

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TAMARA GOLMAJER

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2009

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TAMARA GOLMAJER

**POPULACIJSKA FARMAKOKINETIČNA ANALIZA
VPLIVA LEDVIČNE FUNKCIJE NA IZLOČANJE
GENTAMICINA**

**A POPULATION PHARMACOKINETIC ANALYSIS OF
THE INFLUENCE OF RENAL FUNCTION ON EXCRETION
OF GENTAMICIN**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2009

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za biofarmacijo in farmakokinetiko, pod mentorstvom doc. dr. Iztoka Grabnarja, mag. farm. in somentorstvom asist. dr. Igorja Locatellija, mag.farm..

Za strokovno pomoč in nasvete pri izdelavi diplomske naloge se iskreno zahvaljujem mentorju doc. dr. Iztoku Grabnarju, mag. farm., in somentorju asist. dr. Igorju Locatelliju, mag.farm..

Iskrena hvala Juretu in mojim domačim, ki so me vzpodbujali in zaupali vame skozi vsa študijska leta.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo izdelala samostojno pod mentorstvom doc. dr. Iztoka Grabnarja, mag. farm., in somentorstvom asist. dr. Igorja Locatellija, mag.farm..

Tamara Golmajer

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Stane Srčič

Članica diplomske komisije: doc. dr. Anamarija Zega

Ljubljana, maj 2009

VSEBINA

| | |
|---|-----------|
| VSEBINA | 1 |
| POVZETEK | 2 |
| ABECEDNI SEZNAM OKRAJŠAV | 4 |
| 1. UVOD | 6 |
| 1.1 GENTAMICIN..... | 6 |
| 1.2 LEDVIČNA FUNKCIJA | 10 |
| 1.2.1 Merjenje in ocena kreatininskega očistka | 11 |
| 1.2.2 Metode ocenjevanja kreatininskega očistka | 12 |
| 1.2.3 Ocena farmakokinetičnih parametrov in načrtovanje režima odmerjanja učinkovin z uporabo kreatininskega očistka..... | 16 |
| 1.3 POPULACIJSKA FARMAKOKINETIKA | 17 |
| 1.3.1 Model mešanih učinkov..... | 19 |
| 2. NAMEN DELA | 23 |
| 3. METODE | 24 |
| 3.1 BOLNIKI | 24 |
| 3.2 ANALIZA PODATKOV | 25 |
| 3.3 RAZVOJ POPULACIJSKEGA FARMAKOKINETIČNEGA MODELA | 26 |
| 3.3.1 Osnovni model..... | 26 |
| 3.3.2 Izbira sočasnih spremenljivk..... | 27 |
| 3.3.3 Ocena in validacija končnega modela | 30 |
| 3.4. LOČEVANJE MED VPLIVI INTER- IN INTRAINDIVIDUALNE VARIABILNOSTI SOČASNE SPREMENLJIVKE | 31 |
| 4. REZULTATI | 34 |
| 4.1 PODATKI O BOLNIKI..... | 34 |
| 4.2 RAZVOJ POPULACIJSKEGA FARMAKOKINETIČNEGA MODELA | 35 |
| 4.2.1 Osnovni model..... | 35 |
| 4.2.2 Izbira sočasnih spremenljivk..... | 38 |
| 4.2.3 Validacija končnega modela | 49 |
| 4.4. LOČEVANJE MED VPLIVI INTER- IN INTRAINDIVIDUALNE VARIABILNOSTI SOČASNE SPREMENLJIVKE | 52 |
| 5. RAZPRAVA | 54 |
| 6. SKLEP | 58 |
| 7. LITERATURA | 59 |
| 8. PREGLED PARAMETROV, UPORABLJENIH PRI ANALIZI | 62 |
| 9. REŽIMI ODMERJANJA GENTAMICINA IN IZMERJENE SERUMSKE KONCENTRACIJE GENTAMICINA ZA POSAMEZNE BOLNIKE | 64 |
| 10. ZAPIS KONČNEGA POPULACIJSKEGA MODELA FARMAKOKINETIKE GENTAMICINA | 67 |

POVZETEK

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik, ki se uporablja predvsem za zdravljenje hudih okužb, povzročenih z aerobnimi, po Gramu negativnimi bakterijami. Gentamicin lahko deluje toksično na nekatere organe, kar je povezano tudi s konstantnimi povečanimi koncentracijami gentamicina v telesu nad določeno mejo. Ker se izloča predvsem skozi ledvici z glomerulno filtracijo, je ledvična funkcija bolnikov pomemben faktor, ki lahko vpliva na koncentracijo gentamicina v telesu. Iz tega razloga je ledvično funkcijo potrebno spremljati in jo upoštevati ob odmerjanju gentamicina.

Za najboljši kazalnik ledvične funkcije še vedno velja hitrost glomerulne filtracije. Kreatinin se zaradi svojih lastnosti (proizvaja se v mišicah, večinoma se izloča le z glomerulno filtracijo) pogosto uporablja za določitev le-te. Merjenje hitrosti glomerulne filtracije je možno z zbiranjem urina in merjenjem koncentracije kreatinina v urinu in serumu, kar pa je zelo dolgotrajen postopek. Zaradi tega se je uveljavilo veliko metod za ocenjevanje hitrosti glomerulne filtracije, ki poleg koncentracije kreatinina v serumu upoštevajo še različne druge faktorje, kot npr. starost, spol, teža, telesna površina bolnika ipd.

V naši raziskavi smo zajeli 15 kritično bolnih, ki so se zdravili z gentamicinom. Tem bolnikom so bili vzeti trije plazemski vzorci dnevno, v katerih je bila določena koncentracija gentamicina, koncentracija kreatinina in nekateri drugi klinični parametri (hematokrit, koncentracija natrija, koncentracija albuminov). Pridobljeni so bili še drugi podatki o bolnikih: starost, spol, teža, višina, ocena po APACHE lestvici, telesna temperatura, prisotnost umetne ventilacije, prisotnost pozitivnega tlaka v dihalnih poteh po koncu izdiha, prisotnost vazoaktivnih aminov, srednji arterijski pritisk. Ledvično funkcijo bolnikov smo ocenjevali na podlagi izmerjenih koncentracij kreatinina v serumu s pomočjo različnih računskih metod (Cockcroft-Gault, Salazar-Corcoran, MDRD in Jelliffe).

Na osnovi pridobljenih podatkov smo s pomočjo programskega paketa NONMEM razvili populacijski farmakokinetični model, s katerim smo ocenjevali povprečno vrednost očistka in volumna porazdelitve gentamicina v populaciji. Povprečna vrednost očistka gentamicina je bila tako 1,86 l/h, njegova interindividualna variabilnost v populaciji pa 24,7%. Povprečna vrednost volumna porazdelitve je bila 14,4 l, njegova interindividualna

variabilnost pa 3,3%. S testiranjem sočasnih spremenljivk smo ugotovili značilen vpliv kreatininskega očistka (ledvično funkcijo naših bolnikov najbolj opiše metoda po Jelliffu), telesne temperature in prisotnosti umetne ventilacije na očistek gentamicina ter vpliv prilagojene telesne teže na volumen porazdelitve gentamicina. Prilagojena telesna teža je uporabna prav za določitev volumna porazdelitve pri lipofobnih učinkovinah, saj upošteva, da ima prekomerna telesna teža (večinoma maščoba) manjši delež intersticijske tekočine kot idealna telesna teža.

Raziskali smo tudi, ali je potrebno razlikovati med vplivom interindividualne in intraindividualne variabilnosti kreatininskega očistka na očistek gentamicina in ugotovili, da to v našem primeru ni potrebno.

Razviti populacijski farmakokinetični model je potencialno uporaben za načrtovanje režimov odmerjanja gentamicina pri kritično bolnih.

ABECEDNI SEZNAM OKRAJŠAV

| | |
|------|--|
| AGE | starost |
| ALB | koncentracija albuminov v serumu |
| AP | APACHE II lestvica |
| BMD | mineralna gostota kosti (<i>ang. bone mineral density</i>) |
| BSA | telesna površina (<i>ang. body surface area</i>) |
| CI | interval zaupanja (<i>ang. confidence interval</i>) |
| CL | očistek (<i>ang. clearance</i>) |
| CrCL | očistek kreatinina |
| CPAP | konstantni pozitivni tlak v dihalnih poteh (<i>ang. continuous positive airway pressure</i>) |
| CrCG | očistek kreatinina, izračunan po metodi Cockcroft – Gault |
| CrJ | očistek kreatinina, izračunan po metodi Jelliffe, z upoštevanjem dejanske telesne teže |
| CrJ2 | očistek kreatinina, izračunan po metodi Jelliffe, z upoštevanjem idealne telesne teže |
| CrSC | očistek kreatinina, izračunan po metodi Salazar - Corcoran |
| CV | koeficient variacije |
| FD | farmakodinamično |
| FK | farmakokinetično |
| GFR | hitrost glomerulne filtracije |
| HCT | hematokrit |
| HT | telesna višina |
| i.m. | intramuskularen |
| i.v. | intravenski |
| IBW | idealna telesna teža (<i>ang. ideal body weight</i>) |
| IPRE | napovedana koncentracija pri posamezniku |
| MAP | srednji arterijski pritisk (<i>ang. mean arterial pressure</i>) |
| MDRD | očistek kreatinina, izračunan po metodi MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) |

| | |
|-----------------|---|
| MIK | minimalna inhibitorna koncentracija |
| NA | koncentracija natrija v serumu |
| NONMEM | nelinearno modeliranje mešanih učinkov (<i>ang. Nonlinear Mixed Effects Modeling</i>) |
| OFV | minimum objektivne funkcije |
| PAE | postantibiotični učinek (<i>ang. post-antibiotic effect</i>) |
| PEEP | pozitivni tlak v dihalnih poteh po koncu izdiha (<i>ang. positive end-expiratory pressure</i>) |
| PPK | populacijska farmakokinetika |
| PRED | povprečna napovedana koncentracija v populaciji bolnikov |
| RSE | relativna standardna napaka (<i>ang. relative standard error</i>) |
| S _{Cr} | serumska koncentracija kreatinina |
| SE | standardna napaka (<i>ang. standard error</i>) |
| SX | spol |
| TT | telesna temperatura |
| TVCL | tipična (povprečna) vrednost očistka v populaciji |
| TVVd | tipična (povprečna) vrednost volumna porazdelitve v populaciji |
| UV | umetna ventilacija |
| VA | vazoaktivni amini |
| Vd | volumen porazdelitve |
| WRES | utežen rezidual |
| WT | telesna teža |
| WTX | prilagojena telesna teža |
| ε | rezidualna napaka, ki je vzorčena iz $N(0, \sigma^2)$ |
| η | odstopanje farmakokinetičnega parametra posameznika od srednje vrednosti v populaciji, ki je vzorčeno iz $N(0, \omega^2)$ |
| θ | povprečna vrednost parametra v populaciji |
| σ^2 | intraindividualna varianca farmakokinetičnega parametra |
| ω^2 | interindividualna varianca farmakokinetičnega parametra |

1. UVOD

1.1 GENTAMICIN

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik, ki se pridobiva iz kultur bakterije *Micromonospora purpurea*. Gentamicin je najbolj učinkovit pri zdravljenju okužb, povzročenih z aerobnimi, po Gramu negativnimi bacili, v kombinaciji z drugimi antibiotiki pa se uporablja tudi za zdravljenje okužb, ki jih povzroči *Staphylococcus aureus* ali nekatere vrste streptokokov. Gentamicin in nekateri drugi aminoglikozidi se v kombinaciji s penicilini uporabljajo tudi pri zdravljenju endokarditisa. Gentamicin ni učinkovit pri zdravljenju infekcij, povzročenih z anaerobnimi bakterijami (1).

