



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

Farmakokinetické modelování léčiv

Pharmacokinetic modeling

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika
Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Vedoucí práce: Ing. Ondřej Gajdoš

Bc. Matouš Kasal

Kladno 2020



ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Kasal** Jméno: **Matouš** Osobní číslo: **434152**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Biomedicínská a klinická technika**
Studijní obor: **Systémová integrace procesů ve zdravotnictví**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Farmakokinetické modelování léčiv

Název diplomové práce anglicky:

Pharmacokinetic modeling

Pokyny pro vypracování:

Cílem diplomové práce je sestavení a implementace struktury simulačních modelů pro vybranou léčivou látku Vancomycin. Provedte analýzu současného stavu problematiky farmakokinetického modelování a vypracujte přehled objektově orientovaných simulačních jazyků vhodných pro farmakokinetické studie. Vyberte vhodný simulační jazyk a popište metodiku sestavení farmakokinetického modelu. Pro vybranou léčivou látku Vancomycin sestavte a implementujte strukturu simulačních modelů. Provedte validaci těchto modelů na dodaných datech. Vypracujte rozbor získaných výsledků z hlediska použití těchto modelů pro klinickou praxi.

Seznam doporučené literatury:

- [1] J. Mazumdar, An Introduction to Mathematical Physiology and Biology, ed. 2nd, Cambridge University Press, 1999, ISBN 978-0521641104
- [2] Vincent C. Rideout, Mathematical and Computer Modeling of Physiological Systems, ed. 1st, Prentice Hall, 1991, ISBN 978-0135633540

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

Ing. Ondřej Gajdoš

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

PharmDr. Niekolaas Coert Punt

Datum zadání diplomové práce: **10.02.2020**

Platnost zadání diplomové práce: **19.09.2021**

prof. Ing. Peter Kneppo, DrSc., dr.h.c.
podpis vedoucí(ho) katedry

prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc.
podpis děkana(ky)

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Farmakokinetické modelování léčiv“ vypracoval samostatně a použil k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne 21.5.2020

.....

Bc. Matouš Kasal

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych rád poděkoval svému vedoucímu Ing. Ondřeji Gajdošovi za trpělivost a profesionalitu, se kterou mi pomáhal při řešení mé diplomové práce. Dále také PharmDr. Niekolaasi Coertu Puntovi za konzultační a poradenskou činnost pro oblast terapeutického monitorování léčiv.

ABSTRAKT

Farmakokinetické modelování léčiv:

Diplomová práce se zabývá problematikou tvorby farmakokinetických modelů léčiv pro využití k terapeutickému monitorování léčiv (TDM). Metody TDM se využívají k optimalizaci dávkování léčiv, čímž zkvalitňují poskytovanou péči a zároveň šetří zdravotnickým zařízením náklady. Hlavním cílem práce bylo vytvoření populačního farmakokinetického modelu léčiva Vancomycin, jež by mohl být využit v klinické praxi k terapeutickému monitorování léčiv. Model byl vytvořen za využití simulačního jazyka EDSIM++. Pro populační analýzu byla obdržena patientská data pro 4 skupiny pacientů od korejské Konkuk University v Seoulu. U výsledných 4 populačních modelů byla statisticky vyhodnocena jejich přesnost predikce a následně prezentována v grafech společně s relativní chybou pro individuální a populační fitování. Z výsledků je patrné, že všechny modely mohou být použity pro terapeutické monitorování léčiv. Pro zpřesnění modelů by bylo například potřeba provedení nového experimentu pro sběr patientských dat.

Klíčová slova

Modelování, Simulace, farmakokinetika, Vancomycin

ABSTRACT

Pharmacokinetic modeling:

The work is focused on problematics of pharmacokinetic modeling of drugs for therapeutic drug monitoring (TDM). TDM methods are commonly used for drug dosage optimization, which increases quality of healthcare and lowers hospital's costs. The main goal of this work is to create population pharmacokinetic model of Vancomycin, which can be used for therapeutic drug monitoring in clinical practice. Model was created using EDSIM++ modeling language. Data sets of 4 patient groups were received from Konkuk University in Seoul for population analysis. All 4 final population models were statistically evaluated and presented with Goodness of fit graphs for individual and population fitting and prediction error. Results of the analysis show that all models can be used for therapeutic drug monitoring. Possible future improvement of the models requires for example new blood sampling experiment.

Keywords

Modeling, Simulation, Pharmacokinetics, Vancomycin

Obsah

Seznam symbolů a zkratek.....	9
1 Úvod	11
2 Přehled současného stavu.....	13
2.1 Vancomycin	13
2.1.1 Charakteristika léčiva Vancomycin.....	13
2.1.2 Farmakokinetika léčiva Vancomycin	13
2.2 Farmakokinetické modelování	14
2.2.1 Absorpce.....	14
2.2.2 Distribuce	16
2.2.3 Eliminace.....	17
2.2.4 Kompartmentové modelování	19
2.3 Přehled simulačních jazyků.....	20
2.3.1 Modelica	20
2.3.2 Phoenix WinNonlin.....	21
2.3.3 SAAM.....	22
2.3.4 Simulink/SimBiology	22
2.3.5 EDSIM++	23
2.4 Souhrn současného stavu problematiky	25
3 Cíle práce.....	26
4 Metody	27
4.1 Tvorba modelu v EDSIM++	28
4.1.1 Objekty simulačního jazyku EDSIM++	28
4.1.2 Kovariáty	29
4.2 Návrh experimentu pro sběr dat	32
4.3 Metody zpracování naměřených dat	34
4.4 Populační analýza.....	35
4.4.1 Statistické vyhodnocení populační analýzy.....	37
5 Výsledky.....	40
5.1 Výsledný farmakokinetický model Vancomycinu	40
5.2 Navržené časy pro sběr patientských vzorků plazmy.....	42

5.3	Výsledky populační analýzy	43
6	Diskuse	50
6.1	Tvorba farmakokinetického modelu Vancomycinu	50
6.2	Návrhy času experimentu pro sběr dat	51
6.3	Populační analýza	51
7	Závěr	55
	Seznam použité literatury	56
	Seznam obrázků	63
	Příloha A: Obsah přiloženého DVD	65

Seznam symbolů a zkratek

Seznam symbolů

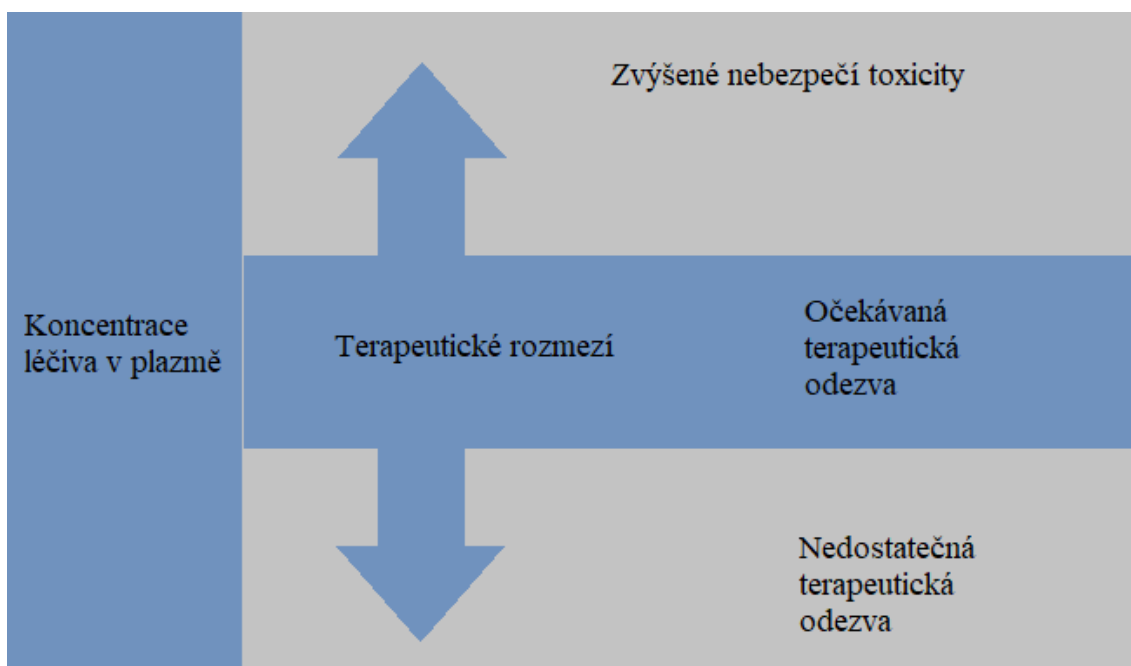
Symbol	Jednotka	Význam
k_a	1/h	Absorpční konstanta
$t_{1/2}$	h	poločas
A_a	mg	Absorbované množství
D_e	mg	Efektivní dávka
D_a	mg	Podaná dávka
F	-	Biologická dostupnost
C_{min}	mg/L	Minimální koncentrace
C_{max}	mg/L	Maximální koncentrace
C	mg/L	Koncentrace léčiva v plazmě
V_d	L	Distribuční objem
A_b	mg	Množství v těle
F_u	-	Fraction unbound
C_u	mg/l	Koncentrace nenavázané složky
k_r	1/h	Eliminační konstanta renální exkrece
k_m	1/h	Eliminační konstanta metabolismu
k_e	1/h	Eliminační konstanta
Cl	ml/h	Clearance
k_n	1/h	Eliminační konstanta nerenální složky
k_h	1/h	Eliminační konstanta hepatální
S	-	Citlivostní funkce
P	-	Obecný farmakokinetický parametr
RE.CL	ml/h	Clearance (značení EDSIM++)
C01.C	mg/L	Koncentrace léčiva v plazmě (značení EDSIM++)
σ	-	Směrodatná odchylka
θ	-	Střední hodnota parametru / vliv na parametr

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
PK	Farmakokinetika
PD	Farmakodynamika
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
p.o.	Per orální podání
i.v.	Intravenózní podání
NCA	Non-compartmental analysis
PKS	Phoenix Knowledgebase Server
FDA	Food and Drug Administration
SAAM	Simulation Analysis And Modeling
Bw	Bodyweight
GFR	Glomerular Filtration Rate
OBJ	Objektivní funkce
GOF	Goodness of fit
PRED	Predicted values
IPRED	Individual predicted values
MPE	Mean procentual error
MAPE	Mean absolute procentual error

1 Úvod

Tato diplomová práce se zabývá možnostmi aplikace matematických postupů v oblasti personalizované farmakoterapie. Konkrétně použití simulačních farmakokinetických (PK) modelů pro návrh přesnějšího dávkování léčiv v personalizované farmakoterapii. Při vývoji, schvalování a uvádění na trh, se u většiny léčiv uvažuje jejich účinek ve velké populaci. Léčiva jsou dále předepisována především skupině pacientů se stejnou diagnózou. Z důvodu minimálních rozdílů v lidské DNA však pacienti vykazují různé reakce na farmakoterapii [1]. Dle publikace [1] až 40% pacientů léčených antidepresivy a až 75% pacientů s onkologickým onemocněním nevykazuje adekvátní odpověď na konvenční léčbu. Z tohoto důvodu je snaha individuálnějšího přístupu, než dosud zažitý koncept dávkování podle určitých „guidelines“ určitého léčiva pro pacienty se stejným onemocněním. Metody terapeutického monitorování léčiv (TDM; z angl. Therapeutic drug monitoring) se používají od sedmdesátých let minulého století k predikci chování určitého léčiva v těle pacienta. Cílem TDM je maximalizace terapeutického účinku dané léčivé látky a zároveň snížení pravděpodobnosti výskytu vedlejších účinků způsobených špatným dávkováním [2]. Toho je dosaženo především udržením koncentrace podávaného léčiva v terapeutickém rozmezí, jehož princip je vysvětlen na obrázku níže.



Obrázek 1: Koncept terapeutického rozmezí (převzato z [3]; upraveno)

Dalším faktorem hovořícím pro TDM je nákladová efektivita léčby pomocí této metody. Správné dávkování snižuje jak samotné náklady na léčbu, tak například dobu hospitalizace pacienta ve zdravotnickém zařízení [2; 4]. Návrh dávkování se provádí na základě odběru vzorku krevní plazmy pacienta a simulace PK/PD (farmakokinetického/farmakodynamického) modelu daného léčiva.

PK/PD modelování léčiv se často využívá pro přesnější odhad dávkování určité skupiny lidí (populace). Populaci mohou tvořit pacienti určitého pohlaví, pacienti se stejným druhem onemocnění nebo určité rasy.

Cílem diplomové práce je vytvořit farmakokinetický model léčiva Vancomycin se zaměřením na lidi mongoloidní rasy, jejichž farmakokinetické parametry se značně liší od rasy europoidní.

Populační modely vytvořené v rámci této diplomové práce budou sloužit jako materiál pro vznik nové databáze léčiv pro TDM software MwPharm++ pro asijskou populaci. Individuální úprava dávkování je totiž klíčová pro minimalizaci vedlejších účinků léčby nebo rizika předávkování ve zdravotnickém zařízení.

2 Přehled současného stavu

Následující kapitoly se zabývají teoretickým pozadím problematiky farmakokinetického modelování léčiv. Jsou v nich shrnuty informace o vybraném léčivu, vysvětlení základních farmakokinetických pojmů, včetně jejich matematického popisu. Dále se současný stav zabývá problematikou simulačních jazyků vhodných pro PK/PD modelování.

2.1 Vancomycin

Následující řádky popisují lék Vancomycin, jeho obecnou charakteristiku a farmakokinetické parametry.

2.1.1 Charakteristika léčiva Vancomycin

Vancomycin je tricyklické glykopeptidové antibiotikum izolované z produktů aktinomycet, *Amycolatopsis orientalis*, s antibakteriálním účinkem na grampozitivní organizmy včetně MRSA a *Staphylococcus epidermidis*. Používá se zejména pro terapii závažných nebo rezistentních stafylokokových a enterokokových infekcí, ale může být použit i u mírných infekcí u pacientů s alergií na peniciliny. Je rozpustný ve vodě a poměrně stabilní [5; 6]

Má úzké spektrum účinku. Za citlivé lze považovat zejména grampozitivní aerobní a anaerobní patogeny s výjimkou *Bacteroides*, nepůsobí na gramnegativní bakterie, na mykobakterie nebo houby. Vykazuje baktericidní účinek pro většinu citlivých bakterií, ale vůči enterokokovým kmenům, některým streptokokům, a *Staph. haemolyticus* působí bakteriostaticky. Mechanismus účinku spočívá v navázání na C-terminal D-alanyl-D-alaninový zbytek pentapeptidu buněčné stěny, čímž se inhibuje její syntéza [5; 6].

2.1.2 Farmakokinetika léčiva Vancomycin

Vancomycin se neabsorbuje z trávicího traktu (při enterálním podání působí pouze místně), proto se využívá k léčbě enterokolitidy. Pro systémový účinek se podává intravenózně. Eliminuje se exkrecí ledvinami v metabolicky nezměněné formě. Porucha exkreční funkce ledvin vyžaduje redukci dávky. Může se kumulovat i při insuficienci jater. Přibližně 80-90 % vancomycinu se vylučuje glomerulární filtrací v nezměněné formě, a proto změna renální funkce vyžaduje úpravu dávkování. Nerenální eliminace vancomycinu se pohybuje od 5-20 % celkové clearance. Vancomycin podléhá biliární exkreci, ale celkové množství takto eliminovaného vancomycinu v žluči nebylo stanoveno. U pacientů s jaterní dysfunkcí proto není nutná úprava dávkování. Biologický poločas je zpravidla 6-10 hodin, závisí na věku a zdravotním stavu pacienta, např. při insuficienci ledvin se může prodloužit až na 7 dní. Terapeutické okno je úzké, proto je vhodné terapeutické monitorování hladin [7].

2.2 Farmakokinetické modelování

Pro odhad ideálního dávkování, je potřeba znát především farmakokinetické parametry léčiva, které je aplikováno. Farmakokinetické parametry obecně popisují průběh léčiva od jeho podání, přes distribuci v těle, až po jeho vyloučení.

2.2.1 Absorpce

Pro Vancomycin jsou typické dvě možnosti administrace. V běžné praxi se používá jak perorální (p.o.), tak intravenózní (i.v.) podání. Každá varianta má své medicínské opodstatnění jak již bylo uvedeno v kapitole 1.1.2. Z pohledu farmakokinetického modelování je zapotřebí dát zdravotnickému pracovníkovi možnost volby mezi jednotlivými možnostmi.

Orální podání se řídí kinetikou prvního řádu, obzvláště pokud je podaná látka ve formě roztoku. Absorpce je poté charakterizována absorpční konstantou k_a a jí odpovídajícím poločasem absorpce $t_{1/2}$ [8]. Závislost obou veličin můžeme vyjádřit vztahem

$$t_{1/2,a} = \frac{0,693}{k_a}, \quad (1)$$

kde $t_{1/2,a}$ (h) je poločas absorpce a k_a (1/h) je absorpční konstanta [8].

Absorpce prvního řádu je poté dána výrazem

$$\text{Rychlost absorpce} = k_a \cdot A_a, \quad (2)$$

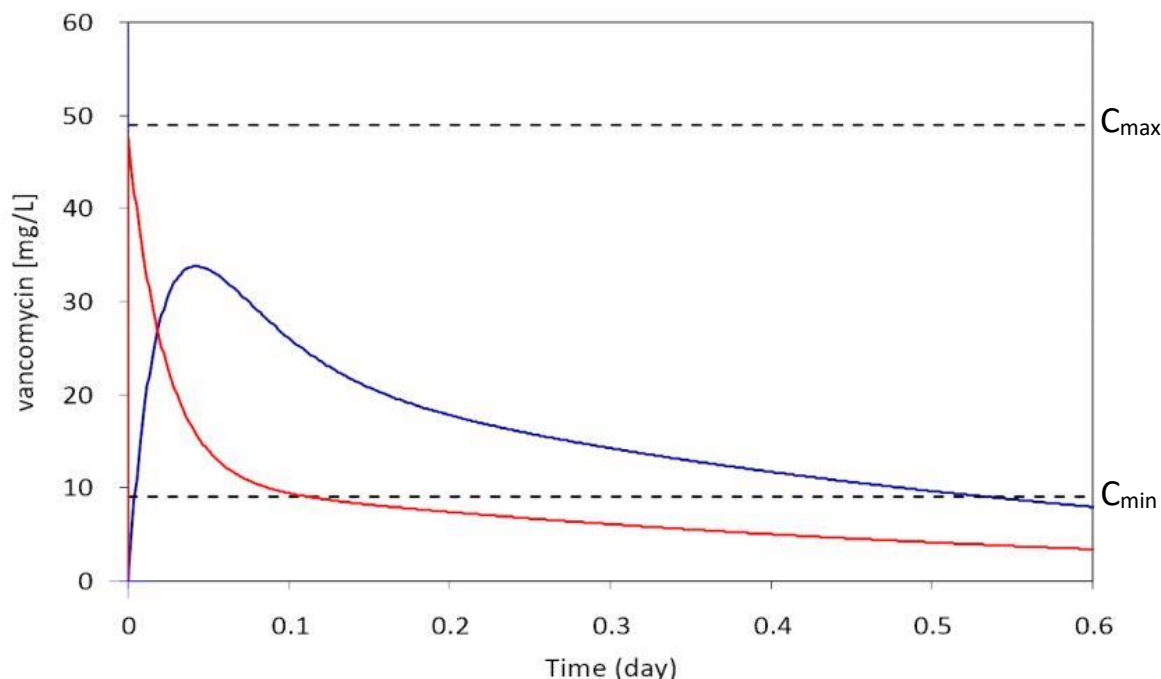
kde k_a (1/h) je absorpční konstanta a A_a (L) je množství látky, které zbývá absorbovat [8].

Velikost části dávky, která se dostane do oběhového systému, záleží na parametru, který označujeme jako biologická dostupnost. Tento parametr nabývá hodnot od nuly (žádné množství se nedostane do oběhu) do jedné (celá dávka se dostane do oběhu). Z tohoto poznatku lze odvodit vztah mezi biologickou dostupností a velikostí efektivní dávky

$$D_e = F \cdot D_a, \quad (3)$$

kde D_e (mg) je efektivní dávka, D_a (mg) je dávka podaná a F (-) je biologická dostupnost [9].

