w czasie wykorzystane zostały trzy osobne wartości klirensu i objętości dystrybucji kompartmentu centralnego dla każdego podania dawki kaspofunginy. Wartości obu parametrów wzrastały dla każdej kolejnej okazji. Ponieważ skuteczność kaspofunginy opisywana jest przez wartości wskaźnika AUC/MIC , zmieniające się w czasie wartości klirensu mogą mieć wpływ na skuteczność terapii. Obliczając ekspozycję na lek na podstawie trzech oszacowanych wartości klirensu, wzrost klirensu skutkuje spadkiem wartości AUC o 24% pomiędzy pierwszą a drugą dawką i o 44% pomiędzy pierwszą a trzecią dawką. Dodatkowo porównując wartości AUC/MIC otrzymane

na podstawie trzech oszacowanych wartości klirensu i dawki podtrzymującej 50 mg, w żadnym przypadku nie zostaje osiągnięta literaturowa wartość wskaźnika *AUC/MIC* skorelowana z sukcesem terapeutycznym.

Otrzymane wyniki sugerują konieczność przeprowadzenia dalszych badań w kierunku niestacjonarności farmakokinetyki kaspofunginy, gdyż oszacowany wzrost wartości klirensu dla trzech kolejnych dawek skutkuje istotnym klinicznie zmniejszeniem ekspozycji na lek. Zmiany w wartościach parametrów mogą być spowodowane procesem, który nie był monitorowany w tym badaniu i który może być również powodem istotnej statystycznie kowariancji między klirensem a objętością kompartmentu centralnego.

IV. WNIOSKI

Modele populacyjne opracowane w ramach niniejszej pracy doktorskiej rozszerzają wiedzę o farmakokinetyce sufentanylu, tygecykliny i kaspofunginy, stosowanych w anestezjologii i intensywnej terapii. Szczególnie istotnym aspektem pracy jest opis farmakokinetyki w specjalnych populacjach pacjentów, dla których dane są trudno dostępne. Symulacje oparte na stworzonych modelach mogą stanowić pomoc w procesie podejmowania decyzji o doborze dawkowania, co stanowi alternatywę dla obciążonego większym ryzykiem empirycznego doboru dawki.

W procesie modelowania farmakokinetyki sufentanylu po podaniu zewnątrzoponowym i dożylnym u dzieci i niemowląt zidentyfikowano powolny proces wchłaniania systemowego sufentanylu z przestrzeni zewnątrzoponowej, który jest wolniejszy od procesu eliminacji (kinetyka *flip-flop*). Powoduje to wolniejszy spadek stężeń w osoczu po zakończeniu podawania leku w porównaniu do podania dożylnego, co jest istotne przy podejmowaniu decyzji o bezpiecznym odłączeniu wentylacji mechanicznej. Wykazano też zależność klirensu metabolicznego od masy ciała oraz wieku, co może być wskazówką przy doborze dawki sufentanylu w populacji pediatrycznej. Wyniki przeprowadzonej analizy są także podstawą do prowadzenia dalszych badań, gdyż zidentyfikowana została grupa pacjentów o wartościach klirensu znacznie odbiegających od reszty populacji.

Model populacyjny stworzony dla farmakokinetyki tygecykliny w populacji pacjentów z sepsą lub wstrząsem septycznym ma dużą zdolność predykcyjną i może być użyty do wielu symulacji, m.in. różnych schematów dawkowania oraz prawdopodobieństwa osiągnięcia celu. Brak istotnych zależności pomiędzy zmiennymi charakteryzującymi pacjenta a indywidualnymi parametrami farmakokinetycznymi oraz niewielka zmienność w wartościach parametrów sugerują, że zastosowanie uniwersalnej dawki dla badanej populacji pacjentów zapewnia wystarczająco jednorodną ekspozycję na lek. Dawkowanie tygecykliny powinno więc być dobierane w zależności od wrażliwości patogenu będącego źródłem zakażenia.

W badaniu opisującym model populacyjny dla kaspofunginy u pacjentów z oddziałów intensywnej terapii zidentyfikowano niestacjonarność farmakokinetyki kaspofunginy. W modelu populacyjnym uwzględniono systematyczny wzrost wartości klirensu i objętości dystrybucji wraz z trzema kolejnymi podaniami leku, który nie został wyjaśniony przez żadną z zarejestrowanych zmiennych towarzyszących. Oszacowany wzrost klirensu wiąże się z klinicznie istotnym obniżeniem ekspozycji na lek oraz brakiem osiągnięcia celu PK/PD przy dawkowaniu zastosowanym w badaniu. Wyniki te świadczą o konieczności zastosowania korekty dawkowania kaspofunginy i przeprowadzenia bardziej szczegółowych badań nad jej farmakokinetyką.