Mehanizem delovanja

Gentamicin deluje baktericidno. Ireverzibilno se veže na 30S podenoto bakterijskih ribosomov in tako zavira sintezo beljakovin v bakterijski celici. Ta mehanizem pa zadovoljivo še ne razloži baktericidnega delovanja gentamicina, saj npr. ostali neaminoglikozidni antibiotiki, ki ravno tako zavirajo sintezo bakterijskih beljakovin, delujejo le bakteriostatično. Za baktericidno delovanje je verjetno najpomembnejše aktivno prehajanje gentamicina skozi celično steno v notranjost bakterije. To omogoča doseganje zelo velikih koncentracij gentamicina v bakterijski celici, ki so bistveno večje kot v okolici bakterije. V anaerobnem okolju, zvečani osmolarnosti in nizkem pH je gradient manjši, prehod je oviran, nastane relativna rezistenca bakterije na ta antibiotik. Prehod gentamicina v bakterijo zavirajo tudi velike koncentracije kalcija in magnezija.

Gentamicin lahko v koncentracijah, ki jih doseže v ledvični skorji in perilimfni tekočini notranjega ušesa, zmanjša sintezo mikrosomalnih proteinov. S tem si razlagamo pojav nefro- in ototoksičnosti gentamicina pri človeku (1).

Rezistenca bakterij na gentamicin temelji na najmanj treh mehanizmih: spremembi ribosomov, neučinkovitem prehodu gentamicina v celico in razgradnji gentamicina z različnimi encimi. Zadnji mehanizem je najbolj pomemben za razlago pojava rezistence v klinični praksi. Rezistenca bakterij na gentamicin se redkokdaj razvije med zdravljenjem.

Delovanje aminoglikozidov je koncentracijsko odvisno, izkazujejo pa tudi post-antibiotični učinek (PAE). Koncentracijsko-odvisen učinek gentamicina opisuje princip, da baktericidni učinek narašča z naraščajočo koncentracijo, post-antibiotični učinek gentamicina pa pomeni, da je rast bakterij zavirana tudi po tem, ko koncentracija gentamicina pade pod minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) za to bakterijo. Post-antibiotični učinek je lahko specifičen za določeno bakterijo ali za določeno zdravilno učinkovino. Post-antibiotični učinek aminoglikozidov je kratek za večino Gram-pozitivnih bakterij (< 2 ure) in daljši za Gram-negativne organizme (2 – 7 ur), kot so npr. *Escherichia coli*, *Klebsiella Pneumoniae* in *Pseudomonas aeruginosa*. Oba omenjena fenomena sta upoštevana pri načrtovanju intervala odmerjanja, kjer se uporablja večje odmerke v daljšem časovnem intervalu (1).

Terapevtske indikacije

Gentamicin uporabljamo za zdravljenje hudih sistemskih okužb, ki so jih povzročile aerobne, po Gramu negativne bakterije, ki so občutljive zanj. Take okužbe so npr. sepsa in druge hude sistemske okužbe, okužbe v trebuhu, hude neonatalne okužbe, okužbe sečil in dihal, sekundarne okužbe opeklin, travmatskih in kirurških ran...

Gentamicin je zdravilo prvega izbora tudi pri hudih bakterijskih okužbah, katerih povzročitelj še ni ugotovljen, in okužbah pri bolnikih, pri katerih je zelo zmanjšana telesna odpornost (levkemija, sladkorna bolezen, zdravljenje s kortikosteroidi). V tem primeru običajno kombiniramo gentamicin z betalaktamskimi antibiotiki (2).

Odmerjanje in način uporabe

Gentamicin dajemo intramuskularno, lahko pa tudi intravensko. Odmerjanje gentamicina je zelo variabilno. Upoštevati je potrebno veliko faktorjev, kot so npr. teža in ledvična funkcija bolnika, mesto infekcije, občutljivost organizma, ki povzroča infekcijo itd. Medtem ko je bila pri tradicionalnem odmerjanju osnova vedno telesna teža bolnika, se v zadnjem času vse več pozornosti daje na doseganje maksimalne serumske koncentracije gentamicina, ki je nekajkrat večja od minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) mikroorganizma, ki povzroča okužbo. Večino okužb urogenitalnega trakta se lahko ustrezno ozdravi z manjšimi maksimalnimi serumskimi koncentracijami gentamicina, medtem ko npr. generalno pri okužbah pljuč potrebujemo veliko večje maksimalne koncentracije gentamicina v serumu za doseg potrebne penetracije antibiotika v pljučno

tkivo in s tem za ustrezno baktericidno delovanje. Minimalne serumske koncentracije gentamicina morajo pred naslednjim odmerkom vedno pasti vsaj pod 2 $\mu\text{g/ml}$, tako da se zmanjša možnost potencialne toksičnosti (1).

Tradicionalno se gentamicin odmerja večkrat dnevno (običajno enkrat na 8 ali 12 ur). Izkušnje v zadnjih desetletjih so pokazale, da je večkrat dnevno odmerjanje zelo zahtevno tako za zdravstvene kot tudi za laboratorijske delavce, saj pravilno odmerjanje terja tudi tesno spremljanje koncentracije gentamicina v serumu in ledvične funkcije bolnika. S tradicionalnim odmerjanjem gentamicina so povezani tudi drugi problemi, med katerimi so najpomembnejši subterapevtsko odmerjanje (zaradi majhnih maksimalnih serumskih koncentracij), neprijetnost za bolnika (zaradi pogostega odmerjanja) in netočno odmerjanje ter odvzemanje serumskih vzorcev (25).

Iz teh razlogov se je uveljavilo odmerjanje gentamicina enkrat dnevno in se zaradi svoje enostavnosti kmalu zelo razširilo. Veliko študij je raziskovalo učinkovitost takega odmerjanja ter njegove neželene učinke, a večina od njih ni našla značilne razlike v učinkovitosti in varnosti med enim in drugim načinom odmerjanja. V splošnem nekako velja, da ima odmerjanje enkrat dnevno sledeče prednosti: relativno enostavno prvotno odmerjanje, večjo baktericidno učinkovitost zaradi višjih maksimalnih serumskih koncentracij, enako ali večjo varnost (pogostost toksičnih učinkov je bila enaka ali celo manjša), bolj prikladno odmerjanje tako za bolnike kot za zdravstveno osebje in večjo točnost odmerjanja. Kljub naštetim prednostim pa odmerjanje gentamicina enkrat dnevno ni priporočljivo za nosečnice, bolnike z znatnimi opeklinami, bolnike s hudimi jetrnimi ali ledvičnimi okvarami, nevtropenične bolnike, bolnike z infekcijskim endokarditisom in bolnike z zgodovino ali znaki slušne okvare (25).

Prvotni odmerek za odmerjanje gentamicina enkrat dnevno je običajno 5 mg/kg dejanske telesne teže bolnika. V kolikor je bolnik več kot 20% težji od svoje idealne telesne teže, je potrebno za izračun prvotnega odmerka uporabiti prilagojeno telesno težo, ki je opisana v enačbi 3.7. Pri zmanjšanem delovanju ledvične funkcije je potreben spremenjen način odmerjanja gentamicina, in sicer je začetni odmerek enak kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo, v nadaljevanju zdravljenja pa podaljšamo interval med posameznimi odmerki. Interval odmerjanja določa očistek kreatinina bolnika, podrobnejši podatki so vidni v preglednici 1.1 (25).

Preglednica 1.1: Priporočen interval odmerjanja gentamicina glede na ledvično funkcijo bolnika

| Očistek kreatinina [ml/min] | Interval odmerjanja |
|-----------------------------|---------------------|
| > 60 | 24 ur |
| 40 - 59 | 36 ur |
| 30 - 39 | 48 ur |

Pri odmerjanju gentamicina se moramo zavedati, da so tako določeni odmerki in intervali odmerjanja le začetno vodilo in da je še vedno potrebno spremljati nivo gentamicina v serumu. Predvsem je pomembno spremljati minimalno koncentracijo gentamicina pred naslednjim odmerkom (pasti mora vsaj pod 2 $\mu\text{g/ml}$), tako da se zmanjša možnost za potencialne toksične učinke (2,25).

Neželjeni učinki

Gentamicin lahko tako kot drugi aminoglikozidi deluje toksično na ravnotežni in slušni organ (nevrotoksičnost) in na ledvice (nefrotoksičnost) ter zavira živčno-mišični prenos. Možnost okvare sluha in ledvic je večja, če je koncentracija gentamicina v serumu stalno nad 2 $\mu\text{g/ml}$. Iz tega razloga je potrebno minimalno serumsko koncentracijo gentamicina poskušati vedno obdržati pod to mejo. Občasne velike koncentracije naj za okvaro ne bi bile pomembne (2).

Okvari sluha in ravnotežja nista pogosti, sta pa običajno ireverzibilni. Poslabšata se lahko še po prekinitvi zdravljenja. Prva znaka sta šumenje in občutek pritiska v ušesih, pri okvari ravnotežnega organa pa slabost, bruhanje, vrtoglavica ali nistagmus (nehoteni ritmični gibi zrkel). Dovzetnost za okvare slušnega in ravnotežnega organa je večja pri bolnikih, ki so imeli te organe že okvarjene, imajo okvarjeno ledvično funkcijo, niso primerno hidrirani, so bili zdravljeni z drugimi ototoksičnimi učinkovinami, ali pri tistih, ki so bili dlje časa zdravljeni z večjimi odmerki gentamicina.

Nefrotoksično delovanje gentamicina je reverzibilno in ga s primerno hidracijo zmanjšamo, kaže pa se s povečano koncentracijo kreatinina v serumu. Pogostejše je pri starejših, ženskah, dehidriranih bolnikih, bolnikih z ledvično okvaro, nefrotičnim sindromom ali diabetično nefropatijo in pri tistih, ki se zdravijo z drugimi nefrotoksičnimi učinkovinami ter bolnikih, ki dobivajo visoke odmerke zdravilne učinkovine.

