

Karakteristike populacionog farmakokinetičkog pristupa analizi podataka i njegov značaj u razvoju i primeni lekova

Katarina Vučićević*, Branislava Miljković, Milena Pokrajac, Marija Petronijević

Institut za farmakokinetiku, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450, Poštanski fah 146, 11000 Beograd

Kratak sadržaj

Za opisivanje ponašanja i sudbine leka u organizmu potrebno je definisanje modela koji matematički daju zavisnost između «ulaznih» podataka o leku (primenjena doza leka ili režim doziranja) i «izlaznih» podataka (koncentracija ili efekt leka) u funkciji vremena. Poslednjih godina sve veći značaj ima populacioni pristup analizi farmakokinetičkih (FK), farmakodinamičkih (FD), kao i FK/FD podataka. Populacionom analizom se dobija jedinstveni model za populaciju ispitanika, populacione vrednosti FK i/ili FD parametara, ali i stepen njihove varijabilnosti. Ovakav pristup pruža mogućnost identifikacije demografskih, patofizioloških i drugih faktora koji utiču na vrednosti parametara i identifikaciju inter- i intraindividualnih varijabilnosti. U radu je upoređena populaciona sa klasičnom FK analizom podataka, date su vrste postojećih statističkih pristupa u populacionoj analizi i stavljen je akcenat na najviše upotrebljivano Nelinearno modelovanje kombinovanih efekata (NONMEM), uz objašnjenja parametara od interesa u populacionom modelu. Osnovni elementi NONMEM modela su: strukturalni (koji opisuje osnovne FK parametre leka), kovarijantni (opisuje uticaj demografskih i ostalih karakteristika na FK parametre leka) i statistički (opisuje inter- i intraindividualnu varijabilnost). I pored svoje složenosti, zbog komplikovanih algoritama i neophodnog iskustva u modelovanju, NONMEM predstavlja neprevaziđen pristup u analizi podataka i mogućnostima koje pruža i ima veliki značaj u svim kliničkim fazama razvoja leka.

Ključne reči: populaciona farmakokinetika, razvoj i primena leka, NONMEM

* adresa za korespondenciju: kacav@pharmacy.bg.ac.yu

Uvod

Farmakologija kao nauka o leku obuhvata dve tesno povezane discipline: farmakokinetiku (FK) i farmakodinamiku (FD). FK proučava sudbinu leka u organizmu i povezuje dozu sa koncentracijom leka i/ili metabolita u biološkim materijalima tokom vremena, a FD pažnju obraća na terapijski (klinički) odgovor na lek i povezuje koncentraciju leka na mestu delovanja (biofazi) sa efektom leka [1]. Za opisivanje ponašanja i sudbine leka u organizmu potrebno je definisanje modela koji matematički daju zavisnost između «ulaznih» podataka o leku (primenjena doza leka ili režim doziranja) i «izlaznih» podataka (koncentracija ili efekt leka) u funkciji vremena [1,2].

U FK postoje različiti pristupi analizi podataka, a koji od njih će biti korišćen zavisi od cilja analize, vrste podataka, načina njihovog dobijanja, karakteristika primenjenog leka. Prostorna (model-zavisna, kompartmentalna) analiza, u poređenju sa ostalim pristupima, ima fundamentalan značaj u FK analizi podataka. U zavisnosti od vrste dobijenih podataka, prostorno modelovanje može biti na individualnom ili populacionom nivou [1-3].

Najčešće korišćeni modeli za opisivanje efekta leka su: model fiksnog efekta, linearni, log-linearni, hiperbolični E_{max} , sigmoidni E_{max} model [1,4].

Posebno se izdvajaju FK/FD modeli, koji povezuju primenjenu dozu sa efektom leka i kao takvi objedinjuju obe farmakološke celine. To su izuzetno složeni modeli čiji je cilj da identifikuju ključne osobine leka koje će omogućiti kvantifikovanje i predviđanje vremenskog toka efekta leka pod fiziološkim i patološkim uslovima [1].

Proces modeliranja je zasnovan na korišćenju podataka dobijenih tokom ispitivanja u cilju određivanja funkcije(a) koja(e) najbolje predviđa(ju) «izlaznu» informaciju i procenjuje parametre modela. Najbitniji parametri FK modela su: konstanta brzine resorpcije (kres), klirens (CL) i volumen distribucije (Vd) leka; a FD: maksimalni efekt leka (E_{max}), koncentracija leka u plazmi pri kojoj se postiže 50% maksimalnog efekta (EC_{50}), koeficijent nagiba prave koja pokazuje odnos između koncentracije leka i odgovora (S), Hill-ov koeficijent koji označava nagib krive kod sigmoidnog modela (γ) [1-4].

Najnoviji pristup za opisivanje sudbine leka u organizmu pripada populacionom modeliranju koji sve više zauzima svoje mesto kao neophodan pristup kako u kliničkim fazama razvoja leka, tako i u postregistracionoj fazi [1]. Populaciona analiza je primarno bila orjentisana ka FK, ali vremenom su se inkorporirali i FD [5], toksikokinetički (TK), toksikodinamički (TD) aspekti [6], a zatim je pristup veliku primenu stekao i u FK/FD modeliranju [4]. Danas populacioni pristup analizi FK/FD podataka ima veliki značaj u razvoju leka i stvara osnovu za preporuke režima doziranja u kliničkoj praksi [1,4]. U ovom

radu akcent će biti stavljen na osnovne pojmove u populacionom pristupu i na populacionu FK analizu podataka.

Razlike između klasične i populacione FK analize podataka

U osnovi populacione analize je klasičan (model-zavisan) FK pristup koji uzima u obzir i varijabilnosti među ispitanicima. Za populacionu analizu podataka poželjno je poznavanje individualnog FK profila leka, vrste upotrebljenog modela za opisivanje dobijenih podataka i očekivanih vrednosti FK parametara.

Populaciona model-zavisna analiza podrazumeva postojanje jednog modela za celu populaciju (populacioni model), na osnovu koga se dobijaju populacione vrednosti (tipične, prosečne ili vrednosti centralne tendencije) FK parametara, kao i stepen njihove varijabilnosti unutar ispitivane populacije. Ovakav pristup omogućava identifikaciju mogućih demografskih, patofizioloških i drugih faktora kojima se objašnjava varijabilnost FK parametara i identifikaciju inter- i intraindividualnih varijabilnosti u FK parametrima [7].

Populaciona analiza predstavlja jedan drugačiji pristup analizi podataka, pa se samim tim vrsta podataka, način dobijanja populacionog modela, kao i zaključci do kojih se dolazi razlikuju u odnosu na klasičan pristup. Ali, cilj populacione analize nije da zameni, već da novim informacijama dopuni klasičan pristup i objedini postojeće podatke o leku [8].

U klasičnoj FK analizi, ispitivanja se vrše u homogenoj, maloj grupi (10-30), najčešće zdravih dobrovoljaca ili odabranoj grupi pacijenata. Lekovi se najčešće doziraju jednostavnim režimom, npr. pojedinačna brza *i.v.* injekcija, *per os* doza ili *i.v.* infuzija. Protokol studije podrazumeva često dobijanje uzoraka biološkog materijala, nekad i do 20 uzoraka po ispitaniku u tačno definisanim vremenskim intervalima kod svih ispitanika - «*rich data*», «*dense data*», otkrivajući tako najveći broj informacija o individualnom FK profilu leka [7,9-12]. Ovakav protokol i strogo definisani kriterijumi za uključivanje/isključivanje ispitanika u ispitivanje svode interindividualne varijabilnosti na najmanju moguću meru. Kontrola ispitivanja kod klasičnog pristupa omogućava praćenje samo jednog ispitivanog faktora na FK leka, dok se uticaj ostalih svodi na minimum, i vrlo je teško otkriti da li i koji faktori i u kom obimu imaju uticaja na FK leka [1,7]. Pored toga, kod klasičnog pristupa uvek postoji problem u odabiru ispitanika i etičkoj opravdanosti samog ispitivanja. Takođe se, zbog malog broja ispitanika, a velikog broja uzoraka, mogu dobiti velike razlike u vrednostima FK parametara u odnosu na stvarne populacione vrednosti, što je posledica neuzimanja u obzir interindividualnih

varijabilnosti koje su svakako prisutne [9-11]. Opisani protokol ispitivanja, u čijoj je osnovi individualni pristup, najviše se koristi tokom faza I i II kliničkih ispitivanja leka [4].

U populacionoj FK analizi pojedinac nije centar ispitivanja, već se teži dobijanju populacionog profila leka, što dozvoljava da ispitanici budu pacijenti na terapiji ispitivanim lekom, tako da je grupa heterogena (npr. po polu, starosti, telesnoj masi, itd.) i velika, a broj uzoraka koji se dobija po pacijentu mali, 1-6, i često neujednačen - «*poor data*», «*sparse data*», «*fragmentary data*» [4,7,11-13], npr. kada se od 10% ispitanika dobije po nekoliko uzoraka biološkog materijala, a od ostalih 90% ispitanika samo po jedan u različitim vremenima. Za protokol se kaže da je više obiman, nego intenzivan [1]. Ovakvi podaci omogućavaju procenu varijabilnosti koja je često proizvod složene interakcije velikog broja faktora. Kako populacioni pristup koristi podatke iz kliničke prakse, ispitivanja su teška za kontrolu, jer su podaci dobijeni od pacijenata različitih demografskih i patofizioloških karakteristika. Opisani protokol ispitivanja odgovara podacima koji se dobijaju tokom III faze kliničkog ispitivanja leka [4]. U poređenju sa klasičnim, populacioni pristup je medicinski i ekonomski opravdaniji, jer su podaci za analizu prikupljeni tokom rutinske zdravstvene zaštite pacijenata [10].

Vrste statističkih pristupa u populacionoj FK analizi

Populacionom analizom u FK se mogu dobiti podaci o populacionim vrednostima FK parametara, varijabilnosti ovih parametara u ispitivanoj populaciji (interindividualna varijabilnost), varijabilnosti ispitivanih parametara unutar svakog ispitanika ponaosob (intraindividualna ili rezidualna varijabilnost) i karakterističnoj povezanosti fizioloških/patofizioloških karakteristika pacijenata i FK parametra, čime se objašnjava varijabilnost FK parametara i smanjuje procenat neobjašnjive interindividualne varijabilnosti u FK parametrima [10]. Dakle, populaciona analiza se zasniva na:

- a) dobijanju klinički relevantnih podataka o FK leka u ciljnoj populaciji ispitanika,
- b) izračunavanju populacione vrednosti FK parametara,
- c) utvrđivanju izvora i stepena interindividualne varijabilnosti, i
- d) utvrđivanju stepena intraindividualne varijabilnosti [14].

Postoje tri osnovna statistička pristupa u populacionoj analizi [9,13]:

- 1) Pristup sjedinjenih podataka («*Naive Pooled Data Approach*»),
- 2) Dvostepeni pristup («*Two Stage Approach*») i

3) Nelinearno modelovanje kombinovanih efekata («*Nonlinear Mixed Effect Modelling Approach*»).

Svaki od pomenutih pristupa ima za cilj dobijanje populacione vrednosti FK parametara na osnovu individualnih podataka, a razlikuju se po načinu dobijanja tih vrednosti i po mogućnostima procene inter- i intraindividualnih varijabilnosti.

1. Pristup sjedinjenih podataka se zasniva na sjedinjavanju i «fitovanju» svih raspoloživih podataka kao da potiču od jedne osobe i izračunavanju prosečnih vrednosti FK parametara [15]. Najveći nedostatak je nemogućnost razlikovanja slučajne inter- od intraindividualne varijabilnosti i nepostojanje mogućnosti identifikacije fizioloških/patofizioloških karakteristika populacije koje mogu da utiču na varijabilnost FK parametara (npr. zavisnost između funkcije bubrega tj. klirensa kreatinina CL_{KR} i klirensa leka CL) [10].
2. Dvostepeni pristup se zasniva na «fitovanju» podataka od svake osobe ponaosob, razvijanju individualnih kinetičkih profila i izračunavanju individualnih vrednosti FK parametara. Uslov je da postoji veliki broj podataka po osobi kao kod klasičnog pristupa [7,9]. Zatim se na osnovu pojedinačnih vrednosti parametara računaju prosečne vrednosti parametara za ispitivanu populaciju [10] i odstupanje individualnih od prosečnih vrednosti parametara.
3. Nelinearno* modelovanje kombinovanih efekata su u FK uveli 1979. godine Lewis B. Sheiner i Stuart L. Beal [1]. U ovom radu će biti stavljen akcenat na NONMEM («*NONlinear Mixed Effect Modeling*»), populacioni pristup koji se zbog svojih mogućnosti danas najviše koristi.

Parametri kombinovanih efekata

Naziv kombinovani efekti («*mixed effect*») potiče od dva nivoa efekata: stalni («*fixed effect*») i slučajni («*random effect*»), koji mogu da utiču na vrednosti FK parametara [14,16]. Stalni efekti su oni koji imaju samo jednu vrednost parametra (to je prosečna, tipična, populaciona vrednost parametra), dok slučajni imaju raspon vrednosti i slučajnu distribuciju vrednosti parametra

* Nelinearnost se odnosi na nelinearnu zavisnost između promenljivih veličina FK modela.

(npr. slučajna varijabilnost vrednosti parametara modela ima distribuciju gde je srednja vrednost distribucije jednaka 0, i okarakterisana je standardnim devijacijama tj. varijansama i kovarijansama) [17]. Ukoliko je distribucija parametara populacionog modela poznata ili unapred zadata u pitanju je parametarski populacioni pristup, a u suprotnom govorimo o neparametarskom ili semiparametarskom pristupu [13].

Parametri stalnih efekata (u oznaci θ), određuju populacionu vrednost FK parametra (koja se označava sa npr. *TVCL* – *typical value of CL*, *TVV* – *typical value of Vd*) [16,18], kao i povezanost srednje vrednosti FK parametra sa faktorima koji su prepoznati da u najvećoj meri utiču na vrednost FK parametara leka kod pojedinca (jednačine 1 i 4 u daljem tekstu). Ti faktori («*concomitant factors*», «*covariates*») mogu biti:

- demografski (godine, pol, telesna masa, rasa),
- spoljašnji (pušenje, alkohol, dijeta),
- fiziološki/patofiziološki (trudnoća, oboljenja gastrointestinalnog trakta, jetre, bubrega, ostale akutne i hronične bolesti),
- kombinovana terapija,
- genetički (usled polimorfizma pojedinih izoenzima CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) i
- ostali (biološki ritmovi, formulacija preparata, komplijansa – compliance, adherence) [4,10,14].

Slučajni efekti predstavljaju varijabilnost nepoznatog uzroka koja neminovno postoji i koja se izražava u vidu slučajnog efekta - parametri slučajnih efekata. Postoje dva nivoa slučajnih efekata: interindividualni (*interindividual, intersubject, between-subject variability*) i intraindividualni (*intraindividual, intrasubject, within-subject, residual variability*). Interindividualna slučajna varijabilnost (u oznaci η), kako naziv kaže, predstavlja stepen varijabilnosti u vrednostima FK parametara među ispitanicima (jednačine 2 i 5 u daljem tekstu) i može da posluži kao koristan pokazatelj bezbednosti leka. Intraindividualna slučajna varijabilnost (u oznaci ϵ) predstavlja razliku između izmerene koncentracije leka u krvi i stvarne koncentracije za pojedinca (jednačina 3 u daljem tekstu), a javlja se usled greške prilikom merenja (*measurement error*), usled nepoštovanja protokola ispitivanja ili pogrešno odabranog modela za opis podataka (*model misspecification error*) [16,18].

Primer parametara stalnih i slučajnih efekata i njihova distribucija predstavljeni su na Slici 1. U datom primeru na Slici 1 praćena je kinetika leka datog *i.v.* koja odgovara najjednostavnijem jednodimenzionalnom modelu kod *N* ispitanika. Populacionom analizom je utvrđeno da vrednost *CL* ispitivanog

leka u najvećem stepenu zavisi od funkcije bubrega bolesnika koja je određena CL_{KR} .

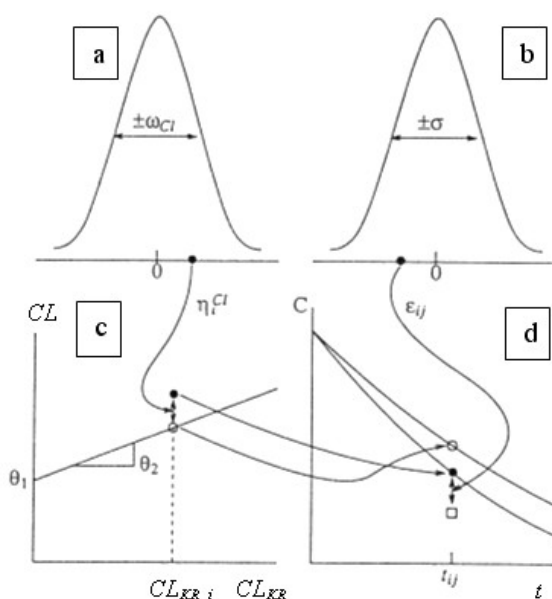
Prazan kružić na Slici 1c, pokazuje populacionu vrednost CL (jednačina 1) koja se predviđa modelom, a pun kružić stvarnu vrednost CL za i -tu osobu (jednačina 2) koja se razlikuje od populacione vrednosti za η_i^{CL} . To znači da η_i^{CL} predstavlja razliku između vrednosti parametra za i -tog pojedinca i tipične vrednosti parametra za celu populaciju [16]. Matematički se može predstaviti kao [19]:

$$TVCL = \theta_1 + \theta_2 \cdot CL_{KR} \quad (1)$$

a individualna vrednost CL kod i -te osobe definisana je sledećim izrazom [19]:

$$CL_i = TVCL + \eta_i^{CL} \quad (2)$$

Distribucija η^{CL} , za sve ispitanike unutar populacije, je normalna sa srednjom vrednošću 0 i standardnom devijacijom ω_{CL} (Slika 1a), odnosno varijansom ω_{CL}^2 .



Slika 1. Parametri slučajnih i stalnih efekata i njihove distribucije. Modifikovano iz [16].

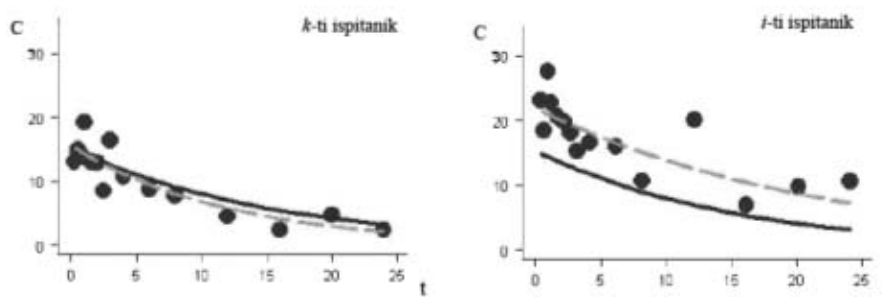
Figure 1. Random and fixed effects parameters and their distributions. Modified from [16].

Ako posmatramo profil koncentracije leka u funkciji vremena, C, t (Slika 1d), izmerena koncentracija (jednačina 3) u vremenu t_{ij} (prazan kvadratić) se za ε_{ij} razlikuje od individualne predviđene koncentracije za i -tog ispitanika (pun kružić) i distribucija ε_j je normalna sa srednjom vrednošću 0 i standardnom devijacijom σ_ε (Slika 1b), tj. varijansom σ_ε^2 koja je, u ovom slučaju, element varijans-kovarijans matrice Σ [16]. Izmerena j -ta koncentracija kod i -tog pacijenta posle primene doze D je [16,19]:

$$C_{ij} = \frac{D}{V_i} e^{-\frac{CL_i}{V_i} t_{ij}} + \varepsilon_{ij} \quad (3)$$

Koncentracija predviđena populacionim modelom za ispitivanu populaciju u vremenu t_{ij} označena je praznim kružićem na Slici 1d.

Grafički prikaz izmerenih koncentracija (pun kružić), individualnih predviđenih koncentracija (isprekidana linija) i koncentracija predviđenih populacionim modelom (puna linija) na primeru dva ispitanika iz ispitivane populacije predstavljen je na Slici 2.



Slika 2. Grafički prikaz izmerenih (●), individualnih predviđenih koncentracija (---) i koncentracija predviđenih populacionim modelom (—)

Figure 2. Plot of observed (●), individual predicted (---) and population predicted (—) concentrations

Ukoliko volumen distribucije (V) u navedenom primeru ne zavisi od mernog faktora, onda je populacioni volumen distribucije leka [19]:

$$TVV = \theta_3 \quad (4)$$

a volumen distribucije kod i -te osobe:

$$V_i = TVV + \eta_i^V \quad (5)$$

Analogno, distribucija η^V , za sve ispitanike unutar populacije, je normalna sa srednjom vrednošću 0 i standardnom devijacijom ω_V , odnosno varijansom ω^2_V .

Elementi varijans-kovarijans matrice Ω su varijanse interindividualnih grešaka (u ovom primeru ω^2_{CL} i ω^2_V), koje pokazuju varijabilnost parametra među ispitanicima u populaciji i kovarijanse istih interindividualnih grešaka (u ovom primeru ω_{CL_V} i $\omega_{V_{CL}}$) [16,18,19].

Navedene zavisnosti za varijabilnosti (jednačine 2, 3 i 5) su date tzv. aditivnim modelom. Pored njega postoje i proporcionalni, eksponencijalni, kombinovani i drugi, nešto složeniji modeli [14,16].

Dakle, populacioni model se sastoji od tri dela: strukturalnog (koji opisuje osnovne FK parametre leka), kovarijatnog (opisuje uticaj demografskih i ostalih karakteristika na FK parametre) i statističkog (opisuje dva nivoa varijabilnosti: interindividualnu -odstupanja individualnih od populacionih vrednosti FK parametara i intraindividualnu -odstupanja merenih koncentracija od individualnih predviđenih) [16].

Programi za populacionu FK analizu podataka

Populaciono modelovanje je višefazni proces koji uključuje složene farmakokinetičko-statističke algoritme i ne može se zamisliti bez upotrebe računara. Postoje različite podrške softverskih paketa koji se međusobno razlikuju po načinu procene parametara i grešaka [13,20].

NONMEM[®] (*GloboMax*[®]) je najčešće korišćen softver kako u istraživačkim tako i u farmaceutskim laboratorijama koje se bave razvojem novih lekova, koji simultano fituje populacione vrednosti FK parametara, parametre stalnih efekata, inter- i intraindividualnu varijabilnost. Pored njega u širokoj primeni je softver WinNonMix[®] (*Pharsight*[®]), koji je zasnovan na istim metodama procene. Kako je populacioni pristup postao nezaobilazan poslednjih godina, skoro svaka veća laboratorija koja se bavi modelovanjem i simulacijama, pokušava da plasira, za komercijalne i istraživačke svrhe, svoj softver za populacionu analizu, pa se vrste i broj programa na tržištu povećavaju. Neki od njih su pomenuti u radu *L. Aarons* –a [20].

Metode procene koje se koriste za «fitovanje» podataka populacionim modelima su najčešće zasnovane na principu maksimalne verovatnoće

(«*maximum likelihood*») [4,13]. Objektivna vrednost funkcije (*OFV - Objective Function Value*) je neimenovan broj (negativna dvostruka vrednost logaritma verovatnoće podataka) koji pokazuje da li dobijeni model odgovara upotrebljenim podacima (što je vrednost *OFV* manja model je bolji).

Deskriptivni populacioni modeli kvantitativno opisuju populacionu FK varijabilnost u ispitivanoj grupi pojedinaca, dok modeli za predviđanje mogu biti ekstrapolisani izvan populacije na kojoj je izvršena procena. Za ovu drugu grupu modela *FDA (US Food and Drug Administration)* zahteva validaciju modela [7,21].

Značaj i primena populacionog pristupa u FK i FD

Iako su *Sheiner* i *Beal* uveli populacioni pristup u FK 70-tih godina prošlog veka, bilo je potrebno oko 20 godina da se ova metodologija prihvati kao koristan alat u procesu razvoja leka [8]. Prednost populacionog pristupa je u sposobnosti opisivanja složenih FK modela, kvantifikovanju interindividualnih varijabilnosti i identifikaciji uticaja karakteristika pacijenta na ovu varijabilnost. Takođe, podaci dobijeni iz većeg broja studija (tzv. meta analize), od pacijenata sa različitim režimima doziranja leka i iz različitih bioloških materijala (plazma, serum, urin) mogu se simultano analizirati, a dobijeni rezultati su od koristi za optimalnu zdravstvenu zaštitu pacijenta [13,22].

Značajnu ulogu u promociji primene populacionog pristupa imala je *FDA* kada je u svojim vodičima [7,22-24] istakla značaj i dala preporuku o primeni pomenute analize u FK ispitivanjima. Posebno je stavljen akcent na pedijatrijsku populaciju pacijenata, gde populacioni pristup nije samo alternativni, već preporučeni pristup za analizu FK podataka, zbog specifičnosti pedijatrijske populacije (otežano uzimanje uzoraka krvi, nemogućnost dobijanja dovoljnog broja uzoraka za klasičnu FK analizu)[22].

Zahvaljujući rezultatima populacionih analiza brže i jednostavnije se dolazi do različitih saznanja o leku. Tokom faza razvoja leka, populacioni pristup je od velike važnosti za bolje razumevanje kvantitativnih odnosa između «ulaznih» podataka o leku (*drug input patterns*), karakteristika pacijenata i dispozicije leka [25]. Kao što je već pomenuto, populacioni pristup ima značajnu ulogu i u identifikaciji faktora koji utiču na sudbinu leka i za objašnjenje varijabilnosti u ciljnoj populaciji, posebno kada je heterogena grupa ispitanika u pitanju [7]. Dakle, cilj je da se sa minimalnim brojem uzoraka biološkog materijala dobije najveći mogući broj korisnih informacija o leku. Informacije koje se u ranim fazama kliničkih ispitivanja dobijaju o leku predstavljaju koristan vodič i smernicu za dalji tok razvojnog procesa. U radovima [7,22] se ističe mogućnost upotrebe populacionog pristupa u ranim

fazama razvoja leka za dizajniranje ispitivanja i izradu protokola dobijanja uzoraka biološkog materijala za faze koje slede.

U klasičnoj analizi FK podataka, ispitanici su retko osobe koje imaju poremećenu funkciju jetre ili bubrega, jer bi ovi faktori u većem ili manjem stepenu uticali na FK ispitivanog leka [1], a ne bi bilo moguće kvantifikovati taj uticaj. *FDA* zbog toga daje preporuke da se u II i III fazi kliničkog ispitivanja uključe i ispitanici sa poremećenom funkcijom jetre i bubrega, i da se podaci analiziraju populacionim pristupom. Na ovaj način bi se kao kofaktor uzeo parametar koji pokazuje funkciju jetre ili bubrega (npr. nivo bilirubina ili albumina u serumu, protrombinsko vreme; CL_{KR}) i FK parametar procenio u prisustvu ispitivanog patofiziološkog faktora [23,24]. Od velikog značaja bi bilo istovremeno određivanje FK i FD parametara, i procena njihove korelacije populacionim FK/FD pristupom (FK/FD populaciono modelovanje) [1].

Poznavanje populacione kinetike pruža mogućnost za postavljanje inicijalnog režima doziranja leka, i daje preporuku za prilagođavanje režima doziranja individualnim potrebama bolesnika na osnovu željenog FD odgovora [10]. U osnovi kliničke FK je individualizacija terapije, što znači da populacioni model i populacione vrednosti FK parametara služe kao polazna tačka, ali se izmereni nivoi leka u organizmu kod svakog pacijenta moraju posebno analizirati. Optimalno lečenje zavisi kako od racionalnog doziranja, tako i od praćenja lekova u terapiji – terapijskog monitoringa (*TDM–Therapeutic Drug Monitoring*) [1,3,26]. Zbog toga postmarketinška faza (IV faza) praćenja leka ima veliki značaj, jer tada postoji stvarna klinička slika o leku [7], a FK/FD populaciono modelovanje ima sve značajniju ulogu u kliničkoj FK i određivanju optimalnog režima doziranja leka [1,4,25]. Populaciono modelovanje služi kao sredstvo koje prenosi informacije unutar i između kliničkih faza razvoja leka [8].

Iz navedenih razloga, populaciona analiza je široko rasprostranjena u farmaceutskoj industriji, kao i u oblasti biomedicinskih istraživanja. Danas su mnoge farmaceutske kompanije prihvatile ovaj pristup i rutinski ga koriste u toku procesa razvoja novih lekova. Značajnu ulogu u prihvatanju populacionog pristupa odigrala je i činjenica da dobijeni rezultati daju uvid u klinički značajne informacije o interindividualnoj FK i FD varijabilnosti, za čije bi otkrivanje klasičnim pristupom bilo potrebno više vremena i novca.

Zaključak

Postojanje interindividualne varijabilnosti u odgovoru na lek, usled varijabilnosti u dispoziciji leka je veliki problem u terapiji i dosta se napora ulaže u pokušaje da se, tokom procesa razvoja leka, identifikuju faktori varijabilnosti. Kada lek uđe u kliničke faze razvojnog procesa, gde je

varijabilnost velika, dobijeni individualni podaci ispitivanog leka analizirani klasičnim pristupom nisu često dovoljni za opisivanje varijabilnosti FK ili FD parametara. Populacioni pristup analizi padataka omogućio je da se dobijene informacije o FK, FD, TK i/ili TD u široj populaciji bolesnika stave u funkciju razvoja leka.

U odnosu na klasičan pristup, nelinearno modelovanje kombinovanih efekata omogućilo je pouzdanu procenu FK parametara, kao i identifikaciju i objašnjenje varijabilnosti u ciljnoj populaciji pacijenata, u cilju bezbedne i efikasne primene leka [7,9,21].

I pored svoje složenosti zbog komplikovanih algoritama i neophodnog iskustva u modelovanju, populacioni pristup predstavlja neprevaziđen pristup analize podataka. Budućnost populacione analize je u mogućnostima simuliranja individualnog FK profila leka iz već postojećih populacionih modela, umesto korišćenja mernih podataka od velikog broja ispitanika.

Literatura

1. Pokrajac M. Farmakokinetika. 2.izd. Beograd: Grafolik, 2002.
2. Shargel L, Yu A. Applied Biopharmaceuticals and Pharmacokinetics. 4th ed. New York. McGraw-Hill, 1999.
3. Pokrajac M. Farmakokinetika – Priručnik za praktičnu nastavu. 2. izd. Beograd: Grafolik, 2001.
4. Bellissant E, Sébille V, Paintaud G. Methodological issues in pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling. Clin Pharmacokinet 1998; 35: 151-66.
5. Minto C, Schnider T. Expanding clinical applications of population pharmacodynamic modelling. Br J Clin Pharmacol 1998; 46: 321-33.
6. Bois FY. Application of population approaches in toxicology. Toxicol Lett 2001; 120: 385-94.
7. Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Population Pharmacokinetics, U.S. Food and Drug Administration. Washington, DC, 1999 <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>, (Accessed: March 2004.)
8. Balant LP, Gex-Fabry M. Modelling during drug development. Eur J Pharmaceut Biopharmaceut 2000; 50: 13-26.
9. Wright PMC. Population based pharmacokinetic analysis: why do we need it; what is it; and what has told us about anaesthetics? Br J Anaesth 1998; 80: 488-501.
10. Sheiner LB. The population approach to pharmacokinetic data analysis: Rationale and standard data analysis methods. Drug Metab Rev 1984; 15: 153-171.
11. Sheiner LB, Lipicky RJ. Population PK/PD analysis. Drug Inf J 1991; 25: 319-21.
12. Sun H, Fadiran EO, Jones CD, Lesko L, Huang SM, Higgins K et al. Population pharmacokinetics a regulatory perspective. Clin Pharmacokinet 1999; 37: 41-58.

13. Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics II: Estimation methods. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1907-15.
14. Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics I: Background, concepts, and models. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1702-6.
15. Miljkovic B, Pokrajac M, Timotijevic I, Varagic V. The influence of lithium on fluvoxamine therapeutic efficacy and pharmacokinetics in depressed patients on combined fluvoxamine-lithium therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 207-12.
16. Sheiner LB, Beal SL. *NONMEM Users Guide – Part V*. 1994.
17. Jelliffe RW, Schumitzky A, Van Guilder M, Wang X, Leary R. Population pharmacokinetic model: Parametric and nonparametric approaches. Presented at the 3rd IMACS Symposium on Mathematical Modeling, Vienna Institute of Technology, Vienna, Austria, February 3, 2000. Published in the Proceedings, Volume 2, 571-5.
18. Sheiner LB, Grasela TH. An introduction to mixed effect modeling: Concepts, definitions, and justification. *J Pharmacokinet Biopharm* 1991; 19 (3 Suppl) 11S-24S.
19. Sheiner LB, Ludden TM. Population pharmacokinetics/dynamics. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1992; 32: 185-209.
20. Aarons L. Software for population pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 255-64.
21. Ette EI, Williams PJ, Lane JR. Population pharmacokinetics III: Design, analysis, and application of population pharmacokinetic studies. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 2136-44.
22. Food and Drug Administration. Guidance for industry, General considerations for pediatric pharmacokinetic studies for drug and biological products. Washington, DC, 1998 <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>, (Accessed: March 2004.)
23. Food and Drug Administration. Guidance for industry, Pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: Study design data analysis, and impact on dosing and labeling, US Food and Drug Administration. Washington, DC, 2003 <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>, (Accessed: March 2004.)
24. Food and Drug Administration. Guidance for industry, Pharmacokinetics in patients with impaired renal function - Study design data analysis, and impact on dosing and labeling, US Food and Drug Administration. Washington, DC, 1998 <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>, (Accessed: March 2004.)
25. Sheiner LB, Wakefield J. Population modelling in drug development. *Stat Methods Med Res* 1999; 8: 183-93.
26. Pokrajac M. Praćenje lekova u terapiji – terapijski monitoring. U: Majkić-Singh N. ur. *Primena medicinske biohemije u laboratorijskoj medicini*, Društvo medicinskih biohemičara Jugoslavije, Beograd; 2000: 373-82.

Characteristics of population pharmacokinetic approach with its importance in drug development and the therapy

**Katarina Vucicevic*, Branislava Miljkovic,
Milena Pokrajac, Marija Petronijevic**

Department of Pharmacokinetics, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Vojvode Stepe 450, POBox 146, Belgrade

Summary

In order to describe the behavior and activity of a drug in the body and give the quantitative relationship between “input” (given dose or dosing regimen of the drug) and “output” data of the drug (concentration or effect of the drug given), it is necessary to define a mathematical model that will show their mutual interdependence. In recent years, population approach in the analysis of pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), and PK/PD data has acquired great importance. Population analysis provides not only a uniform model for the population, population values of PK and/or PD parameters, but also the extent of their variability. This approach offers the possibility of identifying patients’ demographical, pathophysiological, and other factors that may influence the behavior of a drug, and the identification of inter- and intraindividual variability. This paper provides the comparison of fundamental and population PK data analyses. It offers different available statistical methods in population analysis and emphasizes the most frequently used Nonlinear Mixed Effect Approach (NONMEM). Components of NONMEM model are: structural (describes PK parameters of the drug), covariate (describes relationship between demographic and other factors, and PK parameters of the drug) and statistical model (describes inter- and intraindividual variability). It also presents explanations of important parameters in the population model. In spite of its complexity, as a consequence of complex algorithms and required knowledge in modeling process, NONMEM is an unrivalled approach in data analysis and is of great importance in all clinical phases of drug development.

Key words: population pharmacokinetics, drug development and therapy, NONMEM

* correspondence address: kacav@pharmacy.bg.ac.yu