V. BIBLIOGRAFIA

1. Morse BL, Kim RB. Is personalized medicine a dream or a reality? T. 52, Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. Informa Healthcare; 2015. s. 1–11.
2. Shargel L, Wu-Pong S, Yu ABC. Application of Pharmacokinetics to Clinical Situations. W: Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. 6 wyd. McGraw-Hill Education; 2012. s. 565–614.
3. Williams PJ, Ette EI. Pharmacometrics: Impacting Drug Development and Pharmacotherapy. W: Pharmacometrics: The Science of Quantitative Pharmacology. John Wiley & Sons, Inc.; 2006. s. 1–21.
4. Sheiner LB, Rosenberg B, Melmon KL. Modelling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage. Comput Biomed Res. 1972;5(5):441–59.
5. Mould DR, Upton RN. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2012;1(9):e6.
6. Beal SL, Sheiner LB, Boeckmann AJ, Bauer RJ. NONMEM Users Guides. ICON Development Solutions; <https://nonmem.iconplc.com/?html>
7. Monolix. Antony, France: Lixoft SAS; <http://lixoft.com/products/monolix/>
8. Phoenix NLME. Princeton, New Jersey, United States: CERTARA; <https://www.certara.com/software/phoenix-nlme/>
9. Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics . Food and Drug Administration; 1999.
10. GUIDELINE ON REPORTING THE RESULTS OF POPULATION PHARMACOKINETIC ANALYSES. London, UK: European Medicines Agency; 2007. <https://www.ema.europa.eu/en/reporting-results-population-pharmacokinetic-analyses>
11. Lavielle M. Overview. W: Mixed Effects Models for the Population Approach. Chapman and Hall/CRC; 2015. s. 3–14.
12. Bonate PL, Bonate PL. Nonlinear Mixed Effects Models: Theory. W: Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation. Springer US; 2011. s. 233–301.
13. Sy SKB, Wang X, Derendorf H. Introduction to pharmacometrics and quantitative pharmacology with an emphasis on physiologically based pharmacokinetics. W: Applied Pharmacometrics. Springer Verlag; 2014. s. 1–64.
14. Mould DR, Upton RN. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development—Part 2: Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2013;2(4):e38.

15. Shargel L, Wu-Pong S, Yu ABC. Nonlinear Pharmacokinetics. W: Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. 6th wyd. McGraw-Hill Education; 2012. s. 177–204.
16. Gabrielsson J, Weiner D. Pharmacokinetic Concepts. W: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications. Stockholm: Swedish Pharmaceutical Press; 2006. s. 11–224.
17. Steimer J-L, Vozech S, Racine-Poon A, Holford N, O'Neill R. The Population Approach: Rationale, Methods, and Applications in Clinical Pharmacology and Drug Development. W: Welling PG, Balant LP, redaktorzy. Pharmacokinetics of Drugs. Springer, Berlin, Heidelberg; 1994. s. 405–51.
18. Lindstrom MJ, Bates DM. Nonlinear Mixed Effects Models for Repeated Measures Data. *Biometrics*. 1990;46(3):673.
19. Pinheiro JC, Bates DM. Theory and Computational Methods for Nonlinear Mixed-Effects Models. W: Mixed-Effects Models in S and S-PLUS. Springer-Verlag; 2006. s. 305–36.
20. Pinheiro JC. MODEL BUILDING USING COVARIATES IN NONLINEAR MIXED-EFFECTS MODELS. T. 143, *Journal de la société française de statistique*. 2002.
21. Tunblad K, Lindbom L, McFadyen L, Jonsson EN, Marshall S, Karlsson MO. The use of clinical irrelevance criteria in covariate model building with application to dofetilide pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2008;35(5):503–26.
22. Smith G. Step away from stepwise. *J Big Data*. 2018;5(1):32.
23. Xu XS, Yuan M, Zhu H, Yang Y, Wang H, Zhou H, i in. Full covariate modelling approach in population pharmacokinetics: understanding the underlying hypothesis tests and implications of multiplicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(7):1525–34.
24. Owen JS, Fiedler-Kelly J. Population Model Concepts and Terminology. W: Introduction to Population Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Analysis with Nonlinear Mixed Effects Models. John Wiley & Sons, Inc; 2014. s. 9–27.
25. Wu L. Mixed Effects Models. W: Mixed Effects Models for Complex Data. Chapman and Hall/CRC; 2010. s. 41–98.
26. Bauer RJ. NONMEM Tutorial Part II: Estimation Methods and Advanced Examples. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019;8(8):538–56.
27. Syska J. Metoda największej wiarygodności i informacja Fisher'a w fizyce i ekonofizyce. Uniwersytet Śląski, Instytut Fizyki.
28. Owen JS, Fiedler-Kelly J. Model Building: Typical Process. W: Introduction to Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis with Nonlinear Mixed Effects Models. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2014. s. 90–177.