Vpliv gentamicina na živčno-mišični prenos je redek (živčno-mišična paraliza). Pojavi se predvsem pri hitrem intravenskem dajanju ali kadar damo v pleuralni ali peritonealni prostor velike odmerke gentamicina (2).

Farmakokinetične lastnosti

Pri peroralnem dajanju se gentamicin absorbira iz tankega črevesa v zelo majhni meri, zato taka aplikacija ni primerna. Gentamicin dajemo intravensko ali intramuskularno, odmerki je v obeh primerih enak. Dajemo ga neposredno intravensko ali pa v kateter, ki je vstavljen v veno. Kadar dajemo celoten dnevni odmerek gentamicina naenkrat, ga injiciramo 30 – 60 minut. Ker je penetracija gentamicina v centralni živčni sistem slaba, se za zdravljenje infekcij v tem predelu uporablja tudi intratekalna ali intraventrikularna aplikacija v kombinaciji s parenteralno aplikacijo. Maksimalna serumska koncentracija po intravenski infuziji je proporcionalna danemu odmerku. Po 30 minutni intravenski aplikaciji odmerka v velikosti 2 mg/kg telesne teže bolnika se običajno doseže koncentracija od 6 do 8 µg/ml. Gentamicin se porazdeljuje po ekstracelularni tekočini; volumen porazdelitve je približno 0.25 – 0.3 l/kg telesne teže. Pri kritično bolnih, bolnikih z opeklinami, ascitesom ali srčno odpovedjo so opazili povečan volumen porazdelitve, pogosto v območju 0.3 – 0.4 l/kg. Vzrok je v povečani količini ekstracelularne tekočine pri teh bolnikih, kar posledično privede do povečanega volumna, kjer se gentamicin lahko porazdeljuje. Vezava gentamicina na proteine je zanemarljiva (1,3).

Gentamicin se v človeškem organizmu ne presnavlja. Izloča se z glomerulno filtracijo, del se ga reabsorbira v proksimalnih delih tubulov. Minimalna količina učinkovine se izloči v žolč. Razpolovna doba eliminacije je tako odvisna od ledvične funkcije bolnika. Pri odraslih z normalno ledvično funkcijo le-ta znaša približno 2 do 3 ure, pri bolnikih s slabšo ledvično funkcijo pa tudi do 24 ur ali več (1).

1.2 LEDVIČNA FUNKCIJA

Večina vodotopnih učinkovin se do neke mere izloča v nespremenjeni obliki skozi ledvici. Prav tako se skozi ledvici izločajo metaboliti učinkovin, ki so z oksidacijo ali konjugacijo postali bolj vodotopni. Nefron je funkcionalna enota ledvic, ki je odgovorna za odstranitev odpadnih produktov iz telesa, torej lahko izloča tako učinkovine kot tudi njihove

metabolite. V glomerulu se filtrira le tisti del učinkovine, ki ni vezan na plazemske proteine. Glomerulna filtracija je primarna eliminacijska pot za veliko učinkovin. Je pasiven proces, ki je odvisen od nevezane frakcije učinkovine v plazmi in pretoka krvi skozi ledvici. Poleg tega se lahko učinkovine aktivno izločajo v urin s tubulno sekrecijo. To je aktiven proces, ki poteka s pomočjo relativno specifičnih prenašalcev ali črpalk, ki črpajo učinkovine iz krvnih žil v bližini nefronov v proksimalni tubul. Nekatere učinkovine se lahko tudi reabsorbirajo iz urina nazaj v krvni obtok, kar je običajno pasiven proces. Za reabsorbcijo morajo biti učinkovine lipofilne in neionizirane, torej na ta proces vplivajo tako pH urina kot pKa učinkovine. Učinkovine, ki niso ionizirane v urinu, so bolj lipofilne in tako lažje prehajajo lipidne membrane (3).

Za določitev ledvične funkcije se velikokrat uporablja ocena hitrosti glomerulne filtracije (GFR). Le-ta je pri mladih, zdravih ljudeh (18 – 22 let) nekje 120 do 140 ml/min. S starostjo se GFR zmanjšuje, tako da je povprečna vrednost pri 65. letu nekje pri 50 do 60 ml/min. Večina kliničnih laboratorijev običajno jemlje za normalno območje vrednosti GFR med 80 in 120 ml/min.

Bolnike z ledvično boleznijo prizadene funkcionalna izguba nefronov. Pri akutni ledvični odpovedi se funkcija ledvic lahko povsem povrne, če je odpravljen vzrok za slabo delovanje organa. Bolniki s kronično ledvično odpovedjo pa zaradi ireverzibilne poškodbe običajno utrpijo permanentno izgubo funkcionalnih nefronov (3).

1.2.1 Merjenje in ocena kreatininskega očistka

GFR lahko določimo z dajanjem posebne testne snovi (npr. inulin, iotalamat), ki se izloča le z glomerulno filtracijo (se ne izloča ali reabsorbira v ledvičnih tubulih). To včasih naredi nefrolog, kadar je potrebna natančna določitev ledvične funkcije. Najbolj pogosta metoda za oceno glomerulne filtracije pa je merjenje ali ocena kreatininskega očistka (CrCl).

Kreatinin je stranski produkt mišičnega metabolizma, ki se primarno izloča z glomerulno filtracijo. Zaradi te lastnosti je pogosto uporabljen kot nadomestek za merjenje hitrosti glomerulne filtracije. Kreatininski očistek se določi z zbiranjem urina v določenem časovnem obdobju in meritvijo koncentracije kreatinina v plazmi na polovici istega časovnega obdobja, kar povzema enačba 1.1:

$$CrCl = \frac{U_{Cr} \times V_{urin}}{S_{Cr} \times T}$$

Enačba 1.1

V tej enačbi je CrCL kreatininski očistek [ml/min], U_{Cr} koncentracija kreatinina v urinu [mg/dl], V_{urin} je volumen zbranega urina v določenem časovnem obdobju [ml], S_{Cr} je serumska koncentracija kreatinina na polovici istega časovnega obdobja [mg/dl], T pa je čas zbiranja urina [min]. Ker izločanje kreatinina skozi ledvici variira preko dneva, se največkrat uporablja 24-urno zbiranje urina za določanje kreatininskega očistka.

Rutinsko merjenje kreatininskega očistka pri bolnikih v praksi spremlja veliko problemov. Nepopolno zbiranje urina ali serumska koncentracija kreatinina, izmerjena ob napačnem času, lahko npr. privedeta do napačne vrednosti kreatininskega očistka. Prav tako je zbiranje urina zamuden proces, rezultati pa se običajno potrebujejo hitro. Vse to je privedlo raziskovalce do tega, da so razvili različne metode za oceno kreatininskega očistka iz serumske koncentracije kreatinina in drugih karakteristik bolnikov v različnih populacijah (3).

1.2.2 Metode ocenjevanja kreatininskega očistka

1. Ocenjevanje kreatininskega očistka z metodo **Cockcroft – Gault**:

To metodo opisujeta enačbi 1.2 in 1.3 in je ena najbolj pogosto uporabljenih metod za ocenjevanje kreatininskega očistka. Pri tem upošteva serumsko koncentracijo kreatinina ter težo, starost in spol bolnika.

$$\text{Za moške: } CrCL = \frac{(140 - AGE) \times WT}{72 \times S_{Cr}} \quad \text{Enačba 1.2}$$

$$\text{Za ženske: } CrCL = \frac{0,85 \times (140 - AGE) \times WT}{72 \times S_{Cr}} \quad \text{Enačba 1.3}$$

V enačbah 1.2 in 1.3 je CrCL kreatininski očistek [ml/min], AGE starost [leta], WT telesna teža [kg] in S_{Cr} serumska koncentracija kreatinina [mg/dl].

Metoda po Cockcroft – Gaultu se uporablja samo za bolnike, ki so starejši od 18 let in imajo telesno težo znotraj $\pm 30\%$ njihove idealne telesne teže (IBW). Le-to določimo z enačbama 1.4 in 1.5, kjer je HT telesna višina, izražena v cm (18).

$$\text{Za moške: } IBW = 0,9 \times HT - 88 \quad \text{Enačba 1.4}$$

$$\text{Za ženske: } IBW = 0,9 \times HT - 92 \quad \text{Enačba 1.5}$$

Korekcijski faktor 0,85 v Cockcroft – Gaultovi enačbi za ženske je prisoten, ker imajo ženske manjšo mišično maso kot moški in tako proizvedejo manj kreatinina na dan.

Nekateri bolniki imajo zaradi različnih bolezenskih stanj lahko manjšo mišično maso. Taki so npr. bolniki okuženi z virusom HIV, bolniki z rakom, bolniki s poškodbo hrbtenjače... V tem primeru so serumske koncentracije kreatinina nizke zaradi zmanjšane proizvodnje kreatinina in ne zaradi velikega ledvičnega očistka kreatinina. Raziskovalci so zato predlagali, da se za take bolnike, ki imajo koncentracijo serumskega kreatinina manjšo od 1 mg/dl, uporabi arbitrarna koncentracija 1 mg/dl. Kljub temu, da se s tako poenostavitvijo približamo realnemu očistku, je pri bolnikih, kjer je potrebna točna ocena glomerulne filtracije, v teh primerih še vedno potrebno izmeriti kreatininski očistek (3).

2. Ocenjevanje kreatininskega očistka z metodo **Salazar – Corcoran**:

Kadar je telesna teža bolnika za več kot 30% večja od njegove idealne telesne teže (IBW), se za ocenjevanje kreatininskega očistka poslužujemo metode Salazar – Corcoran, ki jo opisujeta enačbi 1.6 in 1.7:

$$\text{za moške: } CrCL = \frac{(137 - AGE) \times [(0,285 \times WT) + (12,1 \times HT^2)]}{51 \times S_{Cr}} \quad \text{Enačba 1.6}$$

$$\text{za ženske: } CrCL = \frac{(146 - AGE) \times [(0,287 \times WT) + (9,74 \times HT^2)]}{60 \times S_{Cr}} \quad \text{Enačba 1.7}$$

Pri tem je AGE starost [leta], WT telesna teža [kg], HT telesna višina [m] in S_{Cr} koncentracija serumskega kreatinina [mg/dl] (3).

3. Ocenjevanje kreatininskega očistka z metodo **MDRD**:

To enačbo za ocenitev GFR je razvila skupina raziskovalcev v študiji MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), ki je ocenjevala učinek restrikcije proteinov v dieti in striktno kontrole krvnega tlaka na napredovanje ledvične bolezni. V tej študiji so ugotovili, da sta višja starost in ženski spol neodvisna faktorja, ki vplivata na GFR, pri čemer se pokaže dobro poznano razmerje starosti in ženskega spola na količino mišične mase v telesu. GFR je v originalni enačbi prilagojen na povprečno telesno površino bolnika (*ang. body surface area - BSA*), torej 1,73 m². Za neodvisen faktor, ki predvidi večji GFR, se je izkazala tudi črnska rasa, kar si razlagamo s povprečno večjo mišično maso pri tej rasi.