Při intravenózním podání k žádné absorpci nedochází, neboť celá dávka injektované látky se dostává ihned do oběhového systému.



Obrázek 2.1: Porovnání křivek intravenózního (červená) a perorálního (modrá) podání. Graf závislosti koncentrace léčiva Vancomycin v krevní plazmě C (mg/L) na čase t (den). Ilustrace rozdílného průběhu absorpce [Zdroj: Vlastní].

Z porovnání obou typů administrace (Obrázek 2.1) je patrné, že rozdílným podáním dosáhneme jiných hodnot maximální koncentrace léčiva v plazmě. Tento poznatek je nutné brát v úvahu proto, aby se hladiny koncentrace pohybovaly v terapeutickém rozmezí (pozn.: někdy také terapeutické okno), což je i cílem terapeutického monitorování léčiv. Spodní hranice terapeutického rozmezí odpovídá koncentraci léčiva, na kterou má velká frakce populace (dle Rosenbaumové [9] např. 70 %) požadovanou odezvu. Horní hranice poté odpovídá koncentraci léčiva, při které značná frakce populace (dle Rosenbaumové [9] např. 10 %) přechází z terapeutické odezvy do toxicity [9].

2.2.2 Distribuce

Proces, při kterém přechází léčivo z oběhového systému do tkání (a zpět), se nazývá distribuce. Jejím cílem je rovnoměrné rozptýlení léčiva v organismu. Primárním mechanismem přestupu léčivé látky je difuze. Spolu s průtokem krve určují rychlost distribuce [1]. Primárním farmakokinetickým parametrem distribuce je distribuční objem. Dle Martínkové [10] se jedná o zdánlivý objem, ve kterém by se muselo množství léčiva přítomné v těle homogenně rozptýlit, aby bylo dosaženo stejné koncentrace léčiva jako v krvi. Matematicky by se dal distribuční objem vyjádřit jako

$$V_d = \frac{A_b}{C}, \quad (4)$$

kde V_d (L) je distribuční objem, A_b (mg) je množství látky v těle v určitém čase a C (mg/L) je koncentrace léčiva v plazmě ve stejném čase [9].

Nutné je podotknout, že se jedná pouze o objem zdánlivý. Jedná se pouze o poměrový ukazatel. Tento poznatek je podporován faktem, že distribuční objem velkého množství léčiv několikanásobně překračuje celkový objem vody v těle [9].

Tabulka 2.1: Přehled distribučních objemů vybraných léčiv. Distribuční objemy jsou přepočítány na 70 kg tělesné hmotnosti (Převzato z [8], upraveno)

Léčivo	Distribuční objem (L/70kg)
Ibuprofen	7
Fluvastatin	29
Kofein	47
Propofol	340
Amitriptyline	581
Maprotiline	3010

Většina léčiv je z určité části v těle vázána na plazmatické proteiny, tkáňové proteiny nebo erytrocyty. Navázání látky na makromolekuly značně ovlivňuje jejich schopnost difundovat do tkání. Jakmile se účinná látka naváže na velkou molekulu proteinu, neprostoupí do tkáně a nevyvolá žádoucí terapeutický účinek. Farmakologicky účinná je pouze nevázaná frakce léčiva [1] [9]. Parametr frakce nevázané na proteiny f_u (z angl. fraction unbound) se spočítá

$$f_u = \frac{C_u}{C}, \quad (5)$$

kde f_u (-) je nevázaná frakce, C_u (mg/L) je koncentrace nevázané formy a C (mg/L) je celková koncentrace v plazmě [8]

2.2.3 Eliminace

Eliminace léčiva je obecný pojem, který zahrnuje všechny procesy, jež se podílí na odstranění látky z těla pacienta. Hlavními procesy eliminace jsou renální exkrece a metabolismus. Dohromady tyto možnosti pokrývají eliminaci více než 90 % nejpoužívanějších léčiv [9]. Renální exkrece zahrnuje přenos původní látky do ledvinových kanálků a následnou exkreci z těla pomocí moči. Metabolismus se odehrává především v játrech a zahrnuje přeměnu původní látky na jiné molekuly (metabolit). Proces přeměny způsobují především enzymatické reakce. Metabolity mohou nadále podléhat dalšímu metabolismu, renální exkreci atd. Jakmile je ale původní látka chemicky přeměněna na metabolit, považuje se za eliminovanou a další pochody metabolitu už nejsou považovány za součást farmakokinetického profilu původní látky [9].

Renální exkrece i metabolismus jsou eliminací prvního řádu pro více než 90 % léčiv [9], včetně Vancomycinu. Míru eliminace pro obě varianty pak můžeme vyjádřit pomocí vztahů

$$\text{míra exkrece} = k_r \cdot A_b, \quad (6)$$

$$\text{míra metabolismu} = k_m \cdot A_b, \quad (7)$$

kde k_r (1/h) a k_m (1/h) jsou eliminační konstanty pro renální exkreci respektive metabolismus a A_b (mg) je množství léčiva látky v těle [9].

Protože většina léčiv se vylučuje hlavně renální exkrecí a metabolismem, můžeme uvažovat celkovou konstantu eliminace jako součet jednotlivých konstant, $k_e \approx k_r + k_m$. Celková míra eliminace se poté popisuje vztahem

$$-\frac{dA_b}{dt} = k_e \cdot A_b, \quad (8)$$

kde A_b (mg) je množství látky v těle a k_e (1/h) je celková eliminační konstanta [9].

Poločas eliminace se poté určuje stejným poměrem, jako poločas absorpce viz kapitola 1.2.1.

Nejdůležitějším farmakokinetickým parametrem je dle publikací [8; 9] clearance. Clearance určité látky je množství plazmy, které se očistí od této látky za jednotku času. Pokud je u pacienta podezření na změněnou hodnotu clearance (pomalý/střední/rychlý metabolizátor), musí být u něj provedena regulace dávky. Renální clearance je důležitá především pro predikci dávkování a toxicity u léčiv vylučovaných v podobě původní látky a léčiv s nízkým terapeutickým indexem, jako je např. Vancomycin [11]. Odlišnosti v hodnotách clearance byly jedním z hlavních popudů pro rozvoj TDM i vytvoření zadání této diplomové práce. Podle definice se jedná o poměr rychlosti eliminace léčiva z těla a jeho koncentrace v plazmě. Matematicky vyjádřeno vztahem

$$\text{míra eliminace} = Cl \cdot C, \quad (9)$$

kde Cl (ml/h) je clearance a C (mg/L) je koncentrace léčiva v plazmě [8].

Celková clearance je dána součtem renální a nerenální složky. V praxi se často omezuje suma všech nerenálních clearance (k_n) na clearance hepatální (k_h), $k_n \approx k_h$. Pro celkovou clearance tedy platí vztah

$$Cl = Cl_r + Cl_h, \quad (10)$$

kde Cl (ml/h) je celková clearance, Cl_r (ml/h) je renální clearance a Cl_h (ml/h) je clearance hepatální [9].

Clearance a distribuční objem patří mezi tzv. primární farmakokinetické parametry. Tyto parametry jsou nezávislé a jejich hodnota se nemění (distribuční objem zůstane stejný při změně clearance a opačně). Vztah mezi nimi popisuje výraz

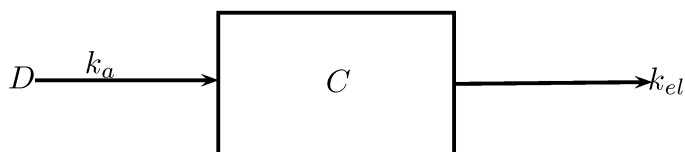
$$k_e = \frac{Cl}{V_d}, \quad (11)$$

kde k_e (1/h) je eliminační konstanta, Cl (ml/h) je celková clearance a V_d (ml) je distribuční objem.

2.2.4 Kompartimentové modelování

Modely obecně představují zjednodušený abstraktní popis reálného systému resp. soubor instrukcí pro generování dat popisujících chování reálného systému [12]. Podle Eykhoffa [13] se modelem rozumí reprezentace podstatných vztahů existujícího (reálného) systému, která představuje znalosti o tomto systému v použitelné formě. PK model nám umožňuje jednat predikovat chování léčiva v těle pacienta, ale také je sám o sobě stručným a jednoznačným shrnutím známých informací o léčivu. Dle studie [14] má často parametr modelu, který je naitován (více v kapitole 4.3) na soubor dat, větší vypovídající hodnotu než kdybychom prezentovali všechna data. Díky tomu jsou PK modely často využívány ve všech fázích výrobního procesu léčivých přípravků [15].

Předpokládáme-li, že se pozorovaná látka v daném systému vyskytuje v diskretních oblastech tzv. kompartimentech, poslouží nám pro popis její dynamiky v systému kompartmentová analýza. Jedná se o postup, jež určitým způsobem zmechanizoval formální matematický popis systému. Kompartimentem přitom můžeme rozumět určitou koncepční zónu daného systému, kde všechny její části podléhají působení týchž vlivů. V modelování biologických systémů to může být např. kostní dřev, krev nebo celé lidské tělo [12]. Prvotní struktura modelu vzniká na základě dostupných dat z literární rešerše nebo konzultací mezi lékařem a technikem. Struktura je vyjádřena blokovým kompartmentovým schématem [1].



Obrázek 2.2: Ukázka schématu jednokompartimentového modelu z [16].

Díky tomuto poznatku se pro modelování PK/PD využívá především objektově orientovaných simulačních jazyků. Tyto jazyky využívají předem připravených objektů, jež mezi sebou navzájem komunikují. Objekt obsahuje různé atributy a metody, jejichž kombinace vytváří jeho vlastnosti. Při použití objektu je pak důležité jakou funkci vykonává, ale není důležité, jakým způsobem ji provede [17].

Následující přehled přibližuje vybrané objektově orientované simulační jazyky, které jsou vhodné pro simulování PK/PD modelů.

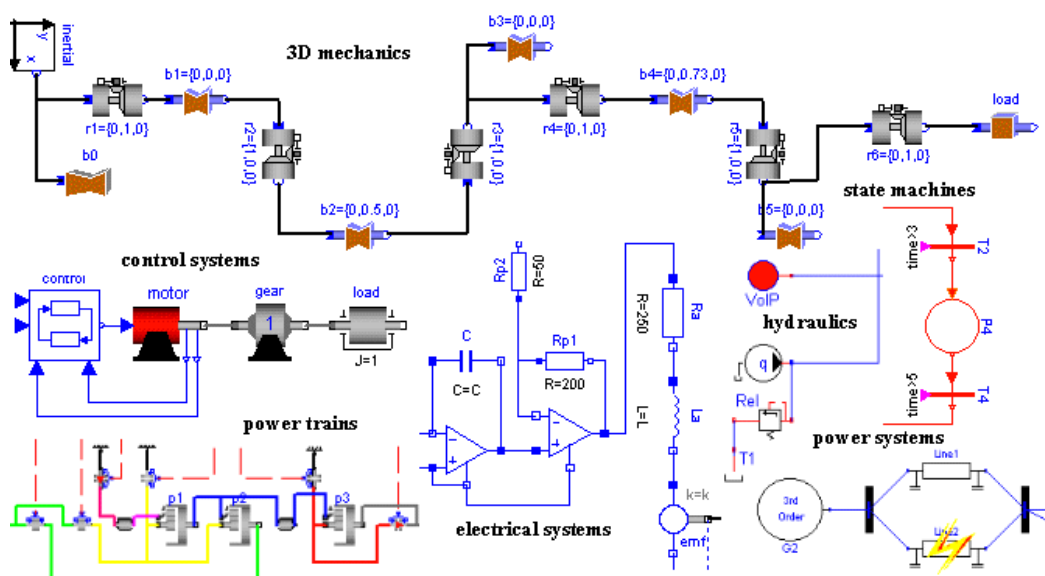
2.3 Přehled simulačních jazyků

Následující přehled porovnává různé simulační jazyky. Pro každý z jazyků jsou popsány jeho specifikace, výhody a nevýhody, přehled studií, ve kterých byl použit a jeho vhodnost pro tvorbu simulační farmakokinetických modelů.

2.3.1 Modelica

Jedna z nejrozšířenějších platform pro modelování obecně je Modelica. Modelica je objektově-orientovaný programovací jazyk pro modelování komplexních fyzikálních problémů. Jazyk je vyvíjen organizací Modelica Association. Výhodou je možnost propojení s knihovnou Modelica Standard Library, která obsahuje přes tisíc hotových modelových komponent a funkcí. Díky tomu lze obsáhnout široké množství fyzikálních problémů, což potvrzují např. studie Schamaie a Jaina [18; 19]. Modelica poskytuje také možnost nahlédnutí do interní struktury komponentu, čímž napomáhá uživateli k lepšímu rozhodování při řešení daného problému. Modelica umožňuje tvorbu modelů jak pomocí blokových diagramů, tak akauzálně a umožňuje použít oba tyto přístupy zároveň [20]. Při použití blokových diagramů jsou modely zapisovány jako algoritmus řešení rovnic popisujících daný systém. Při akauzálním modelování jsou jednotlivé komponenty systému popsány pomocí rovnic (diferenciální, algebraické, diskrétní) a zákonů zachování a nejsou zde explicitně určeny vstupy a výstupy systému [21].

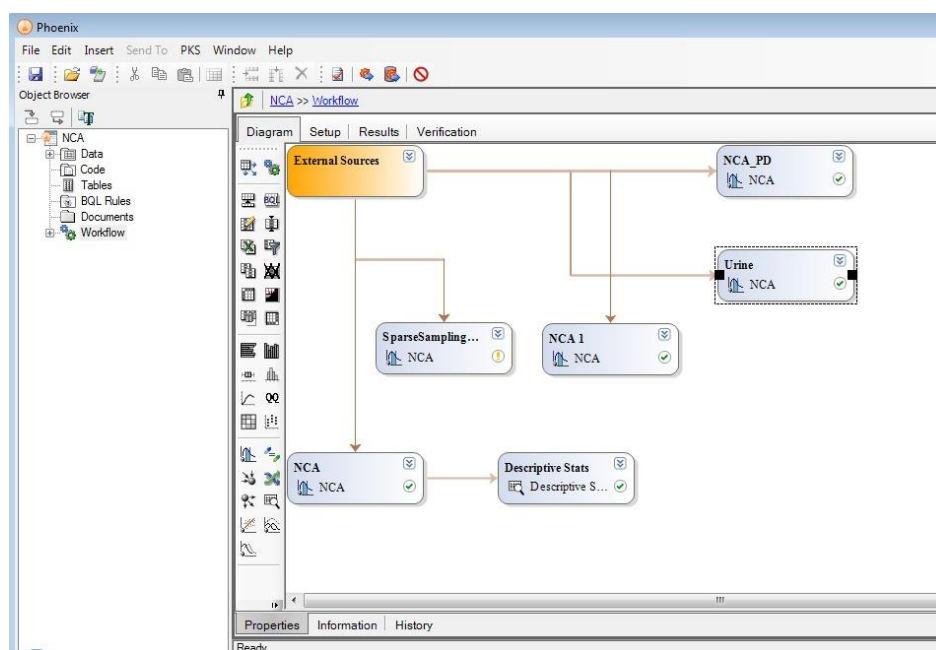
V jazyce Modelica je vytvořeno několik grafických simulačních prostředí, které převádí modely v blokové podobě do podoby rovnic. Některé jsou v tzv. verzi open-source (vyvíjené pod záštitou Modelica Association), čili s otevřeným zdrojovým kódem, který může kdokoliv upravovat, a některé jsou komerčně dostupné. Mezi ně patří například Dymola nebo MathModelica. Vhodnost jazyka pro potřeby modelování PK/PD modelů neúspěšně zkusil výzkumný tým kolem Martina Franssona v roce 2006 [22].



Obrázek 2.3: Ukázka komplexního modelu vytvořeného v jazyce Modelica [23]

2.3.2 Phoenix WinNonlin

Dalším simulačním jazykem je Phoenix WinNonLin. Jazyk Phoenix je produktem americké společnosti Certara. Při tvorbě modelů využívá nekompartmentový přístup (NCA, z angl. Non-compartmental analysis). Slouží především k PK/PD modelování a modelování toxikokinetiky. Součástí programu Phoenix WinNonlin jsou také nástroje pro další zpracování vygenerovaných dat. S tím souvisí i možnost generování grafů a tabulek, které mají dle výrobce automaticky publikační kvalitu. Modelování ve Phoenix umožňuje ukládání všech úkonů s daty od momentu jejich importování do dokončení analýzy a tím zabraňuje jejich ztrátě a nutnosti nové analýzy. Značnou výhodou je napojení platformy Phoenix WinNonlin na Phoenix Knowledgebase Server (PKS), jež obsahuje klinická data a studie, sdílená od ostatních uživatelů. Dle výrobce je Phoenix využíván vědeckými skupinami v cca 60 zemích. Pro hodnocení podávání léčiv, využívají Phoenix US Food and Drug Administration (FDA), Japan Pharmaceutical and Medical Device Agency, China Food and Drug Administration, and the UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Vhodnost jazyka pro PK/PD modelování podporují např. studie Nguyen a Shucka [24; 25]. Ačkoliv využívá jazyk NCA, mohl by být vhodným řešením pro tvorbu PK/PD modelu v rámci navazující diplomové práce.



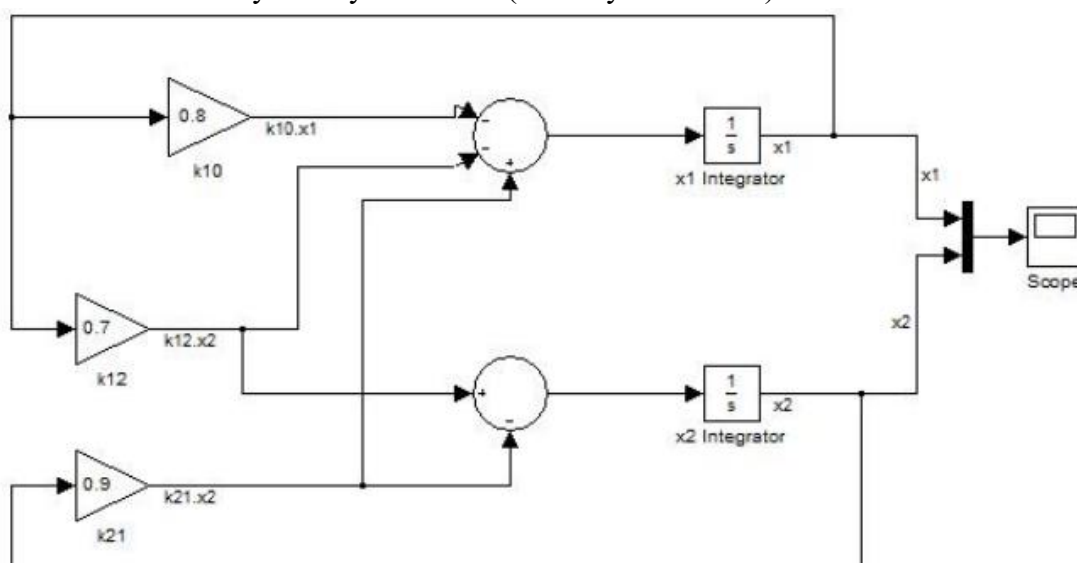
Obrázek 2.4: Ukázka pracovního prostředí Phoenix WinNonlin [26].

2.3.3 SAAM

Třetím v pořadí je jazyk SAAM. Program SAAM (Simulation Analysis And Modeling) je vyvíjen americkou společností The Epsilon Group. SAAM je software pro modelování, simulace a analýzu, který umožňuje vývoj kompartmentových modelů představujících biologické, metabolické a farmaceutické systémy. Výhodou programu je podle výrobce grafické prostředí, kterému lze snadno porozumět a snadno se používá. Nezávisle na znalostech matematického modelování mohou uživatelé snadno tvořit modely, provádět simulace a analyzovat výsledky. Modely a simulace vyvinuté v programu SAAM jsou spojeny s experimentálními daty uživatele a umožňují tak hlubší pochopení kinetiky a relativní důležitosti různých podsystemů modelovaného experimentu. SAAM dokáže navíc ještě generovat experimentální data k ověření hypotéz a prohloubení porozumění danému problému. SAAM generuje diferenciální rovnice automaticky na základě modelu, uživatel si může definovat další rovnice a určit způsob jejich řešení. SAAM umožňuje také numerické modelování, přičemž uživatel může přímo definovat soustavu algebraických rovnic nebo využít rovnice předdefinované. Program také umožňuje populační analýzu pomocí modulu PopKinetics s výpočty intervalů spolehlivosti, Monte Carlo simulace a citlivostní analýzu. Výsledky pak mohou být zobrazeny ve formě grafu nebo v tabulce. Pro identifikaci PK/PD parametrů pegfilgrastimu využil SAAM tým kolem LK. Roskose [27]. K podobným účelům SAAM používají i studie doktorky E. F. Choo [28; 29].

2.3.4 Simulink/SimBiology

V rámci studia na ČVUT mají studenti k dispozici modelovací platformu Simulink. Simulink je součástí programovacího prostředí MATLAB od společnosti Mathworks. Jedná se o nadstavbu, jež dokáže vytvářet modely a provádět simulace dynamických i statických systémů. Systémy jsou tvořeny blokovými schémata. Kromě předpřipravených bloků pro simulování spojitých i diskrétních systémů, poskytuje Simulink také knihovny hotových modelů (blokových schémat).



Obrázek 2.5: ukázka blokového schématu v prostředí Simulink

Jednotlivé modely jsou popisovány buď rovnicemi, nebo mohou být sestaveny z bloků, jež napodobují prvky reálných systémů. Výhodou je především propojení s programem MATLAB, ve kterém lze výsledky simulací dále vyhodnocovat.

Samotný Simulink ovšem není primárně nástrojem pro modelování PK/PD. Pro využití možností Simulinku je třeba znalost základů maticového a diferenciálního počtu. Společnost MathWorks proto vytvořila studijní materiály [30] a také nadstavbu SimBiology. SimBiology je prostředí pro modelování, simulace a analýzu dynamických systémů z oblastí farmakokinetiky, farmakodynamiky a systémové biologie. Na rozdíl od Simulinku jsou diferenciální rovnice generovány automaticky podle zvoleného blokového schématu, čímž se značně snižují nároky na matematické znalosti uživatele. SimBiology také obsahuje knihovnu běžných PK modelů, které lze podle potřeby upravovat. Program je proto také často využíván farmaceutickými společnostmi během vývoje nových léčiv a jejich klinického testování [31]. Na rozdíl od Simulinku, licence pro nadstavbu SimBiology není součástí licenčního balíčku studentů ČVUT.

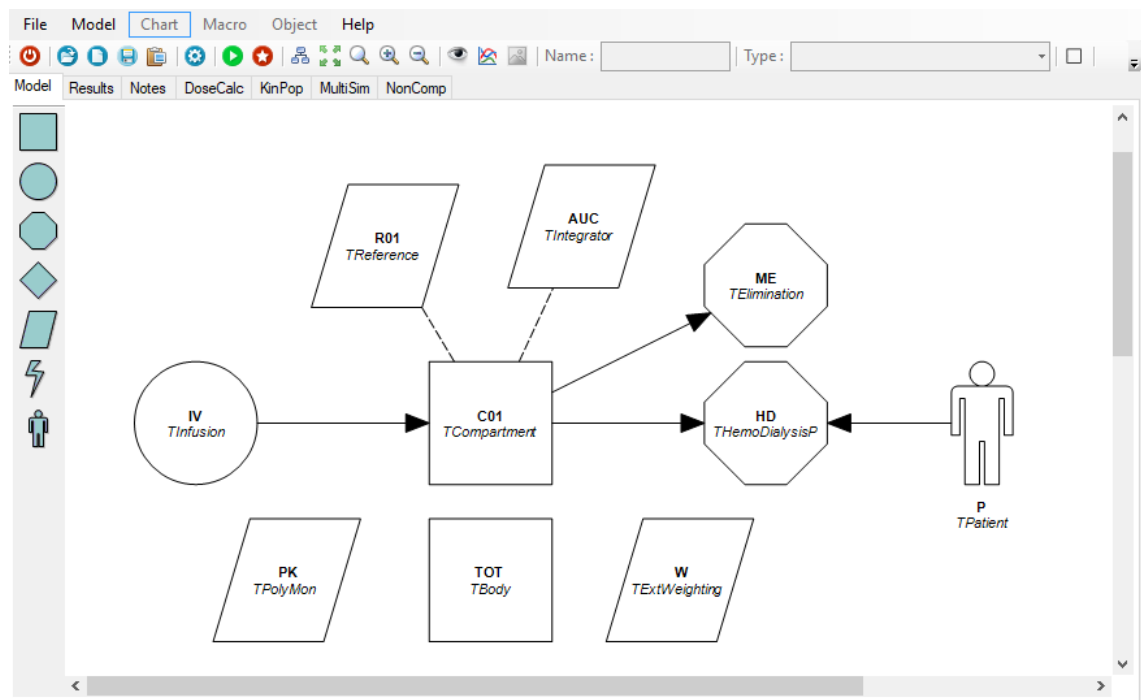
O možnosti tvorby modelů založených na principu stochastických diferenciálních rovnic se lze přesvědčit ve studii Mortensena [32]. Běžný PK/PD model popisuje např. studie [33]. Kvůli složitosti postupu vytváření PK/PD modelů v prostředí Matlab vzniklo i uživatelské rozhraní na bázi SimBiology, které má tento proces více zpřístupnit i neodborné veřejnosti [34].

2.3.5 EDSIM++

Posledním z porovnávaných jazyků je Edsim++. Jedná se o objektově orientovaný nástroj pro vizuální kompartmentové modelování farmakokinetiky a farmakodynamiky, který byl vyvinut českou společností Mediware, a.s. Součástí programu je rozsáhlá knihovna objektů, které reprezentují farmakokinetické a farmakodynamické procesy (kompartmenty, vstupy, výstupy, efekty, pacient atd.). Tyto objekty mohou být vzájemně propojeny. Každý objekt má své specifické vlastnosti (konstanty, parametry, proměnné, pozorování atd.) a může být použit pro tvorbu komplexních modelů, které jsou třeba ve vědeckých výzkumech. Dle výrobce je velice snadné software používat díky jeho uživatelskému rozhraní a je proto také vhodný pro výuku farmakokinetiky a farmakodynamiky. U všech objektů jsou přednastaveny všechny potřebné parametry pro provedení simulace. U nově vytvořeného modelu tak může být provedena simulace s defaultním nastavením parametrů (bez potřeby zadávat parametry ke každému objektu). Parametry modelu mohou být fitovány podle zadaných pozorování, eventuálně mohou být parametry randomizovány Monte Carlo simulací. Velkou výhodou programu je export modelu do programu MwPharm++, kde může být použit pro TDM. Podle výrobce jsou klíčovými prvky programu grafické rozhraní pro tvorbu kompartmentových modelů farmakokinetiky, farmakodynamiky a interakcí na těchto úrovních; rychlá simulace vytvořených modelů a zobrazení výsledků; rozsáhlá knihovna objektů, kterou lze rozšířit o další objekty pomocí jazyka C # a možnost rozšíření programu plug-iny (rovněž v jazyce C #); možnost zobrazení výsledků ve formě grafů nebo číselně v tabulkách, které je možno přímo exportovat do formátu OpenOffice Calc nebo Microsoft Excel; fitování

parametrů modelu; Monte Carlo simulace nebo výpočet dávkování léčiva. Program také umožňuje export do programovacího jazyka Modelica, ze kterého lze exportovat modely až do formátu MATLAB/Simulink (zprostředkovaně lze tedy přenést modely z Edsim++ do programu MATLAB/Simulink).

Jazykem EDSIM++ byly vytvořeny všechny PK/PD modely léčiv v databázi softwaru MwPharm++ společnosti Mediware [35]. EDSIM++ je ve světě běžně používán nejen pro tvorbu modelů nových léčiv, ale třeba simulaci poklesu množství bakterií v závislosti na hodnotách koncentrace léčiva (konkrétně Ceftazidime) [36] nebo např. jako součást evaluace rozhodnutí ve zdravotnických zařízeních [37].



Obrázek 2.6: Ukázka modelové struktury v EDSIM++ [Zdroj: vlastní]

2.4 Souhrn současného stavu problematiky

Modelování a simulace farmakokinetických modelů má ve světě široké uplatnění a již v současné době je běžně používáno. V ČR se ale v rámci přehledu současného stavu problematiky našlo minimum studií popisujících tvorbu takových modelů. Jedním z českých zástupců v oblasti TDM je společnost Mediware a.s., jež pro tvorbu svých modelů léčiv využívá simulační jazyk EDSIM++. Vhodnost jednotlivých jazyků byla již popsána v kapitole 1.3. Z jazyků určených přímo pro modelování v oblasti farmakologie nám pouze společnost Mediware a.s. poskytne licenční soubory pro volné používání jejich modelovacího softwaru. Pro diplomovou práci, která se bude zabývat tvorbou farmakokinetických populačních modelů, byl proto vybrán simulační jazyk EDSIM++. V současné chvíli společnost Mediware a.s. rozšiřuje svou databázi modelů léčiv o populační modely asijské populace. K tomuto kroku dochází především kvůli rozdílům farmakokinetických parametrů europoidní a mongoloidní rasy. Pro zvýšení přesnosti odhadů u pacientů mongoloidní rasy jsou tedy vytvářeny nové (přesnější) modely léčiv, což bylo motivací i pro vznik zadání této diplomové práce.

Mezi základní farmakokinetické parametry matematického modelu patří:

Tabulka 2.2: Shrnutí základních farmakokinetických parametrů.

Parametr	Značka	Jednotky	Význam
Absorpční konstanta	k_a	-	Vyjadřuje relativní rychlost absorpce.
Biologická dostupnost	F	%	Vyjadřuje množství léčiva z dávky obsažené v podaném léčivém přípravku, které se dostává ve farmakologicky aktivní (ve většině případů metabolicky nezměněné) formě do systémového krevního oběhu.
Distribuční objem	V_d	L	Vyjadřuje hypotetický objem tělní tekutiny nutný k rozpuštění celé dávky léčiva v koncentraci, která je v krvi, koncentrace v jednotlivých tkáních.
Clearance	CL	L/h	Vyjadřuje množství látky, kterého se organismus zbaví za jednotku času.
Eliminační konstanta	k_e	-	Vyjadřuje relativní rychlost eliminace.
Poločas eliminace	$t_{1/2}$	h	Vyjadřuje čas potřebný k tomu, aby se koncentrace léčiva v plazmě snížila na polovinu počáteční hodnoty.

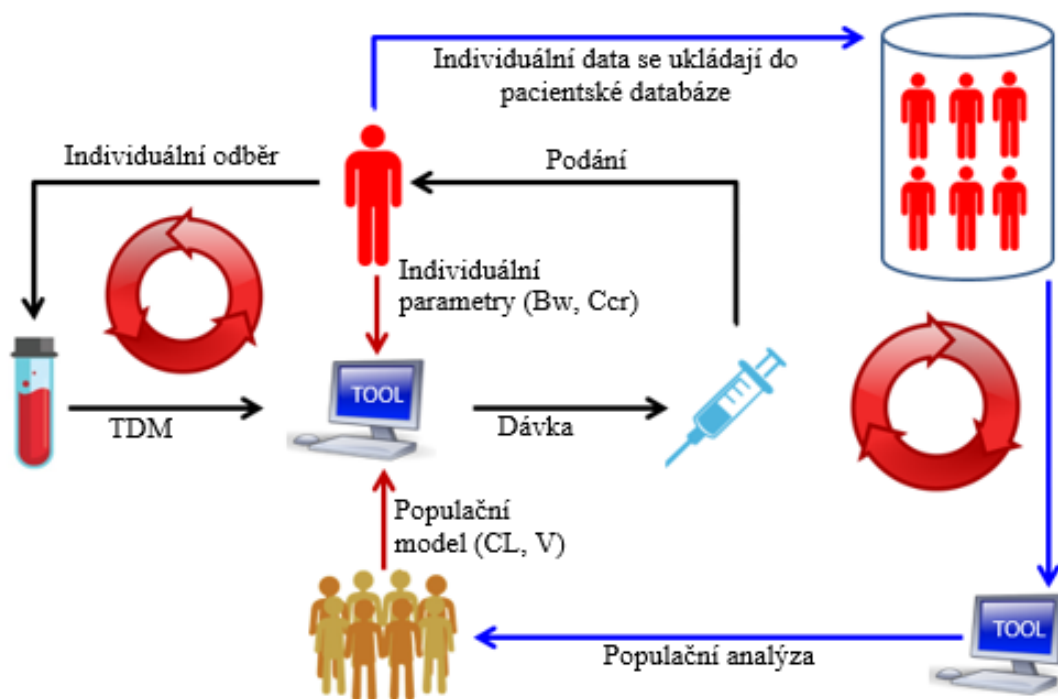
3 Cíle práce

Hlavním cílem diplomové práce je navrhnout a realizovat farmakokinetický model léčiva Vancomycin. Pro splnění hlavního cíle bude potřeba splnit dílčí cíle práce.

- Je potřeba vybrat vhodný simulační jazyk pro modelování a simulace v oblasti farmakokinetiky.
- Pro vybraný simulační jazyk popsat metodiku tvorby farmakokinetického modelu.
- Literární rešerší shromáždit farmakokinetické parametry pro Vancomycin a vytvořit model tohoto léčiva.
- Pomocí klinických patientských dat vytvořit virtuální pacienty pro populační analýzu.
- Následně populační analýzou upravit parametry původního modelu a provést analýzu výsledků z hlediska použití modelu v praxi.

4 Metody

Tato část práce se zabývá metodologií tvorby populačních farmakokinetických modelů léčiva Vancomycin. Popisuje postupy, principy a metody využité k získání výsledků v rámci této diplomové práce. Pacientská data byla dodána korejskou Konkuk University. Univerzita se dělí na dva kampusy, z nichž jeden je v Seoulu a druhý v Chungju, s přibližně 29 000 zapsanými studenty [38]. Pro uvedení do problematiky tvorby populačního farmakokinetického modelu, jež podrobněji rozebírají následující kapitoly, je níže uvedeno schéma celého procesu (obrázek 4.1). Nejdříve model vznikne na základě informací o léčivu z literární rešerše nebo provedením studie, jejíž výsledkem jsou farmakokinetické parametry daného léčiva. Po sestrojení první verze modelu je navržen experiment, při kterém se sbírají pacientská data (vzorky plazmy). Nasbíraná pacientská data jsou využita pro úpravu původního modelu. Ten ve výsledku může sloužit pro optimalizaci dávkování léčiva u každého pacienta.



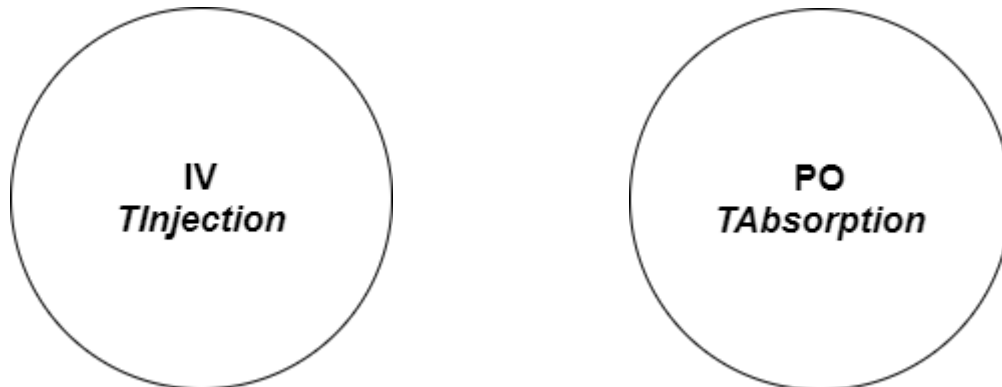
Obrázek 4.1: Schéma procesu tvorby populačního PKPD modelu léčiva, kde TOOL představuje vhodný software (např. MwPharm++ nebo KinPop++), Bw značí tělesnou hmotnost, Ccr je clearance kreatininu, CL je celková clearance a V je distribuční objem [Zdroj: Vlastní].

4.1 Tvorba modelu v EDSIM++

V rámci přehledu současného stavu problematiky byl vytvořen přehled objektově orientovaných modelovacích jazyků, ze kterých byl následně vybrán EDSIM++. Farmakokinetické parametry popisují např. publikace [6; 7; 39]. Všechny farmakokinetické modely se skládají primárně ze tří hlavních oblastí. Těmi jsou podání léčiva, průběh léčiva v těle a jeho vyloučení. Dále jsou přítomny pomocné bloky, jež umožňují implementaci modelu do softwaru pro TDM MwPharm++. Jednotlivé objekty se propojují stylem „drag and drop“ v jeden funkční celek, přičemž směr průchodu léčiva vždy znázorňují šipky, viz obrázek 5.1. Každý objekt obsahuje příslušné diferenciální rovnice, jež simulují osud léčiva v těle pacienta. Konkrétní diferenciální rovnice jednotlivých bloků představují know how společnosti Mediware a z toho důvodu nemohou být uveřejněny v této práci.

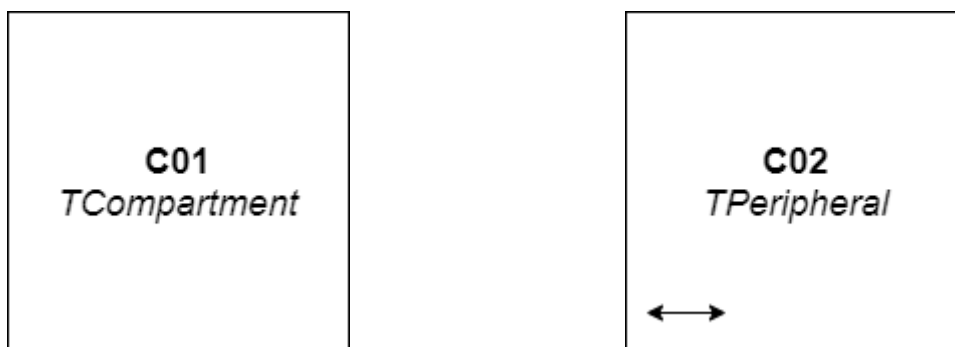
4.1.1 Objekty simulačního jazyku EDSIM++

Dle Cohena [6] se Vancomycin podává převážně orálně nebo intravenózně. Pro výchozí strukturu modelu je proto nutné zakomponovat obě varianty podání. V EDSIM++ jsou požadované možnosti administrace reprezentovány objekty na obrázku 4.2.



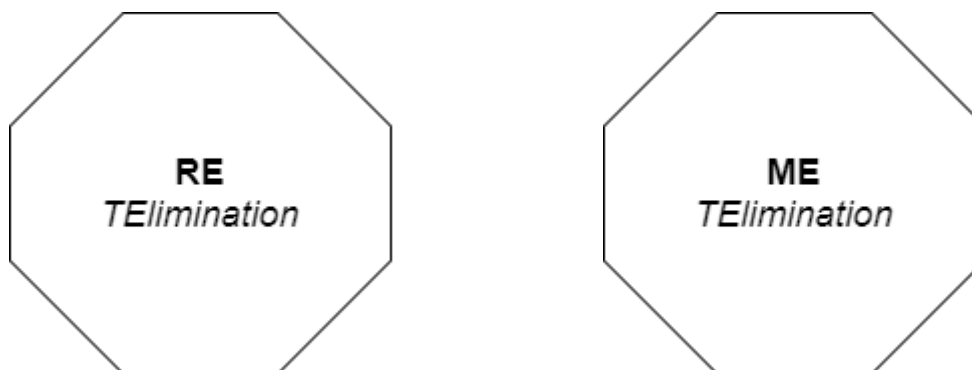
Obrázek 4.2: objekty *i.v.* (vlevo) a *p.o.* (vpravo) administrace léčiva prostředí EDSIM++ [Zdroj: vlastní]

Distribuci léčiva v těle popisují bloky centrálního a periferního kompartmentu (Obrázek 4.3). Kompartmentové bloky jsou kontejnery pro danou látku, viz kapitola 2.2.4. Centrální určuje množství, distribuční objem a koncentraci látky v těle. Periferní poté představuje další možnost pro distribuci látky (většinou metabolitu) [40]. Výběr počtu kompartmentů byl proveden na základě doporučení z holandské studie [41]. Obecně se počet kompartmentů určuje podle schopnosti modelu aproximovat jednotlivé observace. Větší počet rovnic dvoukompartimentového modelu lépe proložil naměřená data. Ověření předpokladu probíhalo manuálně pro 10 náhodně vybraných pacientů.



Obrázek 4.3: Bloky pro centrální (vlevo) a periferní (vpravo) kompartment prostředí EDSIM++ [Zdroj: vlastní]

Pro eliminaci je podle [39] potřeba zařadit bloky renální exkrece i metabolického odbourávání. V EDSIM++ jsou eliminační bloky znázorněny vždy osmiúhelníkovými bloky, viz obrázek 4.4.



Obrázek 4.4: Blok pro renální exkreci (vlevo) a metabolismus (vpravo) prostředí EDSIM++ [Zdroj: vlastní]

Další skupinou bloků jsou tzv. pomocné bloky pro implementaci do softwaru MwPharm++. Patří sem např. referenční blok TReference, jehož funkce je vykreslování přerušovaných čar terapeutického rozmezí a další. Tyto bloky nesouvisí přímo se stavbou modelu léčiva Vancomycin a proto zde nebudou blíže vysvětlovány. Jednotlivé farmakokinetické parametry modelu Vancomycinu byly převzaty ze studie nizozemské nemocnice VU v Amsterdamu [41].

4.1.2 Kovariáty

Kovariáty se v populačním pk modelování nazývají proměnné, které jsou specifické pro pacienta (subjekt) a mohou nějakým způsobem ovlivnit farmakokinetiku léčiva. Jedním z cílů při tvorbě modelu je přiřadit tyto proměnné k farmakokinetickým parametrům, jež ovlivňují (v našem případě pro clearance a distribuční objem). Mezi

takové kovariáty typicky patří hmotnost, věk, pohlaví nebo hodnota sérového kreatininu [42]. Jakým způsobem je kovariát do modelu zpracován závisí především na jeho vlastnostech. Obecně převládají hlavně 3 typy implementace: lineární, exponenciální a mocninná. Lineární tvar je níže demonstrován na příkladu potenciálního vlivu věku pacienta na změně hodnoty clearance:

$$CL = \theta_1 + \theta_2 V\check{e}k, \quad (12)$$

kde CL je clearance (L/h), θ_1 (L/h) je střední hodnota parametru clearance a θ_2 (-) je vliv věku pacienta na hodnotu clearance.

Pokud závislá proměnná a kovariát vykazují nelineární závislost, můžeme je vyjádřit buď exponenciálním tvarem:

$$CL = \theta_1 \cdot \exp(\theta_2 V\check{e}k), \quad (13)$$

kde CL je clearance (L/h), θ_1 (L/h) je střední hodnota parametru clearance a θ_2 (-) je vliv věku pacienta na hodnotu clearance,

nebo mocninnou funkcí:

$$CL = \theta_1 \cdot (V\check{e}k)^{\theta_2}, \quad (14)$$

kde v tomto případě CL je clearance (L/h), θ_1 (L/h) je hodnota parametru clearance, když věkový kovariát je roven 1 a θ_2 (-) je změna přirozeného logaritmu clearance (lnCL) na jednotku změny přirozeného logaritmu (lnVěk) [42].

Větší počet kovariátů s různou škálou a měřítkem může vést k nestabilitě při optimalizačním procesu. V praxi se proto při modelování často využívá standardizovaných tvarů. Pro věk s průměrnou hodnotou 40 let a váhu s průměrnou hodnotou 80 kg by rovnice pro výpočet clearance vypadala následovně [42]:

$$CL = \theta_1 + \theta_2 \cdot \left(\frac{V\check{e}k}{40}\right) + \theta_3 \cdot \left(\frac{Hmotnost}{80}\right), \quad (15)$$

kde CL je clearance (L/h), θ_1 (L/h) je střední hodnota parametru clearance a θ_2 (-) je vliv standardizovaného kovariátu věku pacienta na hodnotu clearance a θ_3 je vliv standardizovaného kovariátu hmotnosti na hodnotu clearance. Výběr jednotlivých kovariátů byl dělán manuálně zkoušením jejich vlivu na výslednou kvalitu fitování (více v kapitole 4.3.)

Jedním ze způsobů automatického navyšování hodnot jednotlivých parametrů modelu je alometrický růst. Jedná se o rychlou metodu, jež je běžně používána pro interpolaci nebo extrapolaci hodnot farmakokinetických parametrů mezi různými živočišnými druhy. Princip alometrie spočívá ve změně určitých vlastností a parametrů metabolických procesů jako funkce rozměrů těla (hmotnost, plocha apod.). O použití této metody ve farmakokinetickém modelování hovoří například studie [43; 44]. Obzvláště pro úpravu dávkování léčiv u dětí se stále občas používá alometrických nomogramů.

Alometrický růst byl v této práci využit pro navyšování hodnot distribučního objemu jako funkce tělesné hmotnosti a renální složky eliminace jako funkce hodnoty sérového kreatininu.

$$V_d = \theta_1 \cdot \left(\frac{Lbmc}{70}\right)^{1.00}, \quad (16)$$

kde V_d (L/70 kg) je distribuční objem, θ_1 je střední hodnota parametru a $Lbmc$ (kg) je čistá hmotnost pacienta.

4.2 Návrh experimentu pro sběr dat

Návrhem experimentu při tvorbě farmakokinetického modelu se myslí proces, jehož výsledkem jsou ideální časy odběrů vzorků krve pacienta. Tento proces hraje důležitou roli při tvorbě populačních modelů, jelikož zvyšuje přesnost výsledného odhadu parametrů a zároveň zabraňuje vzniku dalších nákladů vyplývajících z nutnosti provést nový experiment [45]. Pro správné odhadnutí odběrových časů bylo využito citlivostní funkcí jednotlivých parametrů. Citlivostní funkce dvou parametrů nám říkají, jak velkou změnu u prvního parametru vyvolá změna parametru druhého. V našem případě budeme vždy porovnávat změnu jednotlivých specifik modelu se změnou hladiny koncentrace. Extrémy citlivostních funkcí parametru poté představují ideální časy odběrů krevní plazmy, jelikož nesou největší informaci.

Matematický aparát výše popsaného je následující. Základní křivkou osudu léčiva v těle je průběh koncentrace za čas

$$C = F(t), \quad (17)$$

kde, C (mg/L) je koncentrace léčiva v plazmě a t (h) je čas.

Citlivostní funkce (S) je poté parciální derivací koncentrace podle vybraného parametru v čase

$$S(t) = \frac{\partial C}{\partial P}. \quad (18)$$

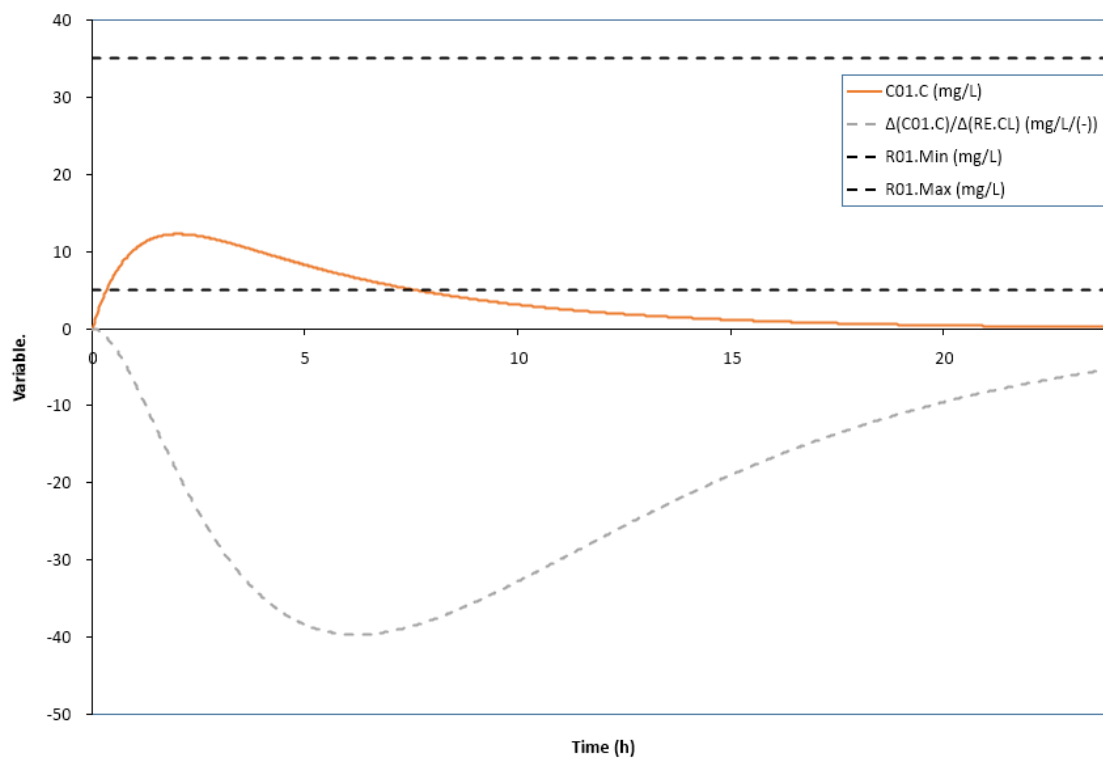
Při řešení nahradíme nekonečně malou změnu parametru reálným krokem změny

$$\Delta P = 0,001 \cdot P. \quad (19)$$

Nejprve provedeme první simulaci s původním parametrem P a zaznamenáváme všechny hodnoty $C(t)$. Následně dočasně změníme hodnotu parametru P ($P = P + \Delta P$), a simulaci opakujeme. Rozdíl hodnot C první a druhé simulace je ΔC . Platí tedy vztah

$$S(t) = \frac{\partial C}{\partial P} \approx \frac{\Delta C}{\Delta P}. \quad (20)$$

Pro citlivostní analýzu parametrů Vancomycinu byl v diplomové práci použit nástroj softwaru EDSIM++.



Obrázek 4.5: Ukázka citlivostní funkce S (- -) pro parametr clearance ($RE.CL$) v závislosti na změně koncentrace ($C01.C$). $R01.Min$ a $R01.Max$ jsou referenční hodnoty terapeutického okna pro dané léčivo. Export z EDSIM++ [Zdroj: vlastní].

4.3 Metody zpracování naměřených dat

Od partnera z Konkuk University v Seoulu byla dodána anonymizovaná patientská data. Celkem bylo přijato 50 pacientů mongoloidní rasy, rozdělených do 4 skupin podle pohlaví a rychlosti glomerulární filtrace (GFR), viz tabulka 4.1.

Tabulka 4.1: Počty pacientů v jednotlivých skupinách

Název skupiny	počet pacientů
Ženy - vysoká GFR	15
Ženy - nízká GFR	10
Muži - vysoká GFR	15
Muži - nízká GFR	10

U každého pacienta byly uvedeny následující informace:

- ID
- pohlaví
- věk
- výška
- váha
- koncentrace kreatininu
- patologie
- kompletní historie administrace (datum, čas, roa, velikost a počet dávek, interval dávkování, délka infuze, hodnoty koncentrací v určených časech)

Veškerá data všech pacientů byla převedena do softwaru pro TDM MwPharm++. Software umožňuje převést surová data na virtuální pacienty a spočítat jejich individuální farmakokinetické parametry. Tento krok se provádí procesem tzv. fitování a je nezbytný pro výslednou populační analýzu, jež s individuálními farmakokinetickými parametry počítá. Proces fitování spočívá v úpravě odhadovaných parametrů tak, aby se minimalizovala objektivní funkce odhadu. Minimalizace může být provedena několika různými metodami. V diplomové práci byla použita nelineární varianta metody nejmenších čtverců, kterou v základním nastavení využívá software MwPharm++.

Minimalizace se řídí rovnicí

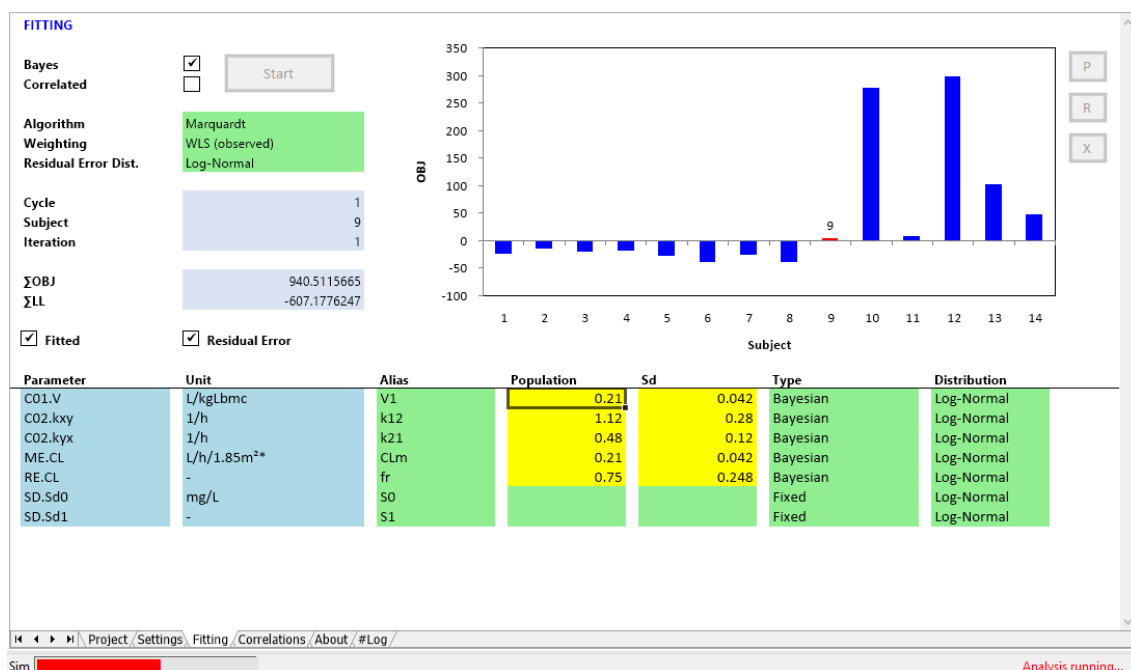
$$OBJ = \sum_{i=1}^n \left(\frac{C_{obs,i} - C_{est,i}}{\sigma_{obs,i}} \right)^2, \quad (21)$$

kde C_{obs} je naměřená koncentrace, C_{est} je odhad koncentrace, σ_{obs} je směrodatná odchylka naměřené koncentrace.

Cílem celého procesu je upravovat hodnoty odhadovaných koncentrací (pro každou naměřenou koncentraci; poté se všechny sčítají) tak, aby hodnota objektivní funkce (OBJ) byla minimální. Tento proces se provádí pro každého pacienta. Výsledkem procesu fitování jsou pacienti s upravenými farmakokinetickými parametry (odlišných od původních parametrů modelu), kteří poté slouží jako vstupní data pro populační analýzu. Přenos patientských dat mezi MwPharm++ a EDSIM++ zajišťují extrakční a exportní nástroje softwaru MwPharm++, které generují soubor ve formátu programu MS Excell, jež EDSIM++ dokáže načíst.

4.4 Populační analýza

Pro populační modelování bylo využito prostředí KinPop++. Nástroj KinPop++ je pluginem softwaru EDSIM++. Populační analýza spočívá v úpravě farmakokinetických parametrů prvotního modelu Vancomycinu na určitou populaci. Pro tuto diplomovou práci se jedná o čtyři skupiny korejských pacientů, viz kapitola 2.3.



Obrázek 4.6: Ukázka prostředí pro populační modelování KinPop++ [Zdroj: vlastní]

Na rozdíl od klasické metody minimalizace objektivní funkce popsané v předešlé kapitole, využívá Kinpop++ k odhadu parametrů populačního modelu MAP (z angl. maximum a posteriori probability) Bayesovský odhad. Tato metoda přidává k odhadu a naměřené hodnotě koncentrací ještě populační farmakokinetické parametry a odhadované (individuální) parametry [46].

Objektivní funkce odhadu má následující tvar

$$OBJ = \sum_{i=1}^n \left(\frac{C_{obs,i} - C_{est,i}}{\sigma_{obs,i}} \right)^2 + \sum_{j=1}^m \left(\frac{P_{pop,j} - P_{ind,j}}{\sigma_{pop,j}} \right)^2, \quad (22)$$

kde C_{obs} je naměřená koncentrace, C_{est} je odhad koncentrace, σ_{obs} je směrodatná odchylka naměřené koncentrace, P_{pop} je hodnota populačního pk parametru, P_{ind} je hodnota odhadovaného (individuálního) parametru a σ_{pop} je směrodatná odchylka populačního parametru.

Uvedená rovnice popisuje stav pro jednoho pacienta. S rostoucím počtem pacientů se logicky zvyšuje počet dílčích parametrů. Ukázka pro 10 pacientů:

$$P_{ind}^1, P_{ind}^2, P_{ind}^3, \dots, P_{ind}^{10},$$

kde P^1 - P^{10} jsou individuální pk parametry jednotlivých pacientů.

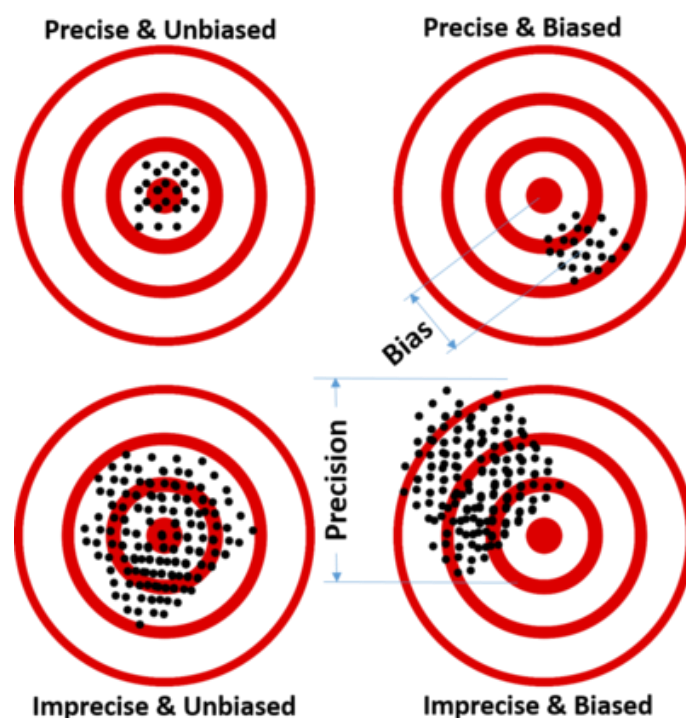
Celý proces minimalizace objektivní funkce poté začíná nafitováním (fitování viz kapitola 4.3) všech individuálních parametrů na počáteční hodnoty populačního parametru. Z nově získaných (nafitovaných) individuálních parametrů se poté dopočítá nový populační parametr (jako průměr nových individuálních parametrů).

$$P_{pop} = \frac{\sum_{i=1}^{10} P_{ind}^i}{10}, \quad (23)$$

Ten se poté dosadí zpět do rovnice 22. Popsaný proces představuje jeden cyklus. Cykly se opakují, dokud není hodnota populačního parametru neměnná.

4.4.1 Statistické vyhodnocení populační analýzy

Pro výsledné vyhodnocení výsledků populační analýzy je potřeba výstupy statisticky zpracovat. Možnostmi jak ohodnotit práci modelu se zabývají například publikace [47; 48; 49]. Pro statistické zpracování funkčnosti modelů v této práci bylo využito nejprve grafů goodness of fit (GOF) a poté také střední procentní chyby M(D)PE {z angl. Mean (median) procentual error} pro určení zkreslení (bias) a střední absolutní procentní chyby M(D)APE {z angl. Mean (median) absolute procentual error} pro určení preciznosti. Bias vyjadřuje jak vzdálená je odhadovaná hodnota od hodnoty skutečné. Preciznost vyjadřuje, jak podobných si bude několik odhadovaných hodnot určitého parametru [50]. Tyto vlastnosti jsou pro lepší pochopení vyjádřeny graficky na obrázku 4.7.

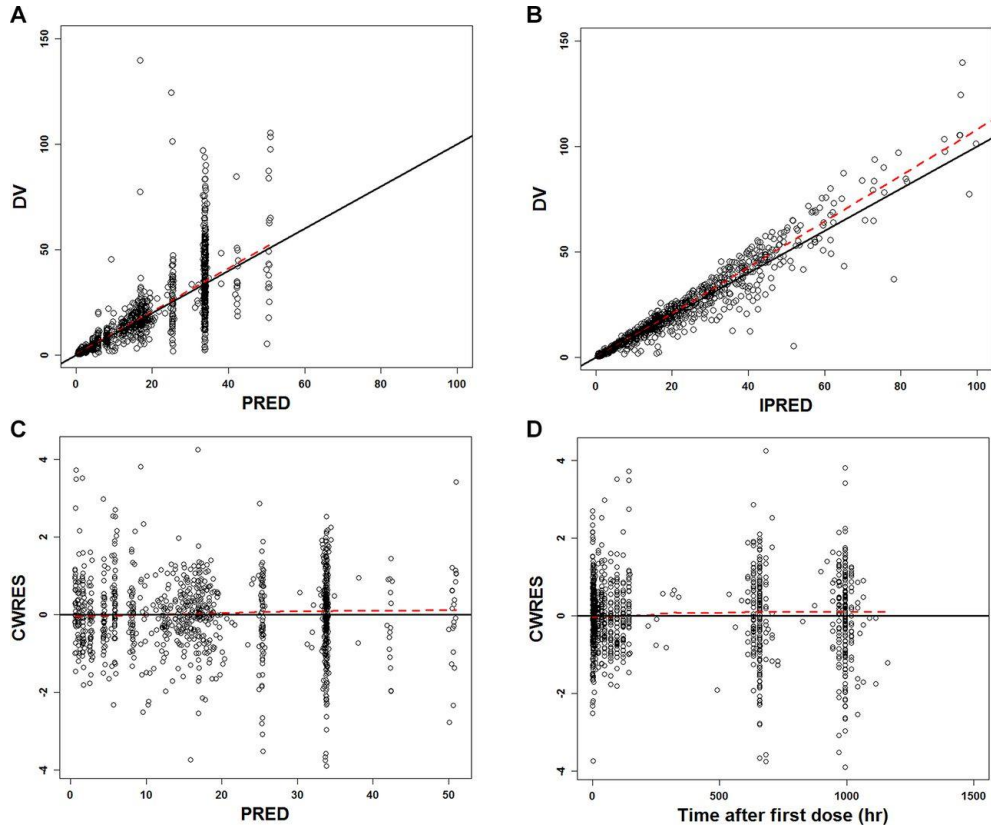


Obrázek 4.7: Grafická reprezentace zkreslení (angl. bias) a preciznosti (angl. precision). Levý horní roh ukazuje situaci precizního a nezkresleného měření [51].

GOF graf modelu obecně ukazuje jak dobře fituje sadu hodnot. Používají se mj. právě jako grafická interpretace zkreslení. Z pravidla jsou realizovány jako modelem predikované hodnoty (na ose x) oproti skutečně naměřeným hodnotám (na ose y). Tyto grafy jsou doplněné linií absolutní rovnosti a spojnicí trendu. Linie absolutní rovnosti reprezentuje ideální stav, kdy se predikované a naměřené hodnoty rovnají ($y = x$).

Guidelines pro reportování výsledků populační farmakokinetické analýzy od Evropské lékové agentury [48] doporučují mj. následující typy GOF grafů (veškeré grafy jsou uvedeny ve tvaru osa Y vs osa X):

- Naměřené hodnoty vs Individuální predikované hodnoty
- Naměřené hodnoty vs Populační predikované hodnoty
- Vážená rezidua vs Populační predikované hodnoty



Obrázek 4.8: Ukázky různých druhů grafů Goodness of fit. PRED jsou hodnoty predikované modelem, IPRED jsou individuální predikované hodnoty, DV jsou naměřené hodnoty a CWRES jsou hodnoty vážených reziduí [52].

Bias (zkreslení) a preciznost modelu vyjadřují hodnoty M(D)PE, respektive M(D)APE. Pro výpočet obou hodnot je nejprve nutno spočítat pro všechna měření chybu odhadu PE (z angl. Prediction error) podle vzorce 24.

$$PE = \frac{C_{obs} - C_{est}}{C_{obs}}, \quad (24)$$

kde PE je chyba měření, C_{obs} je hodnota naměřené koncentrace a C_{est} je hodnota predikované koncentrace.

Průměrnou procentní chybu, která podle Sheinera [47] vhodným ukazatelem zkreslení, poté spočítáme průměrováním všech PE jednotlivých měření pomocí vztahu

$$MPE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n PE_i \cdot 100\%, \quad (25)$$

kde MPE je střední procentní chyba a PE je chyba odhadu.

Pro hodnocení preciznosti modelu bylo využito absolutního ukazatele MAPE, který získáme jednoduchou úpravou předešlého vzorce

$$MAPE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |PE_i| \cdot 100\%, \quad (26)$$

kde MAPE je průměrnou absolutní procentní chybou a PE je chyba odhadu.

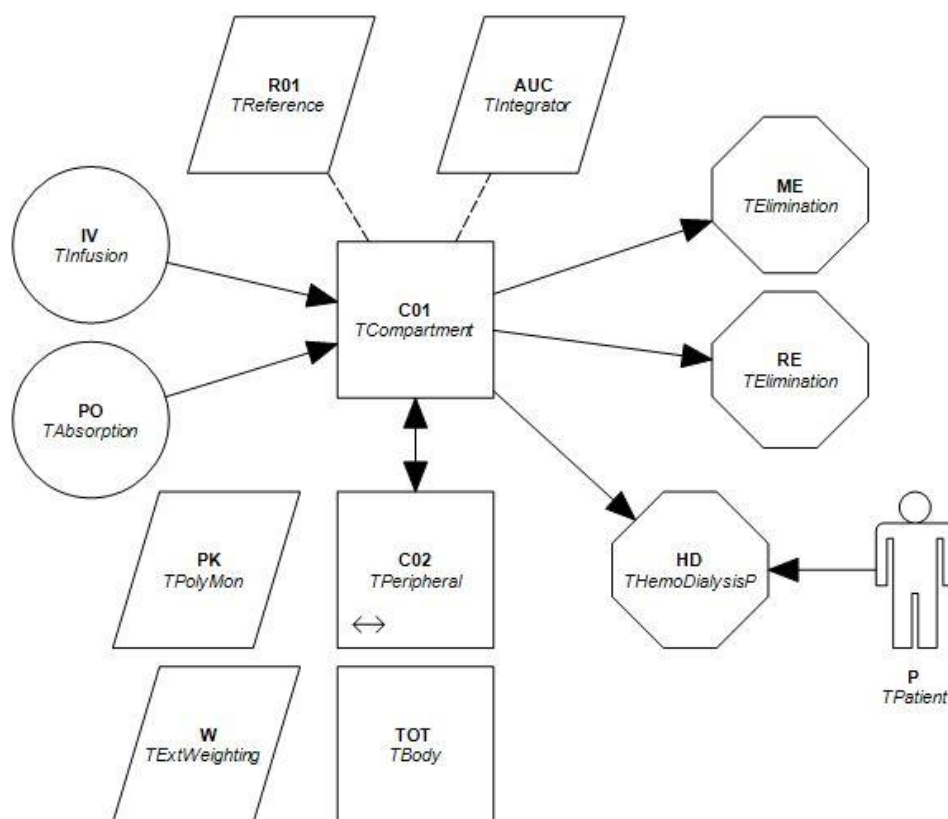
Pro získání dalších informací o používaném souboru patientských dat byly počítány i druhé varianty vzorců 25 a 26, ve kterých se namísto průměru bere jako střední hodnota medián jednotlivých chyb (MDPE a MDAPE).

5 Výsledky

V následujících podkapitolách jsou prezentovány všechny výsledky diplomové práce. Nejdříve je uvedena výsledná struktura farmakokinetického modelu Vancomycinu (Obrázek 5.1). Na obrázku 5.2 je k vidění původní nastavení parametrů, včetně jednotlivých kovariátů, jež hodnoty těchto parametrů ovlivňují (obrázek 5.3). Následují návrhy časů odběrů krevní plazmy (Obrázky 5.4 a 5.5). Dále jsou v tabulkách 5.3 – 5.6 prezentovány upravené hodnoty parametrů původního modelu, jakožto výsledky populační analýzy. Závěrem jsou na obrázcích 5.6 – 5.13 uvedeny grafy přesnosti fitování jednotlivých populačních modelů, včetně chyb predikce (Tabulka 5.7).

5.1 Výsledný farmakokinetický model Vancomycinu

Výsledná varianta struktury modelu léčiva Vancomycin se skládá z dvoukompartmentového systému s možnostmi i.v. a p.o. podání s renální i metabolickou eliminací.



Obrázek 5.1: Struktura 2-kompartmentového farmakokinetického modelu léčiva Vancomycin v prostředí EDSIM++ [Zdroj: Vlastní].

Nastavení hodnot jednotlivých farmakokinetických parametrů modelu je k vidění na obrázku 5.2. Populační parametry modelu (modré pozadí) jsou vždy uvedeny ve tvaru střední hodnoty parametru (PopValue) a směrodatné odchylky (SD).

PARAMETERS		All <input checked="" type="checkbox"/>	Pop <input checked="" type="checkbox"/>				
Name	PopValue	SD	Unit	Fit	Bayes	Log	
C01.C0	0 ±	0	mg/L	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
C01.fu	0.7 ±	0.1	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
C01.V	0.21 ±	0.042	L/kgLbmc	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
C02.fu	0 ±	0	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
C02.kxy	1.12 ±	0.28	1/h	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
C02.kyx	0.48 ±	0.12	1/h	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
HD.Eec	1 ±	0	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
HD.Eecr	1 ±	0	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
ME.CL	0.21 ±	0.042	L/h/1.85m ² *	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
P.Fd	0 ±	0	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
RE.CL	0.75 ±	0.248	-	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
W.GammaSD	1 ±	0	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
W.WeightTH	0 ±	0	day	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
C02.C0	0 ±	0	mg/L				
C02.CL	16.464 ±	4.116	L/h				
C02.txy	0.6188814 ±	0.15472	h				
C02.tyx	1.4440566 ±	0.361014	h				
C02.V	34.3 ±	8.575	L				
ME.k	0.0142857 ±	2.86E-03	1/h				
ME.th	48.520303 ±	9.704061	h				
PK.CL	4.5138965 ±	0	L/h				
PK.CL12	16.464 ±	0	L/h				
PK.CL13	0 ±	0	L/h				
PK.CL14	0 ±	0	L/h				
PK.fe	0.953477 ±	0	-				
PK.Thalf_01	0.3795228 ±	0	h				
PK.Thalf_02	8.5889004 ±	0	h				
PK.Thalf_03	0 ±	0	h				

Obrázek 5.2: Hodnoty parametrů výsledného modelu Vancomycinu v programu EDSIM++ [Zdroj: Vlastní].

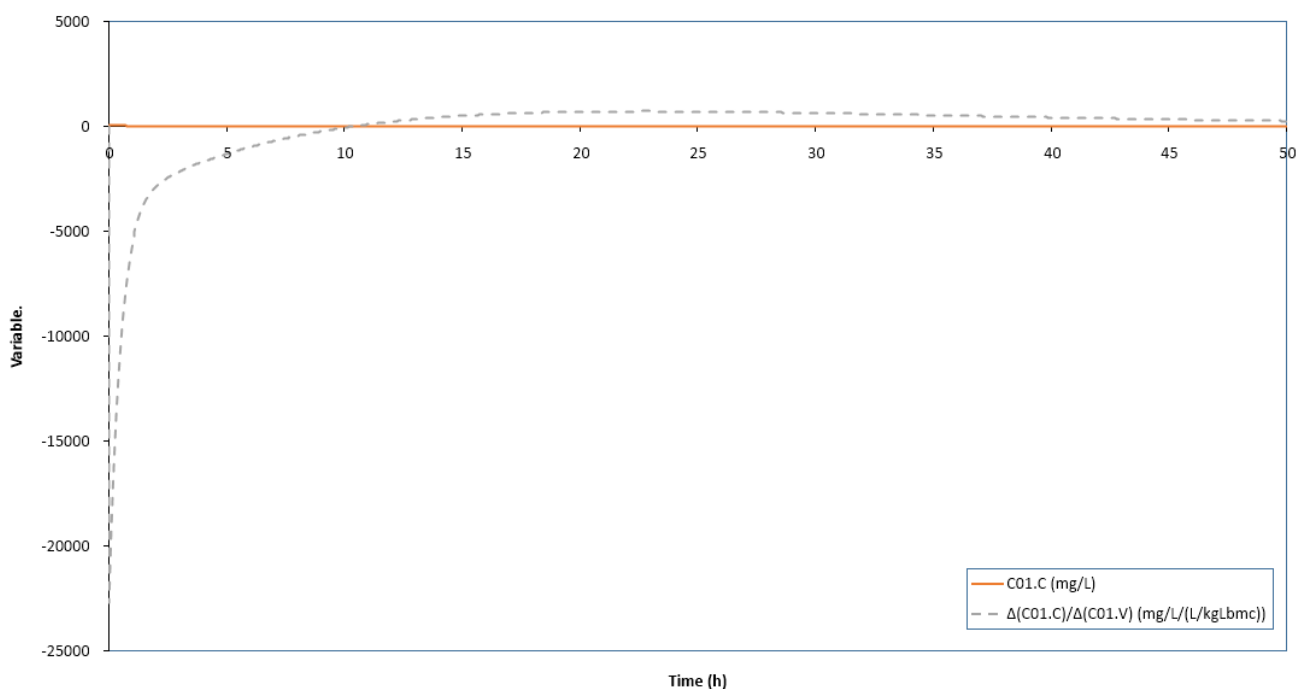
Pro distribuční objem bylo použito alometrické navýšení podle hodnoty hmotnosti pacienta. Pro renální clearance bylo použito alometrické navýšení podle hodnoty clearance sérového kreatininu. Pro metabolismus byl použit kovariát jaterní funkce. Navázání jednotlivých kovariátů v prostředí EDSIM++ je k vidění na obrázku 5.3.

PARAMETERS	Allometry			Covariate
	Scaler	Expo	Format	
Name	Scaler	Expo	Format	Symbol
C01.C0		1	3	
C01.fu		1	3	
C01.V	P.Lbmc		1	
C02.fu		1	3	
C02.kxy			0	
C02.kyx			0	
HD.Eec		1	3	
HD.Eecr		1	3	
ME.CL		1	2	P.LF
P.Fd		1	3	
RE.CL	P.CLcr		0	
W.GammaSD		1	3	
W.WeightTH		1	3	

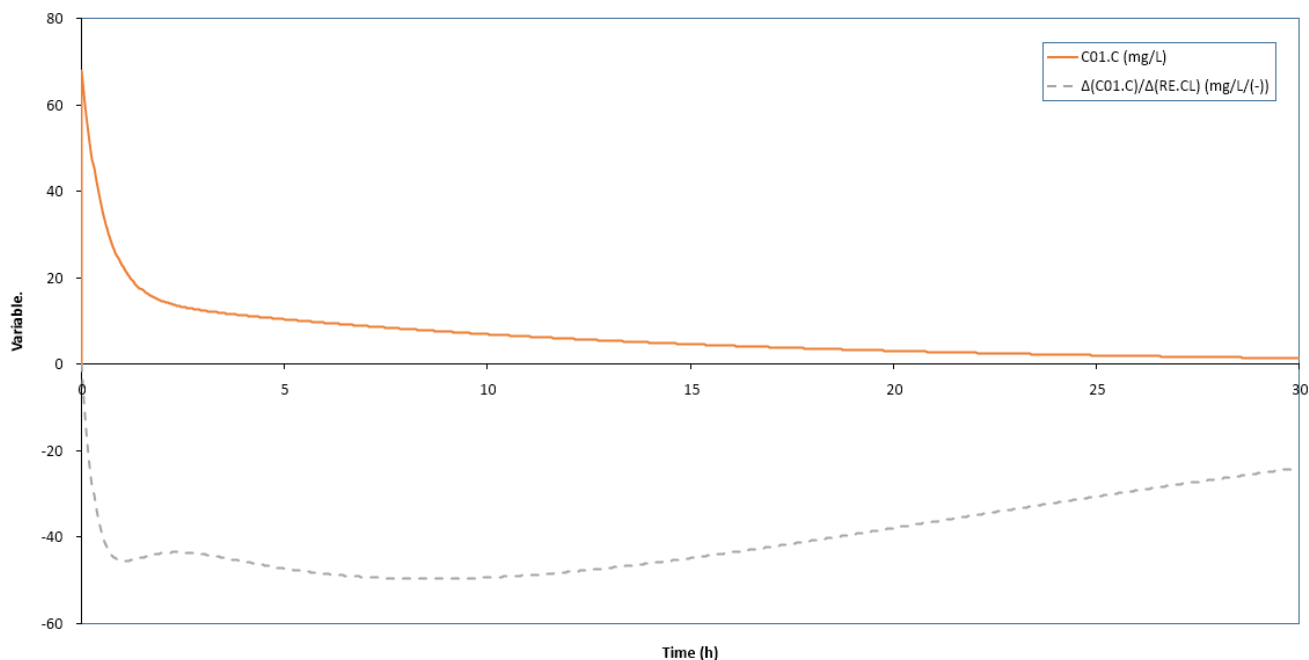
Obrázek 5.3: Přehled kovariátů použitých pro farmakokinetický model léčiva Vancomycin. *P.Lbmc* je hmotnost pacienta, *P.LF* je jaterní funkce a *P.CLcr* je clearance sérového kreatininu.

5.2 Navržené časy pro sběr patientských vzorků plazmy

Pomocí citlivostní funkce parametrů renální clearance a distribučního objemu, byly navrhnuty ideální časy pro odebrání vzorků krevní plazmy. Průběh citlivostních funkcí je na obrázcích 5.4 (pro distribuční objem) a 5.5 (pro renální clearance).



Obrázek 5.4: Graf průběhu citlivostní funkce pro parametr distribuční objem. Export z EDSIM++.



Obrázek 5.5: Graf citlivostní funkce pro parametr renální clearance.
Export z EDSIM++.

Ideální časy odběrů vzorků krevní plazmy byly určeny v lokálních maximech obou funkcí. Pro účely populační analýzy byly navrženy čtyři časy odběrů krevní plazmy, viz tabulka 5.1.

Tabulka 5.1: Doporučené časy odběrů krevní plazmy

Číslo odběru	Čas (h)
1	0,5
2	1,0
3	11,5
4	22,5

5.3 Výsledky populační analýzy

Následující přehled tabulek (5.2-5.6) ukazuje původní (tabulka 5.2) a výsledné upravené hodnoty farmakokinetických parametrů modelů jednotlivých skupin pacientů, jakožto výsledky populační analýzy. Upravené hodnoty vybraných parametrů byly získány fitováním na patientská data každé skupiny.

Tabulka 5.2: Parametry původního modelu Vancomycinu, jež byly vybrány pro populační analýzu

Parametr	Hodnota	SD
C01.V	0,2100	± 0,0420
ME.CL	0,2100	± 0,0420
RE.CL	0,7500	± 0,2480

Tabulka 5.3: Výsledné parametry populačního modelu - Skupina 1: Muži vysoká GFR

Parametr	Typ fitování	Hodnota	SD
C01.V	Bayesian	0,2905	± 0,1446
ME.CL	Fixed pop Bayes	0,2100	± 0,0436
RE.CL	Bayesian	0,7778	± 0,3752

Tabulka 5.4: Výsledné parametry populačního modelu - Skupina 2 Ženy vysoká GFR

Parametr	Typ fitování	Hodnota	SD
C01.V	Bayesian	0,2574	± 0,0358
ME.CL	Fixed pop Bayes	0,2096	± 0,0435
RE.CL	Bayesian	0,7233	± 0,3760

Tabulka 5.5: Výsledné parametry populačního modelu - Skupina 3 Muži nízká GFR

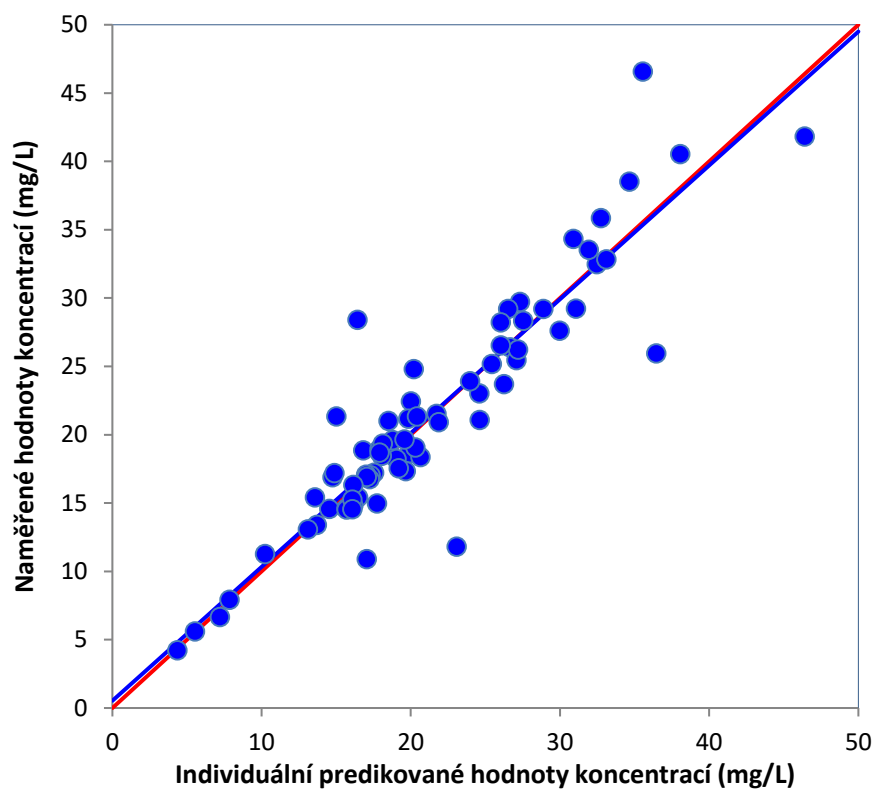
Parametr	Typ fitování	Hodnota	SD
C01.V	Bayesian	0,2382	± 0,0401
ME.CL	Fixed pop Bayes	0,2092	± 0,0441
RE.CL	Bayesian	0,8725	± 0,3453

Tabulka 5.6: Výsledné parametry populačního modelu Skupina 4 Ženy nízká GFR

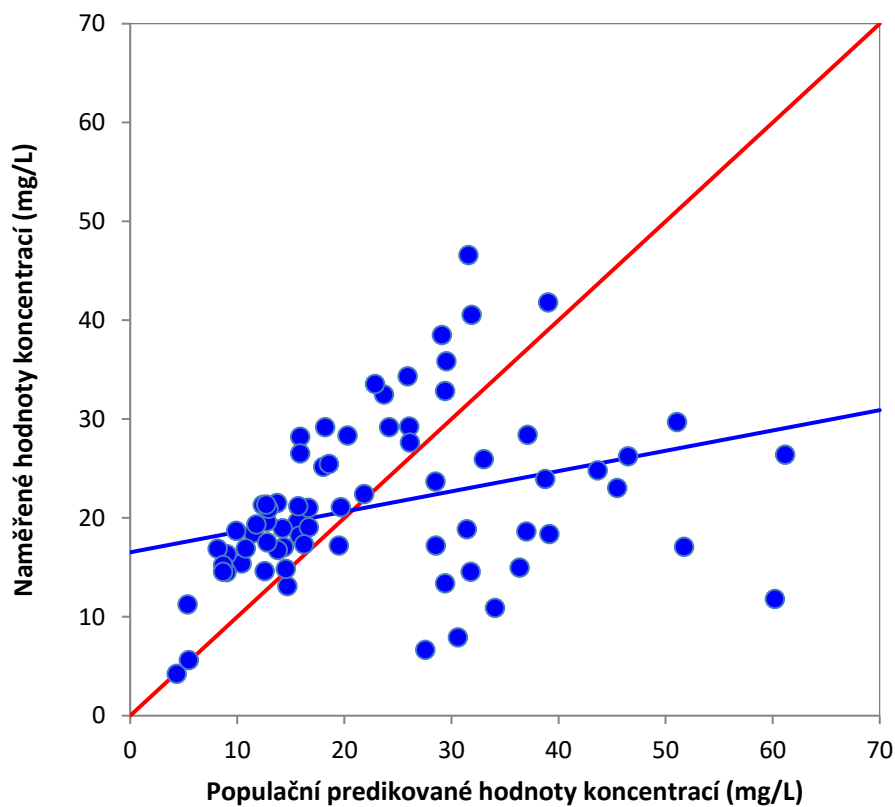
Parametr	Typ fitování	Hodnota	SD
C01.V	Bayesian	0,2429	± 0,0277
ME.CL	Fixed pop Bayes	0,2078	± 0,0439
RE.CL	Bayesian	0,6894	± 0,3313

Goodness of fit grafy individuálních predikovaných (IPRED) i populačních predikovaných (PRED) hodnot koncentrací v porovnání se skutečně naměřenými hodnotami prezentují pro všechny skupiny obrázky 5.6 – 5.13 níže.

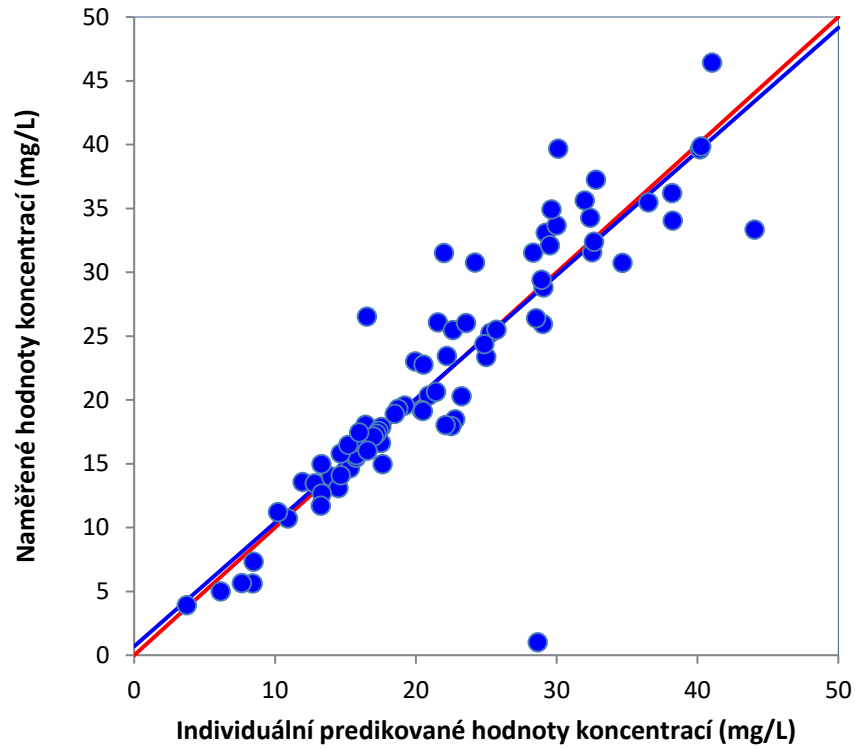
Červená linka představuje linii absolutní rovnosti, modrá linka je spojnice trendu.



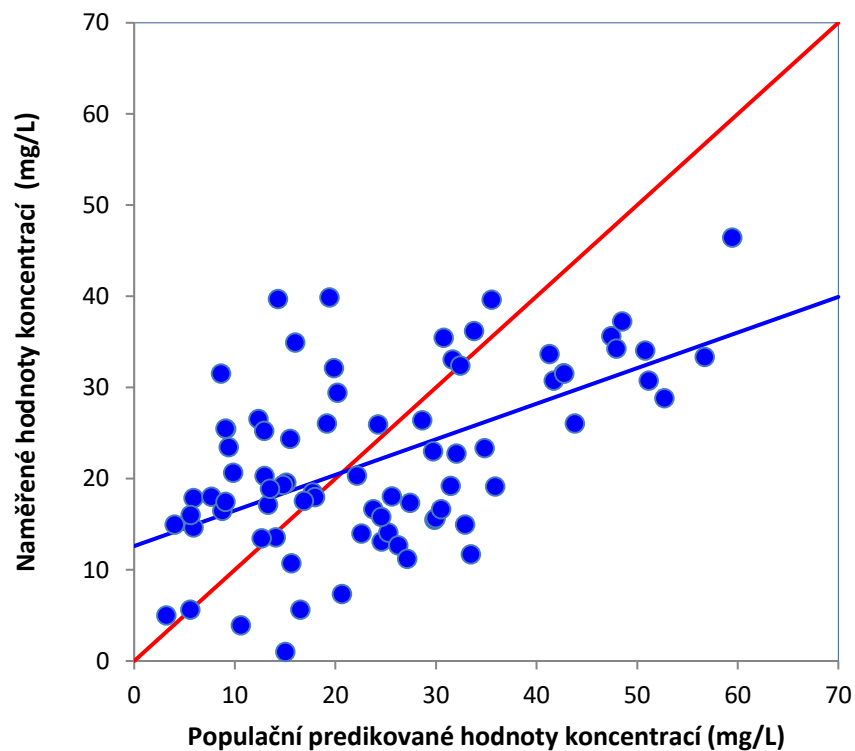
Obrázek 5.6: GOF graf: individuální predikované vs naměřené hodnoty - skupina 1.



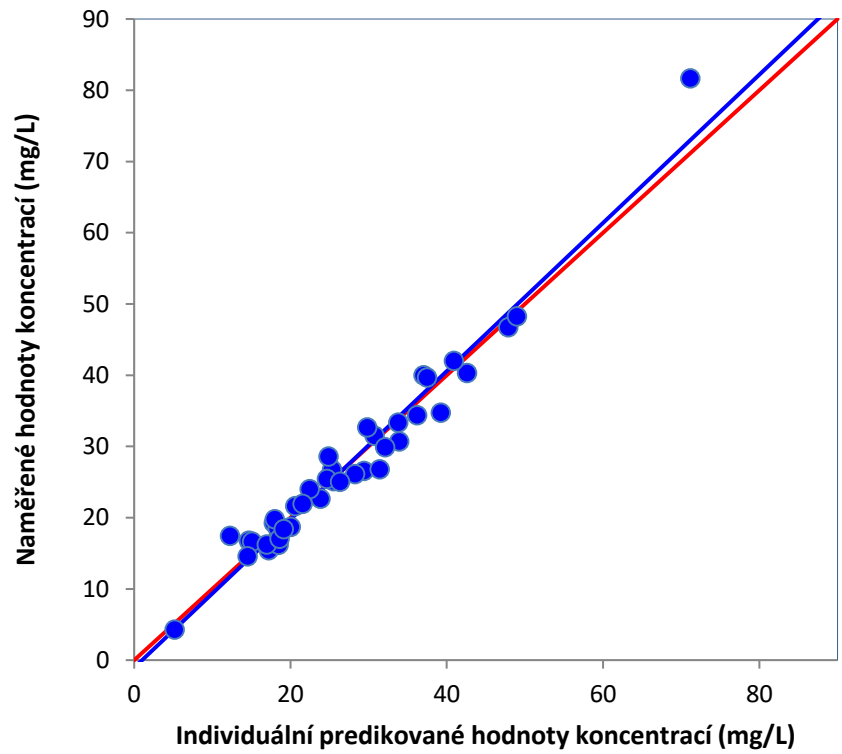
Obrázek 5.7: GOF graf: populační predikované vs naměřené hodnoty - skupina 1.



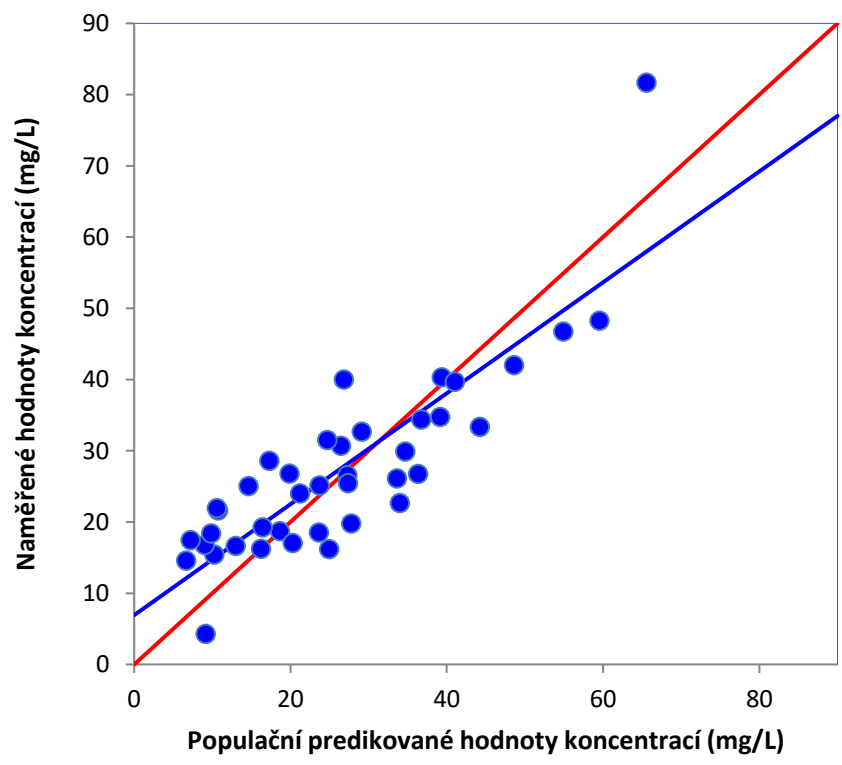
Obrázek 5.8: GOF graf: individuální predikované vs naměřené hodnoty - skupina 2.



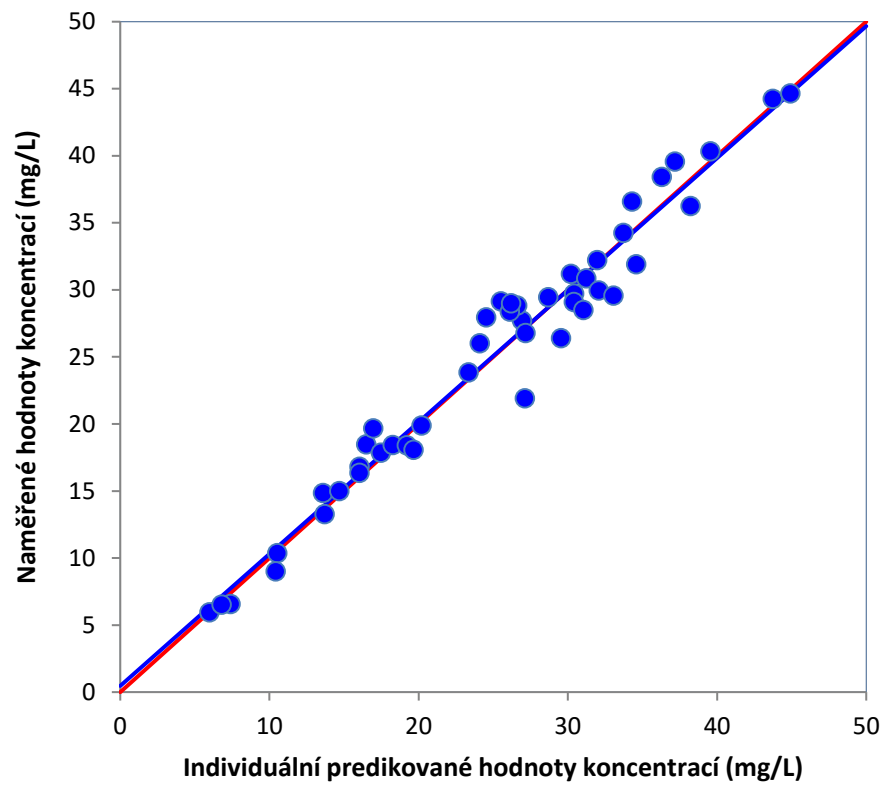
Obrázek 5.9: GOF graf: populační predikované vs naměřené hodnoty - skupina 2.



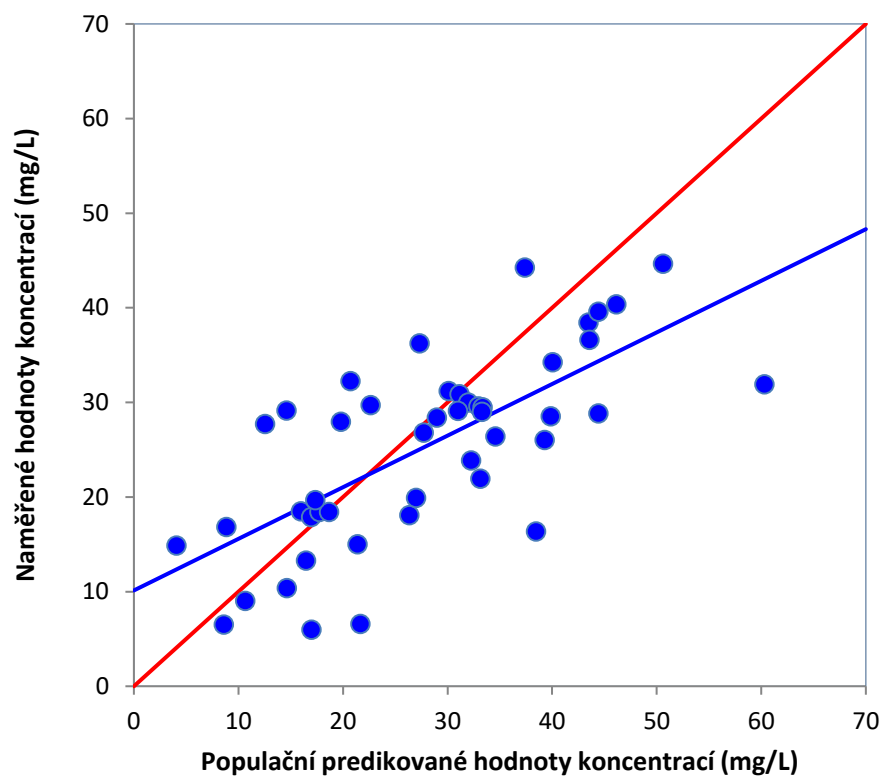
Obrázek 5.10: GOF graf: individuální predikované vs naměřené hodnoty - skupina 3



Obrázek 5.11: GOF graf: populační predikované vs naměřené hodnoty - skupina 3



Obrázek 5.12: GOF graf: individuální predikované vs naměřené hodnoty - skupina 4.



Obrázek 5.13: GOF graf: populační predikované vs naměřené hodnoty – skupina 4.

Zkreslení a preciznost (popsané v kapitole 4.4.1) populačních modelů byly vypočteny nejprve pomocí průměrné procentní chyby, respektive průměrné absolutní procentní chyby. Výsledky těchto hodnot pro jednotlivé patientské skupiny jsou uvedeny v tabulce 5.7. Varianty těchto hodnot využívající jako střední hodnotu median jsou poté uvedeny v tabulce 5.8.

Tabulka 5.7: Hodnoty průměrných procentních chyb individuálního a populačního fitování modelů jednotlivých skupin pacientů.

Skupina	Individuální		Populační	
	BIAS	Preciznost	BIAS	Preciznost
	MPE (%)	MAPE (%)	MPE (%)	MAPE (%)
1: Muži High GFR	-1,81	9,58	20,7	56,47
2: Ženy High GFR	-35,99	45,19	-36,95	73,02
3: Muži Low GFR	-0,61	7,6	2,52	27,32
4: Ženy Low GFR	-0,31	6,06	-18,28	36,66

Tabulka 5.8: Hodnoty středních procentních chyb individuálního a populačního fitování modelů jednotlivých patientských skupin (při použití mediánu jako střední hodnoty).

Skupina	Individuální		Populační	
	BIAS	Preciznost	BIAS	Preciznost
	MDPE (%)	MDAPE (%)	MDPE (%)	MDAPE (%)
1: Muži Vysoká GFR	-0,32	6,41	15,65	34,97
2: Ženy Vysoká GFR	-0,77	8,07	-8,57	49,21
3: Muži Low GFR	-1,40	6,41	2,38	21,87
4: Ženy Low GFR	0,81	4,49	13,18	23,92

6 Diskuse

6.1 Tvorba farmakokinetického modelu Vancomycinu.

V rámci diplomové práce byl vytvořen přehled simulačních jazyků, jež by teoreticky mohly sloužit pro tvorbu farmakokinetického modelu léčiva Vancomycin. Jazyky byly vybírány z rešerše internetových zdrojů a interních dokumentů společnosti Medivare. Z 5 porovnávaných jazyků byl nakonec vybrán EDSIM++. Spolu s jazyky SAAM a Phoenix WinNonlin se jednalo o jazyk přímo určený pro tvorbu modelů tohoto typu. Na rozdíl od obou výše zmíněných nám byla k EDSIM++ zdarma poskytnuta uživatelská licence. Největší výhodou EDSIM++ je (již při základní licenci) integrovaný plug in pro populační analýzu KinPop++. Zároveň umožňuje snadnou komunikaci a přenos dat se softwarem MwPharm++, ve kterém byla zpracována patientská data. Tvorba modelu v prostředí EDSIM++ je do značné míry intuitivní a „user friendly“. Obzvláště při identifikaci kovariátů, které mají být využity pro model, použití přednastaveným variant výrazně zkrátilo celý proces. Jako nevýhoda prostředí EDSIM++ může být vnímána právě absence automatických algoritmů pro vyhledávání kovariátů. V práci byla na základě informací z rešerše farmakokinetiky léčiva Vancomycin použita manuální varianta „pokus a omyl“, při níž je ale zanesení systémové chyby a zkreslení (bias) pravděpodobnější než u metod automatických. V praxi je podle Bonateho [42] při modelování stále většinou expertů preferována metoda manuální. U automatických metod je model tvořen lineárním procesem ($A \rightarrow B \rightarrow C$). Manuální metody umožňují autorovi přemýšlet nelineárně, tzv. „mimo box“ ($A \rightarrow C$). Profesionálové ale upřednostňují manuální metody především kvůli znalosti o modelu, kterou lze během tohoto procesu získat.

Kinetika léčiva Vancomycin byla určena podle holandské studie [41]. Nejlépe ji popisoval dvoukompartmentový model, kterému byl přiřazen výběr mezi intravenózní a per orální administrací léčiva. Volbu 2 kompartmentů pro popis kinetiky Vancomycinu potvrzuje i studie [53]. Eliminace byla rozdělena na renální a nerenální složku. Celková struktura je zobrazena na obrázku 5.1. Hodnoty jednotlivých farmakokinetických parametrů jsou k vidění na obrázku 5.2. Do modelu byla zahrnuta možnost eliminace pro pacienta na hemodialýze. Tato eliminace nebyla pro účely diplomové práce nezbytná, ale byla zahrnuta z důvodu potenciálu pro praktické využití modelu v praxi. Žádný z pacientů v dodaném datovém souboru nebyl dialyzován, a proto parametry hemodialýzy nebyly použity při zpracování dat ani populační analýze. Při navazování kovariátů byly vybrány vlivy hmotnosti pacienta, clearance sérového kreatininu a funkce jater (pozn. software MwPharm++ poskytuje možnost manuálně upravit hodnotu jaterní funkce).

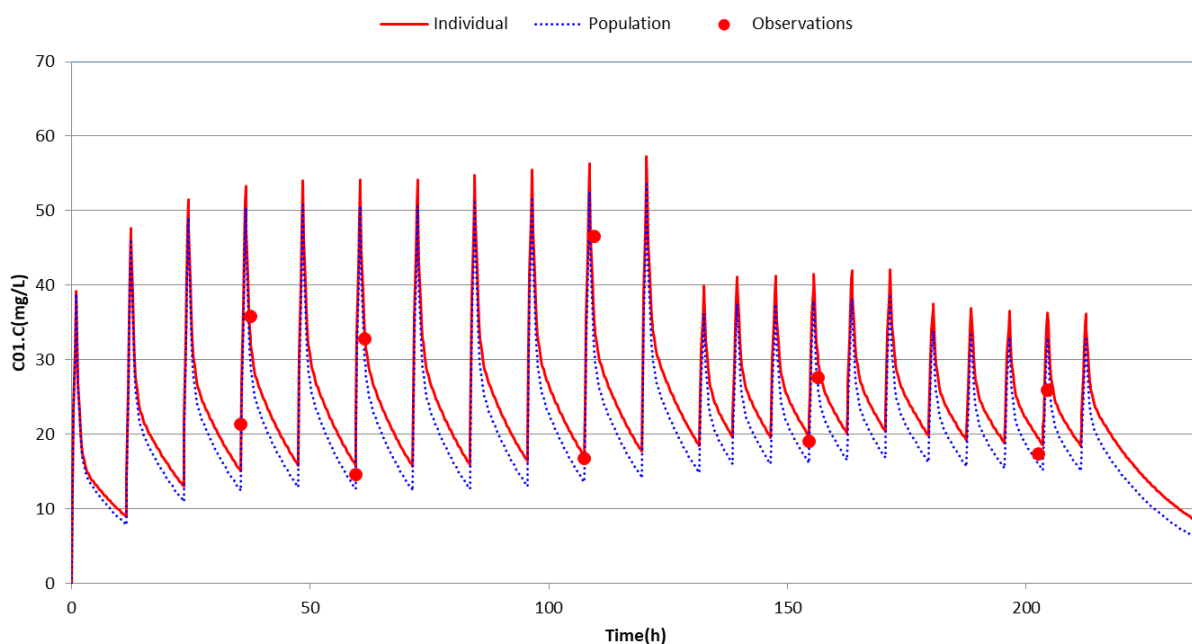
6.2 Návrhy času experimentu pro sběr dat

Pro navržení ideálních časů odběrů krevních vzorků bylo využito citlivostních funkcí parametrů modelu. Časy byly navrženy tak, aby byly vzorky odebrány v místech největších změn hodnot parametrů v závislosti na změně hladiny koncentrace. Taková místa jsou pro úpravu modelu klíčová, jelikož nesou největší množství informace. Citlivostní funkce byly vypracovány v prostředí EDSIM++ pro distribuční objem a renální clearance, na základě kterých byly určeny 4 časy (Tabulka 5.1). Hodnoty byly vyčteny manuálně ze záznamu o průběhu simulace a zaokrouhleny na 0,5 h. Toto zaokrouhlení by nemělo mít významný vliv na výslednou relevanci odebraného vzorku. Nevýhodou této metody je určitě předpoklad dodržení ideálního formátu experimentu. Ten bývá značně nákladný a v běžném provozu obtížně realizovatelný. Všechny 4 časy reflektují chování látky po jednorázovém podání určité dávky. V praxi probíhá sběr dat v běžném (ochotném) nemocničním zařízení za běžného provozu, kde je pacient dávkován i několikrát denně. Návrhy ideálního experimentu přesto zůstávají tradiční součástí tvorby farmakokinetického modelu a jsou zaběhnutou praxí i společnosti Mediware a.s., která projevila zájem o tvorbu populačních modelů Vancomycinu pro asijskou populaci, jež jsou výstupem této práce. Optimalizace metody navrhování ideálního experimentu je jistě oblastí, jež vykazuje prostor pro možné zlepšení.

6.3 Populační analýza

Populační analýza byla provedena pro 4 skupiny pacientů, rozdělených podle pohlaví a rychlosti glomerulární filtrace (kapitola 4.3). Výsledkem populační analýzy, jsou 4 populační modely, jež mají upravené farmakokinetické parametry přímo pro danou skupinu (populaci) pacientů. Hodnoty těchto parametrů jsou uvedeny v tabulkách 5.3 – 5.6. Největší změna v hodnotě distribučního objemu byla zaznamenána u skupiny 1 (Muži – vysoká GFR) a to nárůst o cca 38 %. Největší změnu v hodnotě renální clearance poté můžeme pozorovat u skupiny 3 (Muži – nízká GFR) a to nárůst o cca 16 %. Výsledné parametry se částečně liší od odhadu parametrů studie [53] a to především v hodnotě distribučního objemu centrálního kompartmentu. Tento rozdíl může být způsoben především omezením počtu fitovaných parametrů (jež je podrobněji rozebíráno níže) nebo navázáním jiných kovariátů. Obecně se studie doktora Dong-Jina [53] zabývá mírně odlišnou problematikou. Jejich hlavním cílem je implementovat do populačního modelu Vancomycinu možnost zohlednění proměnlivé funkce ledvin a jejich pacienti proto tvoří odpovídající (jinou) populaci. Jejich inovace v modelu Vancomycinu by ale mohla být do budoucna inspirací pro vylepšení modelů, jež vznikly v rámci této diplomové práce.

Pro každý populační model poté byl vypracován přehled přesnosti predikce. Nejprve graficky pomocí grafů goodness of fit (obrázky 5.6 – 5.13) a poté také numericky pomocí ukazatelů M(D)PE a M(D)APE (tabulky 5.7 a 5.8). Všechny populační Goodness of fit vykazují větší bias než Goodness of fit individuální a to především u vyšších koncentrací. Příkladem může být obrázek 5.6, na kterém je vidět, že jakmile model predikuje hodnotu koncentrace okolo 50 mg/L, skutečně naměřená hodnota se nachází někde cca 20 mg/L. Velký bias může být zapříčiněn nedodržením návrhů časů pro odběr krevní plazmy. Ve zdravotnickém zařízení, kde odběr vzorků plazmy probíhal, nebylo možno z provozních důvodů zajistit doporučený ideální formát experimentu. Na první pohled dostatečná data (i 10 odebraných vzorků na pacienta), ve výsledku neposkytovala dostatek informace. Ve většině případů byly vzorky odebrány ve stejných intervalech po podání dávky. To má za následek, že se dvojice měření nachází vždy ve stejném místě na křivce koncentrace léčiva v těle pacienta (trough/peak) a nesou podobnou informaci. Popsaný problém je demonstrován na obrázku 6.1 níže. U pacienta č. 5 ve skupině 1 bylo změřeno 10 koncentrací, ale z nich nesou (pro populační analýzu) zajímavou informaci pouze 2 z nich a zbylé body jsou pouze jejich replikace.

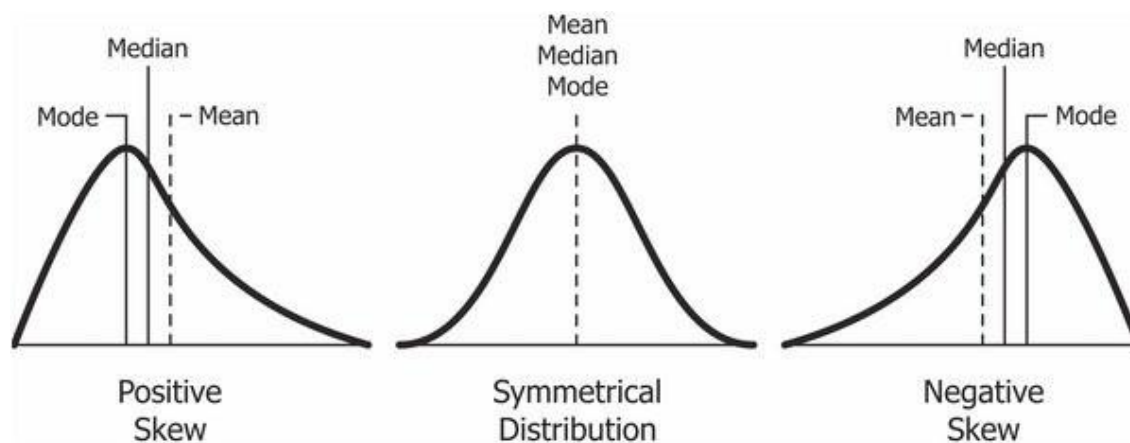


Obrázek 6.1: Ukázka průběhu koncentrace léčiva v těle pacienta (-). Červené body značí naměřené hodnoty koncentrací léčiva v odebraných vzorcích krevní plazmy.

Pacient č.5 - skupina 1.

To má za následek omezení počtu parametrů, jenž mohou být fitovány při populační analýze. V našem případě nakonec byly pro analýzu použity pouze parametry distribučního objemu a clearance. Informace například o přechodových konstantách látky

mezi kompartmenty (k12 a k21) se ve vzorcích nenacházely a proto tyto parametry byly fixovány. Zafixování těchto parametrů má za následek menší přesnost modelů, jelikož se parametry během analýzy neupravují pro danou populaci a modely tudíž vykazují větší chyby predikce, jak už bylo zmíněno výše. Z tabulky 5.7 je patrné, že největší zkreslení predikce vykazuje model pro skupinu č. 2 (Ženy s vysokou glomerulární filtrací) a to okolo 36 % pro individuální i populační fitování. Tato skupina také obsahovala nejvíce pacientů s malým počtem naměřených vzorků. Zatížení systémovou chybou napovídá i enormní rozdíl mezi hodnotami průměrných chyb (MPE) a středních chyb (MDPE). Takto velký rozdíl napovídá nestandardnímu rozdělení hodnot parametrů v dané skupině. Kdybychom vykreslili histogram hodnot parametrů, jejich rozdělení by bylo značně posunuto na ose doleva, podobně jako v první situaci na obrázku 6.2



Obrázek 6.2: Vliv posunu normálního rozdělení na hodnoty průměru a mediánu. Pro ilustraci převzato z [54].

Obecně se dá říci, že čím více informací by bylo na vstupu analýzy, tím přesnější by poté výsledek mohl být. V naší studii bylo zahrnuto maximálně 15 pacientů na skupinu. Rozšířením experimentu a zařazením dalších pacientů by výrazně pomohlo zpřesnění všech modelů. To bohužel z kapacitních důvodů nemocničního zařízení, ve kterém experiment probíhal, nebylo možné.

Dalším faktorem, který mohl mít vliv na přesnost predikce je rasa. Parametry původního modelu byly převzaty ze studie holandské nemocnice VU v Amsterdamu, jež zahrnovala výhradně pacienty europoidní rasy. Dodaná patientská data obsahovala pouze pacienty rasy mongoloidní. Fixováním některých parametrů při populační analýze zůstaly v modelech hodnoty některých parametrů pro europoidní rasu (např. opět u přechodových konstant látky mezi kompartmenty). Rasového rozdílu nicméně bylo využito úmyslně, aby výsledkem této práce byly modely, jež by mohly sloužit k terapeutickému monitorování léčiv právě pacientů mongoloidní rasy. Z porovnání individuálních a

populačních chyb predikce je patrné, že výsledné modely pro skupiny 1,3 a 4 by mohly sloužit k terapeutickému monitorování léčiv (individuální chyba predikce je byla maximálně 9,58%). Bez a posteriori informace však modely vykazovaly zkreslení až 21 % a tudíž nejsou ideálním nástrojem pro např. návrh první dávky při léčbě pacienta.

7 Závěr

Diplomová práce se zabývala problematikou tvorby matematických modelů léčiv pro možnost použití v oboru terapeutické monitorace léků. Hlavním cílem bylo vytvořit farmakokinetický populační model léčiva Vancomycin, jež by mohl být použit v TDM softwaru MwPharm++ . Pro splnění hlavního cíle bylo nejprve potřeba se vypořádat s dílčími úkoly.

Prvním úkolem bylo vybrat vhodný simulační jazyk pro tvorbu farmakokinetického modelu. Pro tyto účely bylo porovnáno 5 jazyků, z nichž byl vybrán jazyk EDSIM++, k němuž společnost Mediware a.s. poskytla uživatelskou licenci. Přehled jazyků je zpracován v kapitole 2.3.

Druhým úkolem bylo vytvoření samotného farmakokinetického modelu léčiva Vancomycin. Struktura a parametry úspěšně vytvořeného modelu jsou k vidění na obrázcích 5.1, respektive 5.2.

V dalším kroku byla provedena analýza citlivostních funkcí pro fitované parametry na základě které byly určeny časy odběrů vzorků krevní plazmy. Průběhy citlivostních funkcí jsou vyobrazeny na obrázcích 5.4 a 5.5.

Posledním úkolem této práce byla populační analýza a úprava parametrů modelu na konkrétní patientskou populaci. Patientská data byla dodána korejskou Konkuk University v Seoulu. Výsledkem této analýzy jsou upravené parametry modelu, které jsou prezentovány v tabulkách 5.3 – 5.6.

Z výsledných goodness of fit grafů (obrázky 5.6 – 5.13) a výsledných chyb predikce (tabulky 5.7 a 5.8) je patrné, že výsledné populační farmakokinetické modely pro patientské skupiny 1, 3 a 4 mohou sloužit po implementaci do vhodného programu pro TDM k úpravě dávkování léčiva Vancomycin.

Seznam použité literatury

- [1] POTŮČEK, Jiří a Olga BARTOŠOVÁ. *Základy personalizované medicíny: optimalizovaná farmakoterapie*. 1. vydání. V Praze: České vysoké učení technické, 2016. ISBN 978-80-01-05990-6.
- [2] TOUW, D., C. NEEF, A. THOMSON a A. VINKS. Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring* [online]. 2005, **27**(1), 10-17 [cit. 2019-05-14]. DOI: 10.1097/00007691-200502000-00004. ISSN 0163-4356. Dostupné z: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00007691-200502000-00004>
- [3] ARONSON, J. a M. HARDMAN. ABC of monitoring drug therapy. Measuring plasma drug concentrations. *BMJ* [online]. 1992, **305**(6861), 1078-1080 [cit. 2019-05-15]. DOI: 10.1136/bmj.305.6861.1078. ISSN 0959-8138. Dostupné z: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.305.6861.1078>
- [4] GUIDI, Luisa, Daniela PUGLIESE, Tommaso TONUCCI et al. Therapeutic Drug Monitoring is More Cost-Effective than a Clinically Based Approach in the Management of Loss of Response to Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: An Observational Multicentre Study. *Journal of Crohn's and Colitis* [online]. 2018 [cit. 2019-05-15]. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy076. ISSN 1873-9946. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article/doi/10.1093/ecco-jcc/jjy076/5026188>
- [5] RYBAK, Michael, Ben LOMAESTRO, John C. ROTSCHAFFER, Robert MOELLERING, William CRAIG, Marianne BILLETER, Joseph R. DALOVISIO a Donald P. LEVINE. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy* [online]. 2009, **66**(1), 82-98 [cit. 2019-11-30]. DOI: 10.2146/ajhp080434. ISSN 1079-2082. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ajhp/article/66/1/82/5130248>
- [6] COHEN, Jonathan, William G. POWDERLY a Steven M. OPAL. *Infectious Diseases*. 3rd ed. Mosby, 2010. ISBN 978-0-323-04579-7.
- [7] RYBAK, Michael J. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. *Clinical Infectious Diseases* [online]. 2006, **42**(1), 35-39 [cit. 2019-11-26]. DOI: 10.1086/491712. ISSN 1537-6591. Dostupné z:

http://academic.oup.com/cid/article/42/Supplement_1/S35/275535/The-Pharmacokinetic-and-Pharmacodynamic-Properties

- [8] ROWLAND, Malcolm a Thomas N. TOZER. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications*. 4. thePoint, 2010. ISBN 978-0-7817-5009-7.
- [9] ROSENBAUM, Sara, ed. *Basic pharmacokinetics and pharmacodynamics: an integrated textbook and computer simulations*. Second edition. Hoboken, New Jersey: Wiley, 2017. ISBN 978-1-119-14315-4.
- [10] MARTÍNKOVÁ, Jiřina. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. 1. vyd. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1356-4.
- [11] DOSTÁLEK, Miroslav. *Farmakokinetika*. 1. vyd. Praha: Grada, 2006. ISBN 80-247-1464-7.
- [12] HOLČÍK, Jiří. *Modelování a simulace biologických systémů*. Vyd. 1. V Praze: Nakladatelství ČVUT, 2006. ISBN 80-01-03470-4.
- [13] EYKHOFF, Pieter. *System identification: parameter and state estimation*. New York [etc.]: Wiley-Interscience, 1974. ISBN 0-471-24980-7.
- [14] GIESCHKE, R. a J-L. STEIMER. Pharmacometrics: modelling and simulation tools to improve decision making in clinical drug development. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* [online]. 2000, **25**(1), 49-58 [cit. 2019-05-24]. DOI: 10.1007/BF03190058. ISSN 0378-7966. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/BF03190058>
- [15] RAJMAN, Iris. PK/PD modelling and simulations: utility in drug development. *Drug Discovery Today* [online]. 2008, **13**(7-8), 341-346 [cit. 2019-05-24]. DOI: 10.1016/j.drudis.2008.01.003. ISSN 13596446. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359644608000123>
- [16] EGBELOWO, Oluwaseun. Nonlinear Elimination of Drugs in One-Compartment Pharmacokinetic Models: Nonstandard Finite Difference Approach for Various Routes of Administration. *Mathematical and Computational Applications* [online]. 2018, **23**(2) [cit. 2019-11-27]. DOI: 10.3390/mca23020027. ISSN 2297-8747. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2297-8747/23/2/27>
- [17] MARTINŮ, Jiří. *Objektové programování: Studijní opora pro kombinované studium* [online]. 2017 [cit. 2019-05-24]. Dostupné z:

<https://mvso.cz/wp-content/uploads/2018/02/Objektové-programování-studijní-text.pdf>

- [18] SCHAMAI, Wladimir, Lena BUFFONI, Nicolas ALBARELLO, Pablo FONTES DE MIRANDA a Peter FRITZSON. *An Aeronautic Case Study for Requirement Formalization and Automated Model Composition in Modelica* [online]. In: . s. 911-920 [cit. 2019-05-24]. DOI: 10.3384/ecp15118911. Dostupné z: <http://www.ep.liu.se/ecp/article.asp?issue=118%26article=99>
- [19] JAIN, Rahul, Kannan MOUDGALYA, Peter FRITZSON a Adrian POP. *Development of a Thermodynamic Engine in OpenModelica* [online]. In: . s. 89-99 [cit. 2019-05-24]. DOI: 10.3384/ecp1713289. Dostupné z: <http://www.ep.liu.se/ecp/article.asp?issue=132%26article=009>
- [20] OLSSON, Hans, ed. *Modelica - A unified object-oriented language for systems modeling: Language specification* [online]. 3.4. 2017 [cit. 2019-05-17]. Dostupné z: <https://www.modelica.org/documents/ModelicaSpec34.pdf>
- [21] TILLER, Michael. *Introduction to physical modeling with Modelica*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2001. ISBN 0-7923-7367-7.
- [22] FRANSSON, Martin a Peter FRITZON. A PRELIMINARY STUDY OF MODELING AND SIMULATION IN INDIVIDUALIZED DRUG DOSAGE – AZATHIOPRINE ON INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. In: *Conference papers* [online]. 2006 [cit. 2019-05-18].
- [23] Modelica. In: *Modelica libraries* [online]. [cit. 2019-05-25]. Dostupné z: <https://www.ida.liu.se/labs/pelab/realsim/library/ModelicaExamples.html>
- [24] NGUYEN, T., M-S MOUKSASSI, N HOLFORD et al. Model Evaluation of Continuous Data Pharmacometric Models: Metrics and Graphics. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology* [online]. 2016, **6**(2), 87-109 [cit. 2019-05-24]. DOI: 10.1002/psp4.12161. ISSN 2163-8306. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/psp4.12161>
- [25] SCHUCK, Edgar, Tonika BOHNERT, Arijit CHAKRAVARTY et al. Preclinical Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling and Simulation in the Pharmaceutical Industry: An IQ Consortium Survey Examining the Current Landscape. *The AAPS Journal* [online]. 2015, **17**(2), 462-473 [cit. 2019-05-24]. DOI: 10.1208/s12248-014-9716-2. ISSN 1550-7416. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1208/s12248-014-9716-2>

- [26] Phoenix Workflow. In: *CERTARA* [online]. [cit. 2019-05-25]. Dostupné z: <https://www.certara.com/2011/05/04/phoenix-winnonlin-software-review-part-1/>
- [27] ROSKOS, Lorin, Peggy LUM, Pamela LOCKBAUM, Gisela SCHWAB a Bing-Bing YANG. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Pegfilgrastim in Healthy Subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology* [online]. 2006, **46**(7), 747-757 [cit. 2019-05-24]. DOI: 10.1177/0091270006288731. ISSN 00912700. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1177/0091270006288731>
- [28] CHOO, Edna, Chee NG, Leanne BERRY, Marcia BELVIN, Nicholas LEWIN-KOH, Mark MERCHANT a Laurent SALPHATI. PK-PD modeling of combination efficacy effect from administration of the MEK inhibitor GDC-0973 and PI3K inhibitor GDC-0941 in A2058 xenografts. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* [online]. 2013, **71**(1), 133-143 [cit. 2019-05-24]. DOI: 10.1007/s00280-012-1988-6. ISSN 0344-5704. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00280-012-1988-6>
- [29] CHOO, Edna, Marcia BELVIN, Jocelyn CHAN et al. Preclinical disposition and pharmacokinetics-pharmacodynamic modeling of biomarker response and tumour growth inhibition in xenograft mouse models of G-573, a MEK inhibitor. *Xenobiotica* [online]. 2010, **40**(11), 751-762 [cit. 2019-05-24]. DOI: 10.3109/00498254.2010.514365. ISSN 0049-8254. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00498254.2010.514365>
- [30] *Development of innovative drugs via modeling with Matlab*. New York: Springer, 2013. ISBN 978-3-642-39764-6.
- [31] User stories: Pfizer Uses Model-Based Drug Development to Help Reduce Phase II Attrition Rates. *Mathworks* [online]. [cit. 2019-05-15]. Dostupné z: https://www.mathworks.com/company/user_stories/pfizer-uses-model-based-drug-development-to-help-reduce-phase-ii-attrition-rates.html?s_tid=srchtitle
- [32] MORTENSEN, Stig, Søren KLIM, Bernd DAMMANN, Niels KRISTENSEN, Henrik MADSEN a Rune OVERGAARD. A matlab framework for estimation of NLME models using stochastic differential equations. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* [online]. 2007, **34**(5), 623-642 [cit. 2019-05-24]. DOI: 10.1007/s10928-007-9062-4. ISSN 1567-567X. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10928-007-9062-4>

- [33] ROSS, Alexander. *An in silico pharmacokinetic/pharmacodynamic model of agonist self-administration behavior in rats* [online]. [cit. 2019-05-25]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/profile/Vladimir_Tsibulsky/publication/279029890_An_in_silico_pharmacokineticpharmacodynamic_model_of_agonist_self-administration_behavior_in_rats/links/583499b108aef19cb81f8d8b/An-in-silico-pharmacokinetic-pharmacodynamic-model-of-agonist-self-administration-behavior-in-rats.pdf
- [34] HOSSEINI, Iraj, Anita GAJJALA, Daniela BUMBACA YADAV, Siddharth SUKUMARAN, Saroja RAMANUJAN, Ricardo PAXSON a Kapil GADKAR. GPKPDSim: a SimBiology®-based GUI application for PKPD modeling in drug development. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* [online]. 2018, **45**(2), 259-275 [cit. 2019-05-25]. DOI: 10.1007/s10928-017-9562-9. ISSN 1567-567X. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10928-017-9562-9>
- [35] EDSIM++: About system. *Mediware a.s.* [online]. [cit. 2019-05-25]. Dostupné z: <http://mediware.cz/en/edsim-plus-plus/>
- [36] MOUTON, J, A VINKS a N PUNT. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of activity of ceftazidime during continuous and intermittent infusion. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [online]. 1997, **41**(4), 733-738 [cit. 2019-05-25]. DOI: 10.1128/AAC.41.4.733. ISSN 0066-4804. Dostupné z: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.41.4.733>
- [37] BARRETT, Jeffrey, John MONDICK, Mahesh NARAYAN, Kalpana VIJAYAKUMAR a Sundararajan VIJAYAKUMAR. Integration of modeling and simulation into hospital-based decision support systems guiding pediatric pharmacotherapy. *BMC Medical Informatics and Decision Making* [online]. 2008, **8**(1) [cit. 2019-05-25]. DOI: 10.1186/1472-6947-8-6. ISSN 1472-6947. Dostupné z: <https://bmcmedinformdecismak.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6947-8-6>
- [38] *History of Konkuk University: An Overview* [online]. [cit. 2019-11-30]. Dostupné z: <https://eng.konkuk.ac.kr/>
- [39] MATZKE, G.R., G.G. ZHANEL a D.R.P. GUAY. Clinical Pharmacokinetics of Vancomycin. *Clinical Pharmacokinetics* [online]. 1986, **11**(4), 257-282 [cit. 2019-11-27]. DOI: 10.2165/00003088-198611040-00001. ISSN 0312-5963. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.2165/00003088-198611040-00001>

- [40] PUNT, N.C. *Edsim++ PKPD - Library: Overview: Objects available for PKPD modeling*. 10th revision. 2015.
- [41] BOS, J.M., A.C. VAN LOENEN a E.L. SWART, D.J. TOUW, ed. TDM monograph Vancomycin applied pharmacokinetics VU. *Applied pharmacokinetics VU hospital*. Amsterdam, 1997. ISBN 90-803662-1-2.
- [42] BONATE, Peter L. *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation* [online]. Boston, MA: Springer US, 2011 [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.1007/978-1-4419-9485-1. ISBN 978-1-4419-9484-4.
- [43] HUANG, Qingbiao a Jim E RIVIERE. The application of allometric scaling principles to predict pharmacokinetic parameters across species. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* [online]. 2014, **10**(9), 1241-1253 [cit. 2020-05-19]. DOI: 10.1517/17425255.2014.934671. ISSN 1742-5255. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425255.2014.934671>
- [44] ELEVELD, Douglas J., Johannes H. PROOST, Anthony R. ABSALOM a Michel M.R.F. STRUYS. Obesity and Allometric Scaling of Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics* [online]. 2011, **50**(11), 751-753 [cit. 2020-05-18]. DOI: 10.2165/11594080-000000000-00000. ISSN 0312-5963. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.2165/11594080-000000000-00000>
- [45] POTŮČEK, Jiří. Optimal Experiment Design in Pharmacokinetics. VAN WIJK VAN BRIEVINGH, Rogier P. a Dietmar P. F. MÖLLER, ed., Rogier VAN WIJK VAN BRIEVINGH, Dietmar MÖLLER. *Biomedical Modeling and Simulation on a PC* [online]. New York, NY: Springer New York, 1993, s. 322-333 [cit. 2019-11-09]. Advances in Simulation. DOI: 10.1007/978-1-4613-9163-0_21. ISBN 978-1-4613-9165-4. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4613-9163-0_21
- [46] PROOST, Johannes H. a Douglas J. ELEVELD. Performance of an Iterative Two-Stage Bayesian Technique for Population Pharmacokinetic Analysis of Rich Data Sets. *Pharmaceutical Research* [online]. 2006, **23**(12), 2748-2759 [cit. 2019-11-24]. DOI: 10.1007/s11095-006-9116-0. ISSN 0724-8741. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11095-006-9116-0>
- [47] SHEINER, Lewis B. a Stuart L. BEAL. Some suggestions for measuring predictive performance. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* [online]. 1981, **9**(4), 503-512 [cit. 2020-05-14]. DOI: 10.1007/BF01060893. ISSN 0090-466X. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/BF01060893>

- [48] EMEA. *GUIDELINE ON REPORTING THE RESULTS OF POPULATION PHARMACOKINETIC ANALYSES* [online]. Londýn, UK [cit. 2020-05-14]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-results-population-pharmacokinetic-analyses_en.pdf
- [49] BAUER, Robert J., Serge GUZY a Chee NG. A survey of population analysis methods and software for complex pharmacokinetic and pharmacodynamic models with examples. *The AAPS Journal* [online]. 2007, 9(1), 60-83 [cit. 2020-05-14]. DOI: 10.1208/aapsj0901007. ISSN 1550-7416. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1208/aapsj0901007>
- [50] *The University of Arizona: Accuracy, Precision, and Bias* [online]. [cit. 2020-05-16]. Dostupné z: <https://cals.arizona.edu/classes/rnr613/accuracy.html>
- [51] *Scientific Methods for Health Sciences: Bias and Precision* [online]. [cit. 2020-05-16]. Dostupné z: https://wiki.socr.umich.edu/index.php/SMHS_BiasPrecision
- [52] LI, Anning, Shuangmin JI, Weihua YUE et al. Development of a population pharmacokinetic model of olanzapine for Chinese health volunteers and patients with schizophrenia. *BMJ Open* [online]. 2018, 8(8) [cit. 2020-05-16]. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020070. ISSN 2044-6055. Dostupné z: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2017-020070>
- [53] KIM, Dong-Jin, Dong-Hwan LEE, Sangzin AHN, Jinah JUNG, Sungmin KIEM, So Won KIM a Jae-Gook SHIN. A new population pharmacokinetic model for vancomycin in patients with variable renal function: Therapeutic drug monitoring based on extended covariate model using CKD-EPI estimation. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* [online]. 2019, 44(5), 750-759 [cit. 2020-05-20]. DOI: 10.1111/jcpt.12995. ISSN 0269-4727. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcpt.12995>
- [54] GILBERTO LUIZ DOS SANTOS PIMENTEL JÚNIOR, FREDERICO BOLSONI OLIVEIRA a MARCO TÚLIO CORRÊA DE FARIA. *ACOUSTIC EMISSION TESTS ON THE ANALYSIS OF CRACKED ROTORS OF DIFFERENT CRACK DEPTHS* [online]. In: . s. - [cit. 2020-05-17]. DOI: 10.20906/CPS/COB-2015-1434. Dostupné z: <http://www.swge.inf.br/proceedings/paper/?P=COB-2015-1434>

Seznam obrázků

Obrázek 1: Koncept terapeutického rozmezí (převzato z [3]; upraveno).....	11
Obrázek 2.1: Porovnání křivek intravenózního (červená) a per orálního (modrá) podání. Graf závislosti koncentrace léčiva Vancomycin v krevní plazmě C (mg/L) na čase t (den). Ilustrace rozdílného průběhu absorpce. [Zdroj: Vlastní].....	15
Obrázek 2.2: Ukázka schématu jednokompartmentového modelu z [16].....	19
Obrázek 2.3: Ukázka komplexního modelu vytvořeného v jazyce Modelica [23].....	20
Obrázek 2.4: Ukázka pracovního prostředí Phoenix WinNonlin [26].....	21
Obrázek 2.5: ukázka blokového schématu v prostředí Simulink.....	22
Obrázek 2.6: Ukázka modelové struktury v EDSIM++ [Zdroj: vlastní].....	24
Obrázek 4.1: Schéma procesu tvorby populačního PKPD modelu léčiva, kde TOOL představuje vhodný software (např. MwPharm++ nebo KinPop), Bw značí tělesnou hmotnost, Ccr je clearance kreatininu, CL je celková clearance a V je distribuční objem [Zdroj: Vlastní].....	27
Obrázek 4.2: objekty i.v. (vlevo) a p.o. (vpravo) administrace léčiva prostředí EDSIM++ [Zdroj: vlastní].....	28
Obrázek 4.3: Bloky pro centrální (vlevo) a periferní (vpravo) kompartment prostředí EDSIM++ [Zdroj: vlastní].....	29
Obrázek 4.4: Blok pro renální exkreci (vlevo) a metabolismus (vpravo) prostředí EDSIM++ [Zdroj: vlastní].....	29
Obrázek 4.5: Ukázka citlivostní funkce S (- -) pro parametr clearance (RE.CL) v závislosti na změně koncentrace (C01.C). R01.Min a R01.Max jsou referenční hodnoty terapeutického okna pro dané léčivo. Export z EDSIM++ [Zdroj: vlastní].	33
Obrázek 4.6: Ukázka prostředí pro populační modelování KinPop++ [Zdroj: vlastní]...	35
Obrázek 4.7: Grafická reprezentace zkreslení (angl. bias) a preciznosti (angl. precision). Levý horní roh ukazuje situaci precizního a nezkrasleného měření.....	37
Obrázek 4.8: Ukázky různých druhů grafů Goodness of fit. PRED jsou hodnoty predikované modelem, IPRED jsou individuální predikované hodnoty, DV jsou naměřené hodnoty a CWRES jsou hodnoty vážených reziduí [52].....	38
Obrázek 5.1: Struktura 2-kompartmentového farmakokinetického modelu léčiva Vancomycin [Zdroj: Vlastní].....	40
Obrázek 5.2: Hodnoty parametrů výsledného modelu Vancomycinu v programu EDSIM++ [Zdroj: Vlastní].....	41

Obrázek 5.3: Přehled kovariátů použitých pro farmakokinetický model léčiva Vancomycin. P.Lbmc je hmotnost pacienta, P.LF je jaterní funkce a P.CLcr je clearance sérového kreatininu.....	42
Obrázek 5.4: Graf průběhu citlivostní funkce pro parametr distribuční objem. Export z EDSIM++.....	42
Obrázek 5.5: Graf citlivostní funkce pro parametr renální clearance. Export z EDSIM++.....	43
Obrázek 5.6: GOF graf: individuální predikované vs naměřené hodnoty - skupina 1....	45
Obrázek 5.7: GOF graf: populační predikované vs naměřené hodnoty - skupina 1.....	45
Obrázek 5.8: GOF graf: individuální predikované vs naměřené hodnoty - skupina 2....	46
Obrázek 5.9: GOF graf: populační predikované vs naměřené hodnoty - skupina 2.	46
Obrázek 5.10: GOF graf: individuální predikované vs naměřené hodnoty - skupina 3 ..	47
Obrázek 5.11: GOF graf: populační predikované vs naměřené hodnoty - skupina 3.....	47
Obrázek 5.12: GOF graf: individuální predikované vs naměřené hodnoty - skupina 4...48	
Obrázek 5.13: GOF graf: populační predikované vs naměřené hodnoty – skupina 4. ...48	
Obrázek 6.1: Ukázka průběhu koncentrace léčiva v těle pacienta (-). Červené body značí naměřené hodnoty koncentrací léčiva v odebraných vzorcích krevní plazmy. Pacient č.5 - skupina 1.....	52
Obrázek 6.2: Vliv posunu normálního rozdělení na hodnoty průměru a mediánu. Pro ilustraci převzato z [51].....	53

Příloha A: Obsah přiloženého DVD

Zadání_DP_Kasal.pdf – naskenované zadání diplomové práce

Abstrakt_CZ.pdf – abstrakt práce v českém jazyce

Abstrakt_EN.pdf – abstrakt práce v anglickém jazyce

Klíčová_slova.pdf – klíčová slova v českém i anglickém jazyce

17PMSDP_434152_Matouš_Kasa.pdf – kompletní text diplomové práce

17PMSDP_434152_Matouš_Kasal.zip – soubor výstupů populační analýzy z KinPop++