29. Population Pharmacokinetics Guidance for Industry (DRAFT GUIDANCE). Food and Drug Administration; 2019. <https://www.fda.gov/media/128793/download>
30. Savic RM, Karlsson MO. Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: Problems and solutions. *AAPS J.* 2009;11(3):558–69.
31. Owen JS, Fiedler-Kelly J. *The Practice of Pharmacometrics. W: Introduction to Population Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Analysis with Nonlinear Mixed Effects Models.* John Wiley & Sons, Inc; 2014. s. 1–8.
32. Bonate PL. Recommended reading in population pharmacokinetic pharmacodynamics. *AAPS J.* 2005;7(2):E363.
33. Miller R, Ewy W, Corrigan BW, Ouellet D, Hermann D, Kowalski KG, i in. How modeling and simulation have enhanced decision making in new drug development. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2005;32(2):185–97.
34. Sheiner LB. Learning versus confirming in clinical drug development. *W: Clinical Pharmacology and Therapeutics. Clin Pharmacol Ther;* 1997. s. 275–91.
35. INNOVATION OR STAGNATION? Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Technologies. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration; 2004.
36. Moore P. Children are not small adults. *Lancet.* 1998;352(9128):630.
37. Lu H, Rosenbaum S. Developmental Pharmacokinetics in Pediatric Populations. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 1 październik 2014;19(4):262–76.
38. Holford N, Heo Y-A, Anderson B. A Pharmacokinetic Standard for Babies and Adults. *J Pharm Sci.* 1 wrzesień 2013;102(9):2941–52.
39. De Cock RFW, Piana C, Krekels EHJ, Danhof M, Allegaert K, Knibbe CAJ. The role of population PK-PD modelling in paediatric clinical research. T. 67, *European Journal of Clinical Pharmacology. Eur J Clin Pharmacol;* 2011.
40. Anderson BJ, Holford NHG. Mechanism-Based Concepts of Size and Maturity in Pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48(1):303–32.
41. Peters RH. *The Ecological Implications of Body Size. The Ecological Implications of Body Size.* Cambridge University Press; 1983.
42. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient — Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;77:3–11.

43. Roberts DJ, Hall RI. Drug absorption, distribution, metabolism and excretion considerations in critically ill adults. T. 9, Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology. Expert Opin Drug Metab Toxicol; 2013. s. 1067–84.
44. Gambús PL, Trocóniz IF. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in anaesthesia. Br J Clin Pharmacol. 2015;79(1):72–84.
45. Wiczling P, Bieda K, Przybyłowski K, Hartmann-Sobczyńska R, Borsuk A, Matysiak J, i in. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol and fentanyl in patients undergoing abdominal aortic surgery - a study of pharmacodynamic drug-drug interactions. Biopharm Drug Dispos. 2016;37(5):252–63.
46. Struys MMRF, De Smet T, Glen J (Iain) B, Vereecke HEM, Absalom AR, Schnider TW. The History of Target-Controlled Infusion. Anesth Analg. 2016;122(1):56–69.
47. Liu X, Kruger P, Roberts MS. Optimizing Drug Dosing in the ICU. W: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer Berlin Heidelberg; 2009. s. 859–69.
48. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. Intensive Care Med. 2013;39(12):2070–82.
49. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, i in. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA - J Am Med Assoc. 2009;302(21):2323–9.
50. Roberts JA, Roger C, De Waele JJ. Personalized antibiotic dosing for the critically ill. T. 45, Intensive Care Medicine. Springer Verlag; 2019. s. 715–8.
51. Nielsen EI, Friberg LE. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antibacterial drugs. Pharmacol Rev. 2013;65(3):1053–90.
52. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed Warning. <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm369580.htm>
53. Burkhardt O, Rauch K, Kaefer V, Hadem J, Kielstein JT, Welte T. Tigecycline possibly underdosed for the treatment of pneumonia: a pharmacokinetic viewpoint. Int J Antimicrob Agents. 2009;34(1):101–2.
54. De Pascale G, Tumbarello M. Fungal infections in the ICU: advances in treatment and diagnosis. Curr Opin Crit Care. 2015;21(5):421–9.

VI. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW