

Populaciona farmakokinetika

Jasmina R. Milovanović, Slobodan M. Janković

Medicinski fakultet, Katedra za farmakologiju i toksikologiju, Kragujevac

K l j u č n e r e č i : farmakokinetika; populacija; lekovi, odnos doza-reakcija; programi, kompjuterski.

K e y w o r d s : pharmacokinetics; population; dose-response relationship, drug; software.

Uvod

Populaciona farmakokinetika (PFK) je studija uzroka varijabilnosti koncentracija leka kod osoba (bolesnika ili zdravih dobrovoljaca) koji primaju klinički relevantne doze leka koji se ispituje (1, 2). Problemi koji su se javljali prilikom sprovođenja terapije lekovima sa malom terapijskom širinom i velikom varijabilnošću u odgovoru nametnuli su razvijanje populacionog prilaza. Danas je njegova klinička primena važna u posebnim populacijama (neonatalnoj, pedijatrijskoj, onkološkoj ili gerijatrijskoj), gde značajan problem predstavlja uzimanje velikog broja uzoraka krvi da bi se dobile informacije o farmakokinetičkim parametrima. Populacioni prilaz se takođe koristi u farmakokinetičkim i farmakodinamičkim ispitivanjima koja sprovode farmaceutska industrija i državne regulatorne agencije.

Razvoj PFK započeo je ranih sedamdesetih godina prošlog veka i nastavio da se usavršava kroz metodološka poboljšanja (1). Početkom osamdesetih akademski napredak principa vezanih za PFK je postao opšteprihvaćen, ali razmatranje uloge PFK u procesu razvoja leka od strane državnih regulatornih agencija započinje tek krajem te decenije. Održan je veliki broj konferencija do februara 1999. godine kada Američka uprava za hranu i lekove (*Food and Drug Administration* – FDA) objavljuje dokument pod nazivom: „Vodič za industriju: Populaciona farmakokinetika“ (1, 3).

Populacioni prilaz

U populacionom prilazu postoje dva osnovna načina za dobijanje procena srednjih vrednosti farmakokinetičkih parametara i njihove varijabilnosti: dvostepeni pristup i pri-

stup nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata (*NONlinear Mixed-Effects Modelling* – NONMEM) (4). Dvostepeni pristup zahteva uzimanje velikog broja uzoraka plazme od svakog učesnika (5, 6). Za razliku od ovog tradicionalnog pristupa, NONMEM se koristi u situacijama kada postoje retki klinički podaci koji se mogu dobiti tokom rutinske kliničke brige o bolesnicima.

Karakteristike PFK prilaza su (4): dobijanje relevantnih farmakokinetičkih podataka u populaciji bolesnika kod kojih se ispituje lek; prepoznavanje, identifikacija i merenje interindividualne i intraindividualne varijabilnosti kao važne karakteristike tokom razvoja i procenjivanja leka; objašnjavanje varijabilnosti kroz identifikaciju demografskih i patofizioloških faktora, kao i onih vezanih za lek koji mogu uticati na kretanje leka u organizmu; kvantitativno procenjivanje veličine neobjašnjelog dela varijabilnosti u ciljnoj populaciji bolesnika.

Populacione farmakokinetičke studije mogu seodeliti u dve grupe na osnovu dobijanja informacija o farmakokinetičkoj varijabilnosti: pojedinačne ili višestruke studije kraja (*trough*) doznog intervala i kompletne farmakokinetičke studije (eksperimentne farmakokinetičke studije) (4). Kod pojedinačnih *trough* studija potrebno je uzeti jedan uzorak krvi na kraju doznog intervala ili blizu njega u uslovima kada je postignuto ravnotežno stanje leka. Iako je za ovaj tip studije potreban veliki broj učesnika, on ima apsolutnu prednost u izvesnim situacijama (npr. u neonatologiji). Višestruki *trough* pristup zahteva dva ili više uzoraka krvi kod većine ispitivanih bolesnika. Veliki broj učesnika potreban je i u ovoj vrsti studije. Kompletne farmakokinetičke studije zahtevaju znatno veći broj informacija.

Populacione farmakokinetičke analize izvode se u tri međusobno povezana koraka: prikupljanje podataka potrebnih za analizu u ciljnoj populaciji, razvijanje modela i validacija konačnog modela. U prvom koraku potrebno je definisati ciljnu populaciju i odrediti neophodan broj učesnika. Od bolesnika ili njihovih rođaka uzimaju se sledeći podaci: telesna masa, telesna visina, starost, pol, dužina primanja leka koji se ispituje, dozni režim i ukupna dnevna doza leka, vreme uzimanja poslednje doze, kao i podaci o pratećoj terapiji. Sledeći korak je razvijanje PFK modela. To je složen proces koji uključuje određivanje osnovnog modela koji opisuje dati farmakokinetički parametar i seriju međukoraka u kojima se ispituje uticaj navedenih demografskih faktora i faktora vezanih za lek (kovarijante). Konačni populacioni model treba tačno da definiše matematičku jednačinu koja pokazuje povezanost farmakokinetičkog parametra sa ispitivanim kovarijantama. Poslednji korak je validacija koja se može definisati kao procena predvidljivosti konačnog modela, pri čemu se validacioni set podataka ne koristi za izgradnju modela. Cilj validacije jeste da ispita da li je konačan model dobro opisao validacioni set podataka u smeru njegovog ponašanja i predložene primene. Validacioni set predstavlja interni standard u PFK (7).

Populacioni prilaz daje informacije o kvantitativnim odnosima između obrazaca doziranja, karakteristika bolesnika, dispozicije leka i odgovora. Zbog toga PFK treba da se primenjuje u toku svih faza razvoja leka (1, 7, 8). Kod prekliničkih studija PFK se primenjuje za alometrijsko skaliranje i toksikokinetičke analize. Razumevanje strukturnog modela i efekat mogućih kovarijanti u I fazi razvoja leka koristi se kasnije za procenu farmakokinetičkih razlika između bolesnika i zdravih dobrovoljaca. U fazi II i III razvoja leka populacioni prilaz se primenjuje da bi se dobile informacije o bezbednosti i/ili efikasnosti leka (1). Posebno je značajno prikupiti dodatne informacije o farmakokinetičkim i farmakodinamičkim parametrima ispitivanog leka u specijalnim populacijama (npr. gerijatrijskoj populaciji). Populacioni prilaz je, takođe, značajan i u postmarketinškim studijama (IV faza) kliničkih ispitivanja leka.

Mogućnost dobijanja korisne informacije iz retkih podataka prikupljenih tokom rutinske kliničke prakse predstavlja najveću prednost PFK (9). Interindividualna varijabilnost u dispoziciji leka i u odgovoru je osnovno terapijsko polazište. Procenjivanje i upravljanje ovom varijabilnošću je osnova za individualizaciju farmakoterapije.

Programi za populacionu analizu podataka

Danas su razvijeni mnogi programi za populacionu analizu farmakokinetičkih i farmakodinamičkih parametara (2). NONMEM je programski paket razvijen od strane Beala i Sheinera i danas je najčešće korišćen softver (*software*) za analizu ovih podataka (2, 10, 11). Napisan je u Fortran programskom jeziku i može se koristiti na bilo kojoj platformi koja podržava kompilator za Fortran. Suština NONMEM programa je set subrutina povezanih sa subrutini-

nom koja definiše izvršni fajl (12). Softver sadrži veliku biblioteku subrutina za definisanje modela za farmakokinetiku primenu nazvanu PREDPP (*PRED Population Pharmacokinetics*); PRED je subrutina NONMEM programa, koja je dobila naziv od „prediction for observation“ jer izračunava vrednosti opservacija na osnovu matematičkog modela. Postojeći modeli mogu se modifikovati, a modeli koji nisu uključeni u biblioteku mogu se definisati od strane korisnika. Cilj nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata jeste identifikacija, određivanje i uključivanje kovarijanti u konačan populacioni model koji će na najbolji način opisati farmakokinetički parametar (13). Konačni populacioni model mora da obezbedi dobru prediktivnu snagu za buduće opservacije.

Izraz „modelovanje kombinovanih efekata“ je statistički izraz koji se koristi kada se proučava kombinacija fiksnih i slučajnih efekata istovremeno (3, 12). Slučajni efekti kvantifikuju intraindividualne i interindividualne varijabilnosti u kinetičko/dinamičkim parametrima (12). Fiksni efekti su deo eksperimentnog dizajna i pod kontrolom su istraživača. Korišćenjem NONMEM programa moguće je kombinovanje informacija i procenjivanje istog strukturnog modela kod svih subjekata istovremeno, uz očuvanje individualnosti svakog subjekta (12).

NONMEM obezbeđuje procenu srednjih vrednosti farmakokinetičkih parametara ispitivanog leka (klirens, volumen distribucije, konstanta eliminacije) i njihove intraindividualne i interindividualne varijabilnosti. Ove vrednosti povezane su sa modifikovanim uticajima demografskih i kliničkih faktora (kovarijantama) (7). Informacije dobijene na ovaj način doprinose bezbednijoj i efikasnijoj upotrebi leka koji se koristi u terapiji (14, 15).

Populacioni modeli imaju svoje prednosti i nedostatke opisane od strane mnogih autora (3). Najvažnije prednosti su: a) upotreba retkih podataka dobijenih tokom rutinskog praćenja leka, b) procena intraindividualne i interindividualne varijabilnosti, c) objašnjavanje varijabilnosti kroz identifikaciju kovarijanti koje utiču na lek i d) klinička značajnost. U nedostatke se ubrajaju: a) veliki broj osoba, b) dugotrajno prikupljanje podataka i c) složeni proces razvijanja modela.

Primer populacione farmakokinetičke analize uz upotrebu NONMEM programa

Bolesnici

U pilot studiju uključeno je 12 bolesnika, starosti 9–14 godina, telesne mase od 28 do 45 kg, oba pola (odnos polova 1:1), koji su lečeni karbamazepinom zbog epilepsije. Svi bolesnici su bili na monoterapiji karbamazepinom, u dnevnim dozama od 300 do 600 mg. Uzorci krvi uzimani su od bolesnika pre isteka doznog intervala, a predavanja sledeće doze leka i to tek pošto bi bolesnici bili uvedeni u ravnotežno stanje (najmanje su dva meseca bili na istom režimu doziranja). Od svakog bolesnika uzet je samo jedan uzorak u okviru redovnog terapijskog monitoringa, a na zahtev neurologa koji leči bolesnika.

Iz uzorka krvi izdvajan je serum, a zatim je u serumu merena koncentracija karbamazepina pomoću *High performance liquid chromatography* (HPLC).

Podaci korišćeni za izradu modela

Za svakog bolesnika korišćeni su sledeći podaci: (1) vreme proteklo od poslednje doze leka do uzimanja uzorka krvi, (2) pojedinačne doze leka, (3) dužina doznog intervala, (4) telesna masa, (5) starost, (6) pol i (7) izmerena koncentracija.

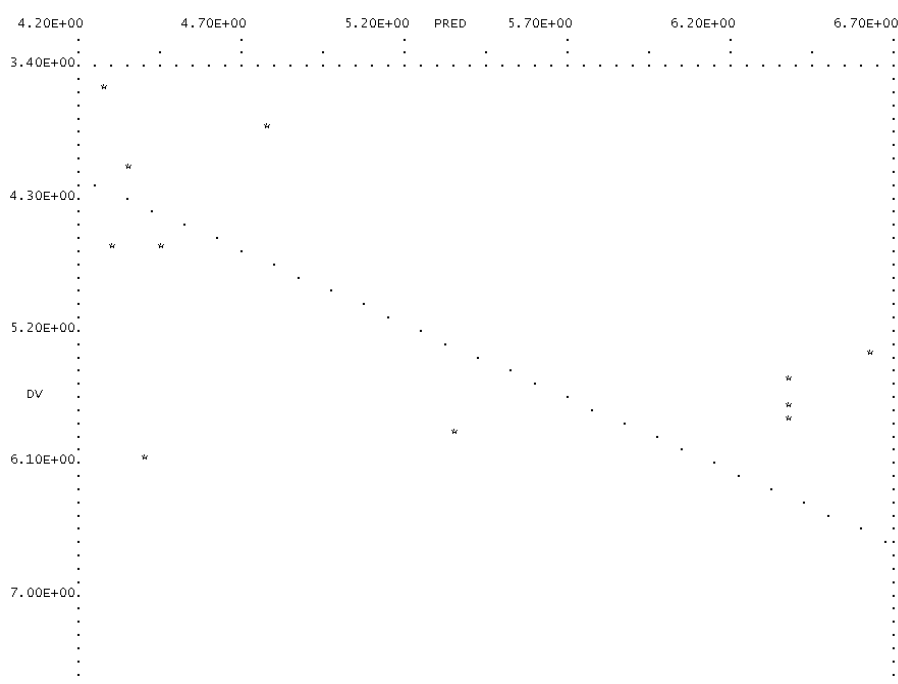
Farmakokinetički model

Primenjen je model sa jednim odeljkom (monoeksp-nencijalni), uz korišćenje PREDPP subrutine ADVAN1, u okviru NONMEM programa (16). Definitivni model kliren-

ciju rezultata (slika 1). Svi navedeni kriterijumi ukazuju da se model može koristiti za individualizaciju doziranja karbamazepina.

Populaciona analiza

Osnovni problem koji je identifikovan u farmakokine-tičkim istraživanjima jeste kako dobiti veliki broj uzoraka krvi od svakog bolesnika da bi se odredio koncentracijsko-zavistan profil leka. Za rešavanje ovog problema koristi se populacioni prilaz. On je posebno podesan za modelovanje farmakokinetičkih odgovora u relativno velikoj grupi boles-nika kod kojih postoji ograničen broj opservacija, tj. vrlo retkih podataka dobijenih tokom rutinskog monitoringa le-ka. Zbog toga se danas ovaj prilaz široko primenjuje.



Sl. 1 – Odnos izmerenih koncentracija karbamazepina u serumu prema izračunatim koncentracijama.

sa karbamazepina koji je izgrađen glasi: $CL(u\ l/h) = 1,7 + EXP(0,022*WT-2) + EXP(0,002*GOD)$. Posle postupka izgradnje dobijen je ulazni fajl u model (NM-TRAN kontrolni fajl).

Rezultati modela

Model obavlja uspešnu minimizaciju sa krajnjom procenom parametara posle ukupno 206 funkcijskih evaluacija i 3,8 značajnih cifri u poslednjoj estimaciji. Vrednost objektivne funkcije je 9,274; ona se nije značajno smanjila u odnosu na bazični model, ali bazični model nije imao uspešnu minimizaciju.

Tipična vrednost klirensa karbamazepina, dobijena primenom modela na podacima od naših bolesnika, iznosi $1,62 \pm 0,21\ l/h$. Grafik izmerenih prema izračunatim koncentracijama karbamazepina pokazuje relativno dobru distribu-

U literaturi su opisani PFK modeli velikog broja lekova (karbamazepin, valproat, fenobarbiton, digoksin, litijum, amikacin itd.) (7, 9, 17–24). Ovi modeli procenjuju varijabilnost relativnog klirensa leka u ciljnoj populaciji bolesnika. Izvedeni su matematički odnosi koji ukazuju na povezanost između relativnog klirensa i individualnih karakteristika bolesnika, kao što su: telesna masa, starost ili uticaj prateće terapije. Na ovaj način obezbeđena je kvalitativna korekcija predviđanja o tome da li je koncentracija leka datog doznog režima supertapijska, terapijska ili toksična.

Procena farmakokinetičkih parametara određenog leka u ciljnoj populaciji, korišćenjem NONMEM-a, ima za cilj da olakša kliničkim lekarima individualizaciju doznih režima. To je posebno važno kod bolesnika koji su na hroničnoj terapiji koja, nekada, može da traje i ceo život.

L I T E R A T U R A

1. Williams PJ, Ette EI. The role of population pharmacokinetics in drug development in light of the Food and Drug Administration's "Guidance for Industry: population pharmacokinetics". Clin Pharmacokinet 2000; 39(6): 385–95.
2. Aarons L. Software for population pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet 1999; 36(4): 255–64.
3. Pokrajac M. Population pharmacokinetics. In: Pokrajac M, editor. Pharmacokinetics. Beograd: Grafolik; 2002. p. 185–6. (Serbian)
4. Sun H, Fadiran EO, Jones CD, Lesko L, Huang SM, Higgins K, et al. Population pharmacokinetics. A regulatory perspective. Clin Pharmacokinet 1999; 37(1): 41–58.
5. Janković SM, Timotijević I, Mihajlović GS, Đukić-Dejanović S. Comparison of two approaches to amitriptyline dose individualisation. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1999; 24(2): 163–8.
6. Mihajlović GS, Milovanović DR, Janković SM. Comparison of efficacy and safety between individualized and empiric dose regimen of amitriptyline in the treatment of major depressive episode. Psychiatry Clin Neurosci 2003; 57(6): 580–5.
7. Deleu D, Aarons L, Ahmed IA. Population pharmacokinetics of free carbamazepine in adult Omani epileptic patients. Eur J Clin Pharmacol 2001; 57(3): 243–8.
8. Ružić DT, Mirtsou-Fidani V, Janković SM. Pharmacokinetics of antipsychotics. Epith Klin Farmak kai Farmakok 1998; 12: 9–14.
9. Yukawa E. Population-based investigations of drug relative clearance using nonlinear mixed-effect modeling from information generated during the routine clinical care of patients. J Clin Pharm Ther 1999; 24(2): 103–13.
10. Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics II: estimation methods. Ann Pharmacother 2004; 38(11): 1907–15.
11. Lindbom L, Ribbing J, Jonsson EN. Perl-speaks-NONMEM (PsN) – a Perl module for NONMEM related programming. Comput Methods Programs Biomed 2004; 75(2): 85–94.
12. Schoemaker RC, Cohen AF. Estimating impossible curves using NONMEM. Br J Clin Pharmacol 1996; 42(3): 283–90.
13. Bonate PL. The effect of collinearity on parameter estimates in nonlinear mixed effect models. Pharm Res 1999; 16(5): 709–17.
14. Janković SM, Ninković V. Monitoring of serum concentrations of antibiotics by microbiological method: a one-year experience. Med Pregl 1998; 51(7–8): 333–42. (English, Serbian)
15. Janković SM. Prophylactic use of antibiotics in abdominal surgery. Gastroenterohepatol Arch 1994; 13(3–4): 106–8.
16. Beal SL, Sheiner LB, editors. NONMEM Users Guides (1989–98). 1st ed. Hanover: GloboMax LLC; 1998.
17. Jiao Z, Shi XJ, Zhao ZG, Zhong MK. Population pharmacokinetic modeling of steady state clearance of carbamazepine and its epoxide metabolite from sparse routine clinical data. J Clin Pharm Ther 2004; 29(3): 247–56.
18. Chan E, Lee HS, Hue SS. Population pharmacokinetics of carbamazepine in Singapore epileptic patients. Br J Clin Pharmacol 2001; 51(6): 567–76.
19. Gray AL, Botha JH, Miller R. A model for the determination of carbamazepine clearance in children on mono- and polytherapy. Eur J Clin Pharmacol 1998; 54(4): 359–62.
20. EL Desoky ES, Fuseau E, EL Din Amry S, Cosson V. Pharmacokinetic modelling of valproic acid from routine clinical data in Egyptian epileptic patients. Eur J Clin Pharmacol 2004; 59(11): 783–90.
21. Serrano BB, Garcia Sanchez MJ, Otero MJ, Buelga DS, Serrano J, Dominguez-Gil A. Valproate population pharmacokinetics in children. J Clin Pharm Ther 1999; 24(1): 73–80.
22. Yukawa E, To H, Ohdo S, Higuchi S, Aoyama T. Detection of a drug-drug interaction on population-based phenobarbitone clearance using nonlinear mixed-effects modeling. Eur J Clin Pharmacol 1998; 54(1): 69–74.
23. Yukawa E, Honda T, Ohdo S, Higuchi S, Aoyama T. Population-based investigation of relative clearance of digoxin in Japanese patients by multiple trough screen analysis: an update. J Clin Pharmacol 1997; 37(2): 92–100.
24. Romano S, Fdez de Gatta MM, Calvo MV, Caballero D, Dominguez-Gil A, Lanao JM. Population pharmacokinetics of amikacin in patients with haematological malignancies. J Antimicrob Chemother 1999; 44(2): 235–42.

Rad je primljen 7. IV 2005.