Končna enačba, ki so jo razvili v MDRD študiji, je opisana v enačbi 1.8:

$$GFR = 186,3 \times S_{Cr}^{-1,154} \times AGE^{-0,203} \times (0,742^*) \times (1,21^{**}) \quad \text{Enačba 1.8}$$

* če je bolnik ženskega spola

** če je bolnik črne rase

AGE v enačbi predstavlja starost [leta], S_{Cr} koncentracijo serumskega kreatinina [mg/dl], GFR pa hitrost glomerulne filtracije, izraženo v [ml/min/1,73m²]. Če je bolnik ženskega spola ali črne rase, je potrebno upoštevati še napisane faktorje (4,5).

Med posameznimi kliničnimi laboratoriji obstajajo velike razlike v merjenju koncentracije kreatinina. Z namenom zmanjšanja variabilnosti merjenja med laboratoriji je bila narejena standardizirana referenčna raztopina serumskega kreatinina z znano vrednostjo, izmerjeno s pomočjo IDMS masne spektrometrije (IDMS - isotope dilution mass spectrometry). Glede na to standardizirano referenčno raztopino se metode merjenja serumskega kreatinina v laboratorijih nato kalibrirajo (23,24).

Tudi vzorcem iz prvotne MDRD študije so kasneje ponovno izmerili koncentracije serumskega kreatinina z metodo, ki je kalibrirana na IDMS referenčno raztopino. Ker so ugotovili odstopanja od prvotnih meritev, so morali MDRD enačbo prilagoditi. Nova oblika, ki smo jo tudi mi uporabili v izračunih pri naši analizi, je zapisana v enačbi 1.9. Hitrost glomerulne filtracije smo prilagodili še na telesno površino naših bolnikov, ki smo jo izračunali s pomočjo Mostellerjeve enačbe (enačba 1.10).

$$GFR = 175 \times S_{Cr}^{-1,154} \times AGE^{-0,203} \times (0,742^*) \times (1,21^{**}) \times \frac{BSA}{1,73} \quad \text{Enačba 1.9}$$

* če je bolnik ženskega spola

** če je bolnik črne rase

AGE predstavlja starost [leta], S_{Cr} koncentracijo serumskega kreatinina [mg/dl], GFR pa hitrost glomerulne filtracije, izraženo v [ml/min]. Če je bolnik ženskega spola ali črne rase, je potrebno upoštevati še napisane faktorje (19,23,24).

$$BSA = \sqrt{\frac{(HT \times WT)}{3600}} \quad \text{Enačba 1.10}$$

Telesna površina (BSA) v enačbi 1.10 je izražena v m², HT je telesna višina v cm, WT pa telesna teža v kg.

4. Ocenjevanje kreatininskega očistka z metodo Jelliffe:

Vse do sedaj opisane metode so uporabne, ko je ledvična funkcija bolnika stabilna. Zaradi razmeroma dolge razpolovne dobe kreatinina potrebujejo metode, ki ocenjujejo ledvično funkcijo le iz ene meritve serumskega kreatinina, kar nekaj dni, da se koncentracija kreatinina v serumu po spremembi ledvične funkcije stabilizira. Kadar se ledvična funkcija spreminja, kar je pogosto pri akutno bolnih, prej opisane metode torej niso dobre (20).

Iz tega razloga je Jelliffe razvil dinamični model, ki upošteva bolnikovo starost, težo in spol, poleg tega pa upošteva še spreminjanje serumske koncentracije kreatinina s časom. Ta metoda nam zopet da očistek kreatinina, prilagojen na povprečno telesno površino 1,73 m², zato je potrebno dobljeni očistek preračunati na dejansko telesno površino naših bolnikov (enačba 1.10). Podrobneje nam to metodo prikazujeta enačbi 1.11 in 1.12 (3,21).

Za moške:

$$CrCL = \frac{\left[(29,3 - 0,203 \times AGE) \times WT \times [1,035 - (0,0337 \times S_{Crav})] \right] - \left[4 \times WT \times \frac{(S_{Cr2} - S_{Cr1})}{\Delta T} \right]}{S_{Crav} \times 14,4} \times \frac{BSA}{1,73}$$

Enačba 1.11

Za ženske:

$$CrCL = \frac{\left[(25,1 - 0,175 \times AGE) \times WT \times [1,035 - (0,0337 \times S_{Crav})] \right] - \left[4 \times WT \times \frac{(S_{Cr2} - S_{Cr1})}{\Delta T} \right]}{S_{Crav} \times 14,4} \times \frac{BSA}{1,73}$$

Enačba 1.12

V obeh enačbah (1.11 in 1.12) AGE predstavlja starost [leta], S_{Cr1} koncentracijo serumskega kreatinina ob času 1 [mg/dl], S_{Cr2} koncentracijo serumskega kreatinina ob času 2 [mg/dl], S_{Crav} povprečje koncentracij serumskega kreatinina ob času 1 in 2 (S_{Crav} = (S_{Cr1}+S_{Cr2})/2) [mg/dl], ΔT čas med dvema meritvama serumskega kreatinina [dan], WT telesno težo bolnika [kg]; CrCL je izražen v [ml/min].

Nekateri avtorji za izračun kreatininskega očistka po tej metodi uporabljajo tudi idealno telesno težo namesto dejanske (3).

Omenjeni enačbi tako predstavljata dinamičen model kinetike kreatinina in dovoljujeta oceno kreatininskega očistka iz rutinskih kliničnih podatkov, kot so starost, spol, višina, teža in dve meritvi nestabilne serumske koncentracije

kreatinina. Pri tem je pomembno tudi to, da ni potrebno zbiranje urina v določenem časovnem obdobju (21).

1.2.3 Ocena farmakokinetičnih parametrov in načrtovanje režima odmerjanja učinkovin z uporabo kreatininskega očistka

V praksi se običajno začetni odmerki zdravilnih učinkovin, ki se izločajo skozi ledvici, določijo z ozirom na kreatininski očistek bolnika. Osnova za to je dejstvo, da je ledvični očistek učinkovin pri bolnikih z zmanjšano glomerulno filtracijo manjši, kreatininski očistek pa služi kot nadomestni kazalnik za hitrost glomerulne filtracije. Predpostavka, ki je uporabljena pri tem pristopu je, da vsi procesi v ledvicah, vključno s tubulno sekrecijo in reabsorbicijo, padajo paralelno z glomerulno filtracijo. Čeprav temu ni vedno tako, daje omenjeni pristop vsaj približek padca tubulne funkcije in je uporaben za določitev začetnega odmerjanja učinkovin pri bolnikih z ledvično okvaro. Vseeno pa je potrebno imeti v mislih, da je omenjeno odmerjanje učinkovine pri takih bolnikih lahko le začetno vodilo in da je potrebno odmerek povečati, če pri bolniku opazimo suboptimalen odziv na zdravilo, oz. zmanjšati, če opazimo pojav neželenih učinkov (3).

V splošnem veljajo določene mejne vrednosti kreatininskega očistka, pri katerih je potrebno razmisliti o spremembi odmerjanja zdravilne učinkovine, ki se pretežno izloča skozi ledvici. Pri vrednostih, ki so manjše od 50 do 60 ml/min, tako govorimo o skromnem zmanjšanju, pri vrednostih, manjših od 25 do 30 ml/min, o zmernem zmanjšanju, pri vrednostih pod 15 ml/min pa o bistvenem zmanjšanju odmerka zdravilne učinkovine. Pri tem imamo več možnosti – zmanjšamo lahko enkratni odmerek učinkovine in ohranimo enak interval odmerjanja; ohranimo lahko odmerek učinkovine in podaljšamo interval odmerjanja – ali pa simultano zmanjšamo odmerek učinkovine in podaljšamo interval odmerjanja. Pristop je odvisen od načina odmerjanja zdravilne učinkovine, razpoložljivih farmacevtskih oblik in farmakodinamskega odziva na zdravilo. Pri aminoglikozidnih antibiotikih, kjer je znana ciljna minimalna in maksimalna serumska koncentracija, se lahko tako s spreminjanjem odmerka kot spreminjanjem intervala odmerjanja poskuša doseči ciljno koncentracijo (3).

1.3 POPULACIJSKA FARMAKOKINETIKA

Populacijska farmakokinetika proučuje vzroke za variabilnost v koncentraciji učinkovine v telesu pri posameznikih znotraj ciljne skupine uporabnikov zdravila, ki se pojavi kljub enakem režimu odmerjanja. Določene bolnikove demografske, patofiziološke in terapevtske značilnosti, kot so npr. telesna teža, ledvična in jetrna funkcija, prisotnost sočasnih drugih terapij, lahko spremenijo razmerje med odmerkom in koncentracijo učinkovine v telesu. Koncentracije zdravilnih učinkovin, ki se pretežno izločajo skozi ledvici, so npr. običajno večje pri bolnikih, ki imajo okvarjeni ledvici, kot pri tistih z normalno ledvično funkcijo, ki so dobili enak odmerek zdravila. Populacijska farmakokinetika tako poskuša identificirati merljive patofiziološke faktorje, ki povzročajo te spremembe v razmerju med odmerkom in koncentracijo učinkovine v telesu, hkrati pa poskuša ugotoviti tudi, v kakšnem obsegu vplivajo na spremembe. Glavni cilj populacijskih farmakokinetičnih študij je opredelitev tistih skupin bolnikov, ki so zaradi drugačne kinetike podvrženi tveganju vnosa previsokih ali prenizkih odmerkov, in za njih opredeliti priporočen režim odmerjanja zdravila glede na jakost dejavnikov, ki povzročajo variabilnost. Razmah je populacijska farmakokinetika doživela po letu 1980, ko sta Beal in Sheiner razvila programski paket za nelinearno modeliranje mešanih učinkov (NONMEM), ki se široko uporablja v klinični farmakologiji (6,7).

Tradicionalna in populacijska farmakokinetika

Tradicionalne farmakokinetične študije običajno proučujejo zdrave prostovoljce ali selektivno izbrane bolnike, pri tem pa je največji poudarek na povprečnem plazemskem profilu koncentracije učinkovine v odvisnosti od časa. V potrditvenih študijah je želena čim manjša interindividualna variabilnost v farmakokinetiki, zato se velikokrat uporabljajo zapletene študije in kontrolne sheme, ali pa se uporabljajo zelo restriktivni vključitveno/izključitveni kriteriji pri izbiri testnih oseb. V resnici je informacija o variabilnosti, do katere pride med klinično uporabo vsakega zdravila, kritična in je lahko prav zaradi prej omenjenih restrikcij pri tradicionalnih študijah zamegljena. Poleg tega je v tradicionalnih farmakokinetičnih študijah prav zaradi osredotočenosti na eno samo spremenljivko (t.j. ledvično funkcijo) zelo težko proučevati interakcije med različnimi spremenljivkami (6).

V nasprotju s tradicionalnim farmakokinetičnim vrednotenjem populacijska farmakokinetika vsebuje tudi sledeče dejavnike:

- Pomembne farmakokinetične informacije pridobiva iz populacije bolnikov, ki so reprezentativni predstavniki ciljne skupine, ki prejema zdravilo.
- Dopušča variabilnost kot pomembno značilnost populacije, ki mora biti prepoznana in ovrednotena med oceno zdravila.
- Razlaga variabilnost z identifikacijo dejavnikov, ki so lahko demografskega ali patofiziološkega izvora, dejavnik okolja ali sočasne uporabe drugega zdravila in lahko vplivajo na farmakokinetiko.
- Del variabilnosti, ki ne sodi v zgoraj navedeno skupino, kvantitativno ovrednoti kot nepojasneni del variabilnosti populacije (9).

Bistvena značilnost populacijske farmakokinetike je, da brez predhodnega ovrednotenja posameznika takoj preide na populacijo. Podatke pridobiva iz populacije bolnikov, kar pomeni relativno veliko število vključenih posameznikov. Študija ni rigidna, število meritev pri posamezniku pa je dokaj majhno. Ker lahko informacije izhajajo iz rutinskih kliničnih analiz, ki so financirane iz osnovnega zdravstvenega programa bolnika, podatki niso dragi. S takim načinom dobimo številne podatke, njihova analiza je statistično zahtevna in poteka s posebnimi računalniškimi programi. Podatki o npr. plazemskih koncentracijah skozi čas dajo nemogočo sliko, ki je posledica ohlapnosti modela in variabilnosti posameznikovega odziva.

Prvo splošno rešitev za analizo takih podatkov je ponudil t.i. nelinearni model mešanih učinkov (NONMEM), ki je bil razvit z namenom analize rutinsko pridobljenih kliničnih podatkov (6,7).

Populacijski pristop poteka na naslednji način:

1. Zbiranje vseh razpoložljivih podatkov o koncentraciji učinkovine (rutinski klinični vzorci in izvedene farmakokinetične študije), podatkov o dodatnem opisovanju vzorcev (čas odvzema, podatki o bolnikih in njihovih posebnostih itd.) ter organiziranje teh podatkov.
2. Razvoj osnovnega farmakokinetičnega modela, ki določa odnos med neodvisnima spremenljivkama (odmerek in čas) ter odvisno spremenljivko (merjena

koncentracija učinkovine). To je model, ki opiše odnos med koncentracijo in časom za posameznika v populaciji. Obsega dva dela:

- strukturni model, npr. enoprostorski model, ki lahko vsebuje sočasne spremenljivke (starost, telesna teža...);
 - statistični model, ki opiše razlike med z modelom napovedanimi koncentracijami in dejansko izmerjeno koncentracijo pri posamezniku.
3. Modeliranje mešanih učinkov – najbolj običajno za populacijski pristop, ki upošteva vpliv različnih dejavnikov na meritve koncentracij: vpliv fizioloških dejavnikov, razlik med posamezniki, razlik znotraj posameznika, napak analize metode in drugih nepojasnjenih vplivov na odklon meritve.
 4. Končno pridobivanje ocen povprečnih populacijskih farmakokinetičnih parametrov skupaj z oceno njihove natančnosti (6).

Populacijski pristop k farmakokinetični analizi je bil sprva namenjen analizi rutinsko zbranih podatkov, danes pa se pogosto uporablja v kliničnih študijah za oceno farmakokinetičnih in farmakodinamičnih lastnosti. Populacijski farmakokinetični pristop za oceno farmakokinetičnih parametrov priznava tudi US Food and Drug Administration (FDA) (10).

V primerjavi s tradicionalno je prednost populacijske farmakokinetike v tem, da lahko uporabimo tako redko kot pogosto vzorčene profile. Zaradi tega nam populacijska farmakokinetika omogoča tudi napoved v posebnih populacijah, kot so npr. bolniki z AIDS-om, starostniki, novorojenčki, bolniki z rakom ipd., kjer je sicer število vzorcev na posameznika omejeno zaradi etičnih in medicinskih načel (6,7).

1.3.1 Model mešanih učinkov

Populacijska farmakokinetika se poslužuje nelinearnega modela mešanih učinkov, pri čemer termin mešani pomeni kombinacijo stalnih in naključnih učinkov. Vsak strukturni model vsebuje deskriptorje procesa (npr. farmakokinetične parametre), ki so med posamezniki spremenljivi. Znane, opazne značilnosti posameznika, ki so vzrok spremenljivosti farmakokinetičnih parametrov v populaciji, imenujemo stalni učinki. Če npr. vemo, da je očistek proporcionalen teži posameznika, potem enostavno izrazimo očistek v modelu kot funkcijo teže – teža ima torej stalen učinek na očistek. Drug tip so naključni učinki, ki jih ne moremo predvideti vnaprej. V splošnem pri bioloških podatkih poznamo dva vira naključne variabilnosti. Prvi vir je interindividualna variabilnost, ki

opisuje razlike med enim in drugim posameznikom. Drugi vir variabilnosti je rezidualna napaka ali »šum«. Ta opisuje razliko med napovedjo modela za posameznika in izmerjeno vrednostjo in ji rečemo tudi intraindividualna napaka. Ta vključuje tudi napake analizne metode, napake v odmerjanju, napake v času vzorčenja... (8).

Če vzamemo, da je P parameter farmakokinetičnega modela (npr. očistek ali volumen porazdelitve), lahko njegovo vrednost pri posamezniku i povežemo s tipično vrednostjo parametra P v populaciji s sledečim modelom (enačba 1.13):

$$P_i = \theta_p + \eta_i \quad \text{Enačba 1.13}$$

P_i je vrednost parametra P pri posamezniku i , ki za η_i odstopa od stalnega učinka θ_p , ki predstavlja povprečno vrednost parametra P v populaciji. Za naključno interindividualno variabilnost (η) je predpostavljena normalna porazdelitev v populaciji s povprečjem 0 in varianco (ω^2). Parameter ω^2 torej predstavlja interindividualno varianco parametra P . V bioloških sistemih veliko parametrov sledi logaritemsko normalni porazdelitvi, zato lahko zvezo med parametrom P pri posamezniku i in njegovo tipično vrednostjo zapišemo tudi drugače (enačba 1.14):

$$P_i = \theta_p \times e^{\eta_i} \quad \text{Enačba 1.14}$$

V tem primeru je torej porazdelitev parametra P logaritemsko normalna, θ_p je geometrična sredina, η_i pa je še vedno vzorčena iz normalne porazdelitve s povprečjem 0 in varianco ω^2 . Tu je ω^2 varianca η v logaritemski domeni, torej je ω standardna deviacija v logaritemski domeni, ki je podana kot koeficient variacije (CV) v standardni domeni. Čeprav so vrednosti parametrov za posameznika znane in jih uporabimo za napoved koncentracije pri istem posamezniku v določenem času, se pojavi razlika med izmerjeno koncentracijo ($C_{\text{obs},ij}$) in napovedano koncentracijo ($C_{\text{pred},ij}$). To razliko imenujemo rezidualna napaka (ε_{ij}), ki zajema nepojasnjeno intraindividualno variabilnost, napake meritev itd. Omenjeno povezavo nam kaže enačba 1.15.

$$C_{\text{obs},ij} = C_{\text{pred},ij} + \varepsilon_{ij} \quad \text{Enačba 1.15}$$

Tudi za ε je predpostavljena normalna porazdelitev s povprečjem 0 in varianco σ^2 . V enačbi 1.15 gre za model aditivne rezidualne napake. Model rezidualne napake pa je lahko tudi proporcionalen ali logaritemski.

V primeru proporcionalnega modela so napake normalno porazdeljene, a proporcionalne velikosti napovedi, kar ponazarja enačba 1.16:

$$C_{obs,ij} = C_{pred,ij}(1 + \varepsilon_{ij})$$

Enačba 1.16

Logaritemski normalni model napake pa nam opiše enačba 1.17:

$$C_{obs,ij} = C_{pred,ij} \times e^{\varepsilon_{ij}}$$

Enačba 1.17

Največkrat napako zadovoljivo opiše aditivni model. Le kadar je razpon podatkov zelo velik, aditivni model zanemari manjše koncentracije. V tem primeru se poslužimo tudi proporcionalnega ali logaritemskega modela.

Na populacijski farmakokinetični model lahko gledamo kot na sestav dveh podmodelov: strukturnega in statističnega. Strukturni podmodel z uporabo parametrov stalnih učinkov (npr. očistek, maksimalni učinek...) opisuje trend podatkov (npr. enoprostorni model); vključuje lahko tudi sočasne spremenljivke. Statistični podmodel opisuje interindividualno in intraindividualno variabilnost (naključni učinki) (6,9).

Izbira sočasnih spremenljivk

Sočasne spremenljivke (spol, teža, starost,...) oziroma kovariate (*ang. covariates*) nam pomagajo pojasniti interindividualno variabilnost v farmakokinetičnih parametrih znotraj določene populacije. Vključitev sočasnih spremenljivk v model zahteva vsaj tri pomembne odločitve:

- katero izmed možnih mnogih sočasnih spremenljivk vključiti v model,
- kakšen odnos naj bo uporabljen med parametrom in sočasno spremenljivko,
- kakšni naj bodo kriteriji za sprejem ali zavrnitev sočasnih spremenljivk.

Vključitev sočasnih spremenljivk v farmakokinetični ali farmakodinamični model običajno temelji na znanstveni sprejemljivosti, klinični pomembnosti in statistični značilnosti povezave.

Poznamo dve vrsti sočasnih spremenljivk:

- kategorične (posamezniki so razdeljeni na več skupin npr. moški/ženske, kadilec/nekadilec itd.),
- zvezne, kar pomeni, da je farmakokinetični parameter izražen kot funkcija zvezne sočasne spremenljivke (starost, teža itd.)

Pri določanju odnosa med kovariato in farmakokinetičnim parametrom igra pomembno vlogo grafična analiza, ki pa je lahko nenatančna, ko so ocene parametrov nepravilne, ko se parametri ali sočasne spremenljivke s časom spreminjajo ali ko obstaja korelacija med posameznimi spremenljivkami. Zaradi tega je potrebno grafično analizo podpreti tudi s statističnim testom. Najpogosteje se uporablja test razmerja verjetja (*ang. likelihood ratio*

test), ki temelji na razliki v minimalni vrednosti objektivne funkcije (OFV) med hierarhičnimi modeli (modeli z vključenimi sočasnimi spremenljivkami in modeli brez njih). Vrednost OFV pri uporabi programa NONMEM je enaka dvakratniku negativnega logaritma vrednosti verjetja ($-2\log L$). Porazdelitev razlike med OFV med dvema modeloma je skladna s teoretično χ^2 porazdelitvijo, zato lahko izboljšanje prileganja modela določimo s stopnjo statistične značilnosti. Razlike v OFV 3,84; 6,63 in 10,83 tako ustrezajo verjetnosti 0,05; 0,01 in 0,001 za eno stopnjo prostosti (en dodaten parameter). Polni (*ang. full*) model določimo tako, da predhodno testiramo vsako sočasno spremenljivko posamezno in dobljeni OFV primerjamo z OFV osnovnega (*ang. base*) modela. Sočasne spremenljivke, ki značilno zmanjšajo vrednost OFV, vključimo v polni model. Iz polnega modela v naslednjem koraku postopoma odvezemo sočasne spremenljivke in ugotavljamo značilnost njihovega vpliva v primerjavi s polnim modelom. Ko iz polnega modela izločimo vse neznačilne vplive sočasnih spremenljivk, dobimo končni (*ang. final*) model (6).

2. NAMEN DELA

Ledvična funkcija je pomemben dejavnik pri učinkovinah, ki se izločajo pretežno skozi ledvici. V kolikor ledvična funkcija ni zadovoljiva, lahko prihaja do povečanih koncentracij ali celo do kopičenja zdravilne učinkovine v telesu in s tem posledično tudi do toksičnih učinkov.

Iz tega razloga je potrebno pri učinkovinah, ki se izločajo skozi ledvici in imajo relativno ozko terapevtsko okno, spremljati koncentracijo le-teh v krvi in ustrezno prilagoditi odmerek ali čas odmerjanja (ali oboje), če delovanje ledvic ni ustrezno. Ena takih učinkovin je prav gotovo gentamicin, ki jo bomo obravnavali v tej diplomski nalogi.

V analizo bomo vključili 15 ljudi, ki so bili kritično bolni in so imeli spremenljivo ledvično funkcijo. Veliko bolnikov je imelo tudi prekomerno telesno težo. Na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani so jih zdravili z gentamicinom od 2 do 9 dni, ves čas zdravljenja pa so spremljali tudi njihove serumske koncentracije gentamicina.

V diplomski nalogi bomo razvili populacijski farmakokinetični model za opis časovnih potekov plazemske koncentracije gentamicina pri kritično bolnih. Za farmakokinetično analizo bomo uporabili metodo nelinearnega modeliranja mešanih učinkov (NONMEM), ledvično funkcijo pa bomo ocenjevali na podlagi izmerjenih koncentracij kreatinina v serumu z različnimi računskimi metodami (Cockcroft-Gault, Salazar-Corcoran, MDRD in Jelliffe).

Cilj je ugotoviti, s katero metodo najbolje opišemo vpliv ledvične funkcije na izločanje gentamicina, razviti model pa bo potencialno uporaben za načrtovanje režimov odmerjanja gentamicina pri takih bolnikih.

3. METODE

3.1 BOLNIKI

Analizirali smo podatke o časovnih potekih serumskih koncentracij gentamicina pri 15 bolnikih, ki so se zdravili z gentamicinom na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani.

V skupini je bilo osem bolnikov ženskega in sedem bolnikov moškega spola, starih od 43 do 85 let. Njihova telesna masa je bila v razponu od 64 kg do 120 kg, telesna višina pa od 155 do 180 cm. Vrednosti serumskega kreatinina so bile od 34 do 339 $\mu\text{mol/l}$. Podatki, uporabni za analizo, so obsegali še naslednje parametre: hematokrit, serumske koncentracije natrija, koncentracije albuminov v krvi, oceno po APACHE II lestvici, telesno temperaturo, prisotnost umetne ventilacije, prisotnost pozitivnega tlaka v dihalnih poteh po koncu izdiha, prisotnost vazoaktivnih aminov in srednji arterijski pritisk. Poleg teh smo izračunali nekaj parametrov, ki smo jih kasneje uporabili pri analizi: idealna telesna teža, prilagojena telesna teža, kreatininski očistek izračunan po metodi Cockcroft – Gault, kreatininski očistek izračunan po metodi Salazar – Corcoran, kreatininski očistek izračunan po metodi MDRD in kreatininski očistek izračunan po metodi Jelliffe. Pregled vseh parametrov je podan v poglavju 8.

Vsem bolnikom je bil gentamicin dan v obliki enourne infuzije ob enaki uri v dnevu – ob štirinajstih. Med bolniki je bila razlika v velikosti danega odmerka (od 140 do 600 mg) in intervalu odmerjanja. Ta je znašal pri večini bolnikov 24 ur, pri nekaterih pa 48 ur. Časi odvzemov krvi in opravljene meritve serumske koncentracije učinkovine so bile enake. Maksimalna serumska koncentracija je bila določena eno uro po danem odmerku gentamicina, nato je bila naslednji dan ob osmi uri zjutraj določena vmesna koncentracija učinkovine v krvi, tik pred naslednjim danim odmerkom pa še minimalna serumska koncentracija gentamicina. Režim odmerjanja gentamicina in izmerjene serumske koncentracije učinkovine so podane v poglavju 9.

Osem bolnikov je imelo v serumu prisoten gentamicin še pred sprejemom na Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja. Ker pri teh nismo poznali predhodnega jemanja

antibiotika, smo za namene farmakokinetične analize predpostavili, da so tik pred sprejetjem na kliniko dobili enkratni bolus odmerek gentamicina neznane količine (parameter F1).

3.2 ANALIZA PODATKOV

Za analizo farmakokinetičnih podatkov smo uporabili program Perl-speaks-NONMEM (verzija 2.2.6), Active Perl, ki je napisan v jeziku Fortran G77. Omenjeni program je najbolj razširjen program za populacijsko farmakokinetično analizo (22).

Programski paket je sestavljen iz treh delov:

- NONMEM je osnovni regresijski program, ki je uporaben tako za prileganje parametrov kot tudi za napovedovanje;
- PREDPP je zbirka farmakokinetičnih modelov, kar omogoča enostavnejše delo, saj uporabniku ni potrebno vsakega modela opisovati z diferencialnimi enačbami, ampak samo izbere model, ki ga želi uporabiti;
- NM-TRAN je predprocesor, ki omogoča vpis ukazov na uporabniku bolj prijazen način, s čimer so napake hitro prepoznane (17).

Ocenjevanje parametrov z NONMEM

NONMEM za izračunavanje parametrov uporablja metodo največjega verjetja (*ang. maximum likelihood*). Parametri modela so izračunani tako, da je verjetje največje, kar pomeni, da je verjetnost, da se določena vrednost parametra modela pojavi v izmerjenih podatkih, po spodaj navedeni enačbi največja:

$$L=F(Y,Model)=\{p[y_i, \text{parametri modela } (x_i)]\} \quad \text{Enačba 3.1}$$

Večje kot je verjetje (L), boljše je ujemanje modela s podatki. Program NONMEM uporablja kot objektivno funkcijo, na podlagi katere izračunava parametre modela, dvakratnik negativnega logaritma verjetja (-2logL). Iz tega sledi, da nižja vrednost objektivne funkcije – OFV (*ang. objective function value*) pomeni boljše ujemanje modela s podatki. Največje verjetje je torej doseženo, ko je dosežen minimum vrednosti objektivne funkcije (10,11). S pomočjo tega programa izračunamo srednje vrednosti, variance in kovariance posameznih parametrov. NONMEM sodi med programe, ki uporabljajo parametrično metodo, ki predpostavlja specifično porazdelitev (normalno ali logaritemsko

normalno) farmakokinetičnih parametrov. Funkcijo verjetja je težko oceniti zaradi nelinearnega vstopa naključnih učinkov v model. NONMEM ravna s tem tako, da uvede aproksimacijo, ki vključuje linearizacijo naključnih učinkov. Prva in najbolj uporabna je aproksimacijska metoda prvega reda - FO (*ang. first order*), ki temelji na razširitvi v Taylorjevo vrsto (10,12). Ta metoda določi samo ocene populacijskih parametrov, individualne parametre pa je mogoče pridobiti posteriorno kot empirične Bayesove (posthoc) ocene. Aproksimacijska metoda FOCE (*ang. first order conditional estimation*) je bolj izpopolnjena. Od FO metode se razlikuje v tem, da linearizacijo izvede glede na oceno individualnih ocen η vrednosti. Obstaja pa tudi še bolj izpopolnjena FOCE metoda, ki vključuje interakcijo med interindividualnimi in intraindividualnimi naključnimi učinki. Imenuje se FOCE INTER (*ang. first order conditional estimation with interaction*). Ta metoda se od FOCE metode razlikuje v načinu obravnavanja rezidualne napake. Tekom računanja OFV se zaradi vključene interakcije ohrani odvisnost modela od intraindividualne napake na η vrednostih. To pomeni, da je rezidualna napaka ovrednotena na podlagi napovedi, ki temelji na ocenjenih parametrih. Ocena parametrov v primeru, ki vključuje interakcijo, je boljša od tipične ocene parametrov, ki interakcije ne upošteva. FOCE INTER metoda je primerna za analizo bogatih profilov, ki vključujejo interakcijo med η in ϵ .

3.3 RAZVOJ POPULACIJSKEGA FARMAKOKINETIČNEGA MODELA

3.3.1 Osnovni model

Pri razvoju populacijskega farmakokinetičnega modela je prvi korak razvoj osnovnega strukturnega modela, ki je navadno izbran med prostorskimi modeli. Izbrali smo enoprostorski model, kot je implementiran v ADVAN1/TRANS2 farmakokinetičnemu modelu iz zbirke PREDPP (ADVAN1 – enoprostorski model, i.v. aplikacija; TRANS2 – parametra CL in V_d). Kot aproksimacijsko metodo smo uporabili FOCE INTER metodo. Za opis interindividualne variabilnosti očistka in volumna porazdelitve gentamicina smo uporabili eksponentni model napake. Za opis rezidualne intraindividualne variabilnosti plazemske koncentracije gentamicina smo preverili, kateri model napake je najustreznejši -

aditivni ali proporcionalni. Poleg tega smo v model morali dodati še parameter F1, ki je pojasnil prisotnost gentamicina pri nekaterih bolnikih že ob sprejemu v bolnišnico.

Najboljši model smo poleg OFV izbrali tudi s pomočjo grafične analize, kjer smo preverili ujemanje izmerjenih in napovedanih vrednosti. Vsak model smo ovrednotili tudi glede na sledeče kriterije: število signifikantnih mest, gradiente in 95% interval zaupanja. Pri tem smo izbrali naslednje pogoje: število signifikantnih mest > 3 , gradienti med 1×10^{-3} in 1×10^2 , 95% interval zaupanja, ki smo ga izračunali po enačbi:

$$95\% \text{ CI} = \theta \pm 1,96 \times \text{SE} \quad \text{Enačba 3.1}$$

kjer je θ ocena parametra v populaciji, SE pa standardna napaka ocene, ki ne sme vsebovati vrednosti 0.

3.3.2 Izbira sočasnih spremenljivk

V prvem koraku smo torej določili osnovni strukturni model, v drugem pa nato začeli postopno ocenjevati in dodajati sočasne spremenljivke (dejavniki, ki pojasnjujejo variabilnost določenih parametrov strukturnega modela).

Poznamo zvezne in kategorične spremenljivke, vključevanje ene in druge spremenljivke v model pa se razlikuje:

- Kategorične spremenljivke. Kadar zajemajo le dve kategoriji (npr. spol: moški/ženski, umetna ventilacija: da/ne), jih lahko obravnavamo tako, da npr. bolnika, ki ni na umetni ventilaciji označimo z 0, bolnika na umetni ventilaciji pa z 1. Enačba za oceno ustreznega parametra (P) je torej sledeča:

$$P = \theta_p + \theta_2 \times \text{umetna ventilacija} \quad \text{Enačba 3.2}$$

kjer je θ_p tipična vrednost za farmakokinetični parameter (P) pri bolniku, ki ni na umetni ventilaciji, θ_2 pa predstavlja zvečanje/zmanjšanje vrednosti parametra P zaradi prisotnosti umetne ventilacije. Ta model lahko transformiramo tako, da θ_2 predstavlja proporcionalno spremembo v P (enačba 3.3).

$$P = \theta_p \times \theta_2^{\text{umetna ventilacija}} \quad \text{Enačba 3.3}$$

- Zvezne spremenljivke. Najenostavnejši primer imamo takrat, ko je parameter v linearnem odnosu s kovariato. Tak primer s telesno težo (WT) nam kaže enačba 3.4:

$$P = \theta_p + \theta_2 \times WT \quad \text{Enačba 3.4}$$

θ_p je tipična vrednost za farmakokinetični parameter (P) pri bolniku, ki ima telesno težo 0, θ_2 pa predstavlja zvečanje/zmanjšanje vrednosti parametra P za vsako enoto spremembe v kovariati. θ_p dobi smiseln pomen, če enačbo preoblikujemo tako, da upoštevamo mediano vrednosti sočasnih spremenljivk (enačba 3.5):

$$P = \theta_p \times [1 + \theta_2 \times (WT - \text{mediana WT})] \quad \text{Enačba 3.5}$$

V tem primeru θ_p predstavlja oceno P pri posamezniku, ki ima telesno težo enako mediani, θ_2 pa je sprememba v P za vsak kg razlike med telesno težo in mediano. V veliko primerih, sploh če imajo vrednosti sočasne spremenljivke velik razpon, podatki niso ustrezno opisani z linearnim modelom. Nelinearna razmerja med parametrom P in sočasno spremenljivko lahko opišemo s potenčnim, sigmoidnim (E-max) ali eksponentnim modelom. Primer potenčnega modela je:

$$P = \theta_1 \times [WT/\text{mediana WT}]^{\theta_2} \quad \text{Enačba 3.6}$$

Med podatki, ki smo jih dobili o bolnikih, smo preizkusili vplive sledečih sočasnih spremenljivk:

- kategorične:
 - spol (SX)
 - prisotnost umetne ventilacije (UV)
 - prisotnost pozitivnega tlaka v dihalnih poteh po koncu izdiha (PEEP/CPAP)
 - prisotnost vazoaktivnih aminov (VA)
- zvezne:
 - starost (AGE)
 - telesna teža (WT)
 - idealna telesna teža (IBW)
 - prilagojena telesna teža (WTX)
 - hematokrit (HCT)
 - koncentracija natrija (NA)
 - koncentracija albuminov (ALB)
 - APACHE II lestvica (AP)
 - telesna temperatura (TT)
 - srednji arterijski pritisk (MAP)
 - očistek kreatinina, izračunan po metodi Cockcroft – Gault (CrCG)

- očistek kreatinina, izračunan po metodi Salazar – Corcoran (CrSC)
- očistek kreatinina, izračunan po metodi MDRD (MDRD)
- očistek kreatinina, izračunan po metodi Jelliffe, z upoštevanjem dejanske telesne teže (CrJ1)
- očistek kreatinina, izračunan po metodi Jelliffe, z upoštevanjem idealne telesne teže (CrJ2)

Med naše sočasne spremenljivke smo uvrstili tudi prilagojeno telesno težo (WTX), ki smo jo izračunali po enačbi 3.7.

$$WTX = IBW + 0,4 \times (WT - IBW) \quad \text{Enačba 3.7}$$

Pri tem IBW pomeni idealno telesno težo v kg (izračunamo jo lahko po enačbi 1.4 oz. 1.5), WT pa telesno težo v kg.

Prilagojena telesna teža je bila v tej obliki razvita prav za boljše določanje volumna porazdelitve pri posameznikih s prekomerno telesno težo, in sicer za učinkovine, ki se porazdeljujejo večinoma po ekstracelularni tekočini (kot npr. gentamicin). Približno tretjino vse tekočine v normalnem telesu zavzema ekstracelularna tekočina (plazma in intersticijska tekočina). Za osebe s prekomerno telesno težo je značilno, da večino teže nad idealno telesno težo zavzema maščoba, delež intersticijske tekočine med maščobnimi celicami pa je približno 60% manjši kot v normalnem telesu. To je tudi upoštevano v izračunu prilagojene telesne teže v enačbi 3.7.

APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) je eden izmed klasifikacijskih sistemov, ki se uporabljajo na intenzivnih oddelkih; ocenjuje resnost bolezni. Po sprejetju bolnika na intenzivni oddelek se mu izračuna mesto na APACHE II lestvici glede na različna rutinska merjenja (krvni pritisk, telesna temperatura, utrip srca...), informacijah o zdravju bolnika ter iz nekaterih drugih podatkov (npr. starost). Faktor lahko zavzema vrednosti od 0 do 71; večja kot je številka, resnejše je obolenje.

Pri izračunavanju očistka kreatinina po metodi Jelliffe dobimo rezultat za očistek kreatinina na sredini intervala med obema meritvama serumskega kreatinina. Iz tega razloga smo morali naše rezultate interpolirati za čase, ob katerih smo imeli meritve koncentracije gentamicina.

Vsako sočasno spremenljivko smo v osnovni model vstavili posebej (pri dodajanju sočasnih spremenljivk smo se posluževali potenčnega modela), potem pa smo primerjali

OFV osnovnega modela (modela brez vključene sočasne spremenljivke) in OFV modela z vključeno sočasno spremenljivko. Če se je vrednost objektivne funkcije znižala za več kot 3,84, kar ustreza stopnji tveganja (α) 0,05, smo to sočasno spremenljivko vključili v model. V prvi stopnji smo v model vključili spremenljivko, ki je najbolj znižala vrednost objektivne funkcije. Nato smo v ta model zopet vstavljali vsako sočasno spremenljivko posebej in primerjali OFV novega osnovnega modela in modela z dodano spremenljivko. Tisto spremenljivko, ki je najbolj znižala OFV, smo zopet dodali v naš model (pogoj je bil seveda še vedno, da se je vrednost objektivne funkcije zmanjšala za vsaj 3,84). Ta postopek smo nadaljevali toliko časa, da nobena sočasna spremenljivka ni več znižala OFV za več kot 3,84 v primerjavi z modelom brez nje. Iz tako oblikovanega polnega modela smo nato postopoma odstranjevali po eno sočasno spremenljivko, pri čemer smo ravno tako upoštevali stopnjo tveganja 0,05. Vsako odvzeto sočasno spremenljivko, ki je povzročila značilno zvišanje OFV, smo vrnili nazaj v model; kjer je bilo zvišanje neznačilno (oz. manjše od 3,84), smo kovariato izločili iz modela. Poleg upoštevanja znižanja vrednosti OFV smo bili pozorni tudi na zmanjšanje variabilnosti določenega parametra, na izboljšanje ujemanja modela (ocenjeno iz diagnostičnih diagramov) ter na biološko smiselnost povezave med sočasno spremenljivko in farmakokinetičnim parametrom. Po sprejetju vseh naštetih kriterijev smo dobili končni (polni) model, ki vsebuje le tiste spremenljivke, ki značilno vplivajo na farmakokinetiko učinkovine (13).

3.3.3 Ocena in validacija končnega modela

Grafična ocena modela

Po postopnem dodajanju sočasnih spremenljivk in po kasnejšem odvzemanju tistih sočasnih spremenljivk, ki ne pripomorejo k statistično značilnemu izboljšanju modela, dobimo končni model. Preverjanje predpostavk modeliranja in oceno prilaganja (*ang. goodness-of-fit*) raziščemo z grafično analizo. Diagrami, ki ponazorijo prilaganje, so: odvisnost napovedanih koncentracij pri posameznemu bolniku (IPRE) od izmerjenih koncentracij, odvisnost uteženih rezidualov (WRES) od izmerjenih koncentracij in odvisnost napovedanih povprečnih koncentracij v populaciji (PRED) od izmerjenih koncentracij (14).

3.4. LOČEVANJE MED VPLIVI INTER- IN INTRAINDIVIDUALNE VARIABILNOSTI SOČASNE SPREMENLJIVKE

V kliničnih študijah so sočasne spremenljivke pogosto časovno odvisne. Take sočasne spremenljivke so posebej pomembne v dolgoročnih študijah, lahko pa so pomembne tudi v kratkoročnih študijah. Populacije, pri katerih je posebej verjetno, da se pokažejo kratkoročne (akutne) variacije, so novorojenčki, bolniki s presajenimi organi in drugi kritično bolni (npr. na intenzivni negi), pri katerih se funkcija organov in zdravstveni status hitro spreminjata. Taka sočasna spremenljivka je v vsakem primeru lahko tudi ledvična funkcija bolnikov.

Identifikacija pomembnih povezav med sočasnimi spremenljivkami in farmakokinetičnimi parametri določene učinkovine je eden glavnih ciljev populacijskega farmakokinetično - farmakodinamičnega modeliranja z nelinearnim modelom mešanih učinkov. Namen je razlaga parametrov variabilnosti, s tem pa lažje sprejmemo odločitve o prilagoditvi odmerka zdravila, če je to potrebno. Običajno se v razvoju modelov ne upoštevajo razlike med sočasnimi spremenljivkami, ki se spreminjajo s časom, in sočasnimi spremenljivkami, ki se ne spreminjajo s časom. To pomeni, da je sprememba v sočasni spremenljivki znotraj posameznika obravnavana enako kot sprememba med posamezniki. Kakorkoli, obstajajo tudi primeri, ko bi bilo koristno razlikovati med inter- in intraindividualnimi variacijami v sočasni spremenljivki. Tak primer je bil model, ki je napovedoval napredovanje osteoporoze s pomočjo mineralne gostote kosti (BMD). Pri tem modelu se je izkazalo, da npr. telesna teža v osnovi vpliva na BMD, medtem ko sprememba v telesni teži (največkrat je to sprememba v telesnem maščevju) ni povezana z BMD (15).

Obstaja možnost, da je učinek, ki ga povzroči enaka sprememba v sočasni spremenljivki, različen med enim in drugim posameznikom. Medtem ko pri nekom enota spremembe v sočasni spremenljivki povzroči znatno spremembo v parametru, lahko pri drugem nima nobenega vpliva. Posledično lahko sprememba odmerka, ki smo jo uvedli na podlagi spremembe v kovariati, povzroči večjo ali manjšo spremembo v tarčni spremenljivki, kot smo jo predvideli z modelom, ki ne upošteva take variabilnosti. Inter- in intraindividualna variabilnost se lahko ustrezno uvede v populacijske modele in uporablja za boljša napovedovanja. (15)

Razvoj modela z ločenima vplivoma inter- in intraindividualne variabilnosti sočasne spremenljivke

Standardni kovariatni model (enačba 3.8.) domneva, da je populacijski parameter P_{pop} enak pri enaki vrednosti kovariate, t.j. P_{pop} je enako različen pri dveh posameznikih, ki imata vrednost kovariate a in b, kot pri posamezniku, ki ima ob različnih časih vrednost kovariate a in b.

$$P_{pop} = \theta_p \times [1 + \theta_{COV} \times (COV - COV_{median})] \quad \text{Enačba 3.8}$$

V zgornji enačbi θ_p predstavlja povprečno vrednost parametra P v populaciji, COV vrednost kovariate pri posamezniku (ob vsakem času), θ_{COV} pa je frakcijska sprememba v parametru za vsako enoto spremembe v kovariati, ki odstopa od srednje vrednosti (COV_{median}) le-te.

Enačbo 3.8 lahko zapišemo tudi v potenčni obliki, kar nam podaja enačba 3.9.

$$P_{pop} = \theta_p \times \left(\frac{COV}{COV_{median}} \right)^{\theta_{COV}} \quad \text{Enačba 3.9}$$

Parametri imajo v tem primeru enake pomene kot v enačbi 3.8.

Če želimo ločiti interindividualno in intraindividualno variabilnost, enačbo 3.8 oz. 3.9 spremenimo (linearni – enačba 3.10 in potenčni – enačba 3.11 model vpliva kovariate):

$$P_{pop} = \theta_p \times [1 + \theta_{BCOV} \times (BCOV - BCOV_{median}) + \theta_{DCOV} \times DCOV] \quad \text{Enačba 3.10}$$

Pri tem se BCOV nanaša na osnovno vrednost kovariate pri posamezniku, DCOV pa je individualna razlika v kovariati (ob vsakem času) od osnovne vrednosti (COV-BCOV). θ_{BCOV} opisuje učinek interindividualne variacije med posamezniki in odgovarja frakcijski spremembi v P_{pop} z vsako enoto spremembe v BCOV od srednje vrednosti ($BCOV_{median}$). θ_{DCOV} opisuje učinek intraindividualne variacije znotraj posameznika in odgovarja frakcijski spremembi v P_{pop} z individualno spremembo v COV.

$$P_{pop} = \theta_p \times \left(\frac{BCOV}{BCOV_{median}} \right)^{\theta_{BCOV}} \times \left(\frac{DCOV}{BCOV} \right)^{\theta_{DCOV}} \quad \text{Enačba 3.11}$$

Parametri v enačbi 3.11 so enaki kot v enačbi 3.10.

Če sta θ_{BCOV} in θ_{DCOV} podobna, sta učinek inter- in intraindividualne variacije podobna. Če pa sta θ_{BCOV} in θ_{DCOV} različna, je izbira končnega modela odvisna od tega, kateri model bolje opiše podatke – BCOV, DCOV ali oba skupaj. Pri NONMEM lahko najboljši model izberemo na osnovi vrednosti objektivne funkcije – manjša kot je OFV, boljše je prileganje modela (15).

4. REZULTATI

4.1 PODATKI O BOLNIKIH

Karakteristike bolnikov so opisane v preglednici 4.1.

Preglednica 4.1: Podatki o bolnikih, ki so bili vključeni v analizo.

| | Okr. | N | Povprečje (± SD) | Mediana | Območje |
|--|------|-----|---------------------|---------|--------------|
| Spol (moški:ženske) | | 7:8 | | | |
| Starost (leta) | SX | | 61,8 (± 11,5) | 57 | 43 – 85 |
| Telesna teža (kg) | WT | | 83,1 (± 15,5) | 80 | 64 – 120 |
| Idealna telesna teža (kg) | IBW | | 63,2 (± 8,2) | 61 | 47,5 – 74,0 |
| Prilagojena telesna teža (kg) | WTX | | 71,2 (± 8,6) | 68,8 | 56,5 – 84,4 |
| Telesna višina (cm) | HT | | 170 (± 7,2) | 170 | 155 – 180 |
| Serumska koncentracija kreatinina ($\mu\text{mol/l}$) | SCR | | 113,9 (± 71,2) | 80,5 | 34 – 339 |
| Hematokrit (%) | HCT | | 31,8 (± 4,3) | 32 | 25 – 44 |
| Serumska koncentracija natrija (mmol/l) | NA | | 142 (± 6,8) | 139,5 | 132 – 156 |
| Koncentracija albuminov v krvi (g/l) | ALB | | 23,9 (± 4,4) | 24 | 15 – 32 |
| APACHE II lestvica | AP | | 13,9 (± 6,4) | 14 | 3 – 33 |
| Telesna temperatura ($^{\circ}\text{C}$) | TT | | 37,9 (± 0,9) | 37,9 | 36,2 – 39,5 |
| Prisotnost umetne ventilacije (da:ne) | UV | 9:6 | | | |
| Prisotnost pozitivnega tlaka v dihalnih poteh po koncu izdiha (da:ne) | PEEP | 8:7 | | | |
| Prisotnost vazoaktivnih aminov (da:ne) | VA | 7:8 | | | |
| Srednji arterijski pritisk (mm Hg) | MAP | | 86,9 (± 14,0) | 86 | 60 – 134 |
| Kreatininski očistek izračunan po metodi Cockcroft – Gault (ml/min) | CrCG | | 88,1 (± 43,5) | 85,2 | 15,6 – 203,1 |
| Kreatininski očistek izračunan po metodi Salazar – Corcoran (ml/min) | CrSC | | 78,7 (± 39,2) | 83,3 | 15,6 – 150,2 |
| Kreatininski očistek izračunan po metodi MDRD (ml/min) | MDRD | | 79,7 (± 44,6) | 77,4 | 17,2 – 191,2 |
| Kreatininski očistek izračunan po metodi Jelliffe, z upoštevanjem dejanske telesne teže (ml/min) | CrJ | | 107,4 (± 51,8) | 106,1 | 16,2 – 229,8 |
| Kreatininski očistek izračunan po metodi Jelliffe, z upoštevanjem idealne telesne teže (ml/min) | CrJ2 | | 83,3 (± 40,1) | 88,8 | 15,0 – 158,9 |

4.2 RAZVOJ POPULACIJSKEGA FARMAKOKINETIČNEGA MODELA

4.2.1 Osnovni model

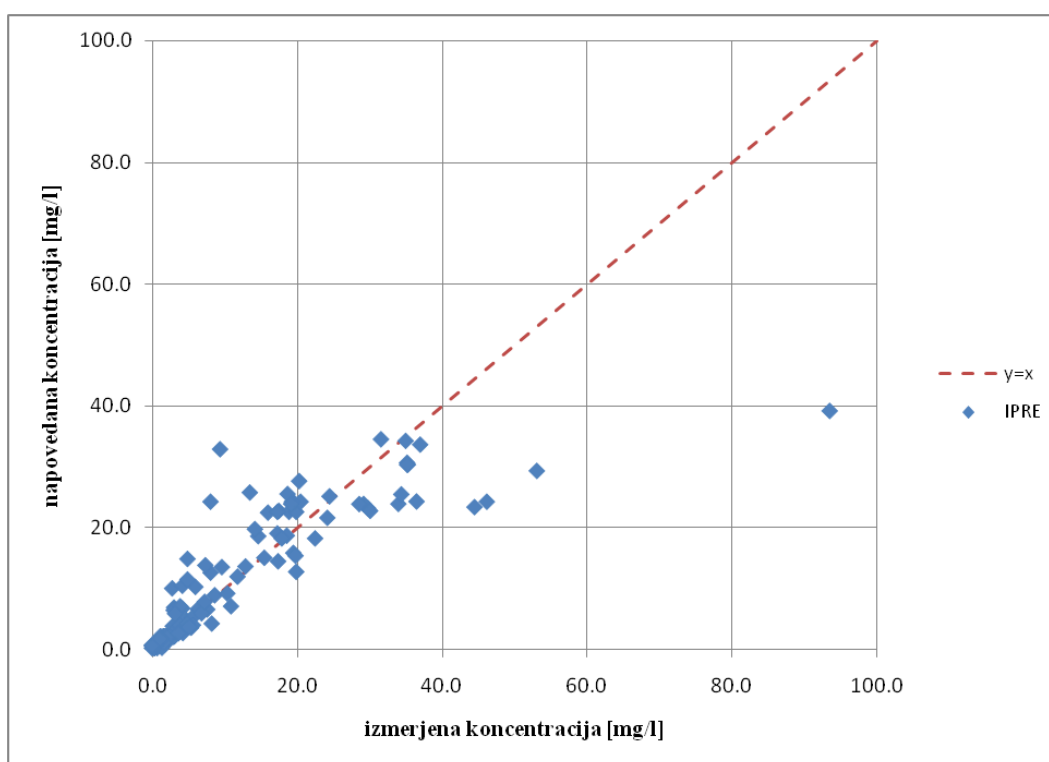
S programsko opremo NONMEM smo testirali različne osnovne modele. Za osnovo nam je služil enoprostorski model, kot je implementiran v ADVAN1/TRANS2 farmakokinetičnemu modelu iz zbirke PREDPP (ADVAN1 – enoprostorski model, i.v. aplikacija; TRANS2 – parametra CL in V_d). Kot aproksimacijsko metodo smo uporabili metodo FOCE INTER. Za opis interindividualne variabilnosti očistka in volumna porazdelitve gentamicina smo uporabili eksponentni model napake. Na našem modelu smo preverili tudi, kateri model napake najbolje opisuje rezidualno intraindividualno variabilnost plazemske koncentracije gentamicina, in ugotovili, da sta tako aditivna napaka kot proporcionalna napaka pomembni, saj sta obe statistično značilno znižali vrednost objektivne funkcije modela. Najboljši model smo poleg OFV vrednosti izbrali tudi s pomočjo grafične analize, kjer smo preverili ujemanje izmerjenih in napovedanih vrednosti. Vsak model smo ovrednotili glede na sledeče kriterije: število signifikantnih mest, gradiente in 95% interval zaupanja. Parametri osnovnega modela so podani v preglednici 4.2.

Preglednica 4.2: Vrednotenje osnovnega modela

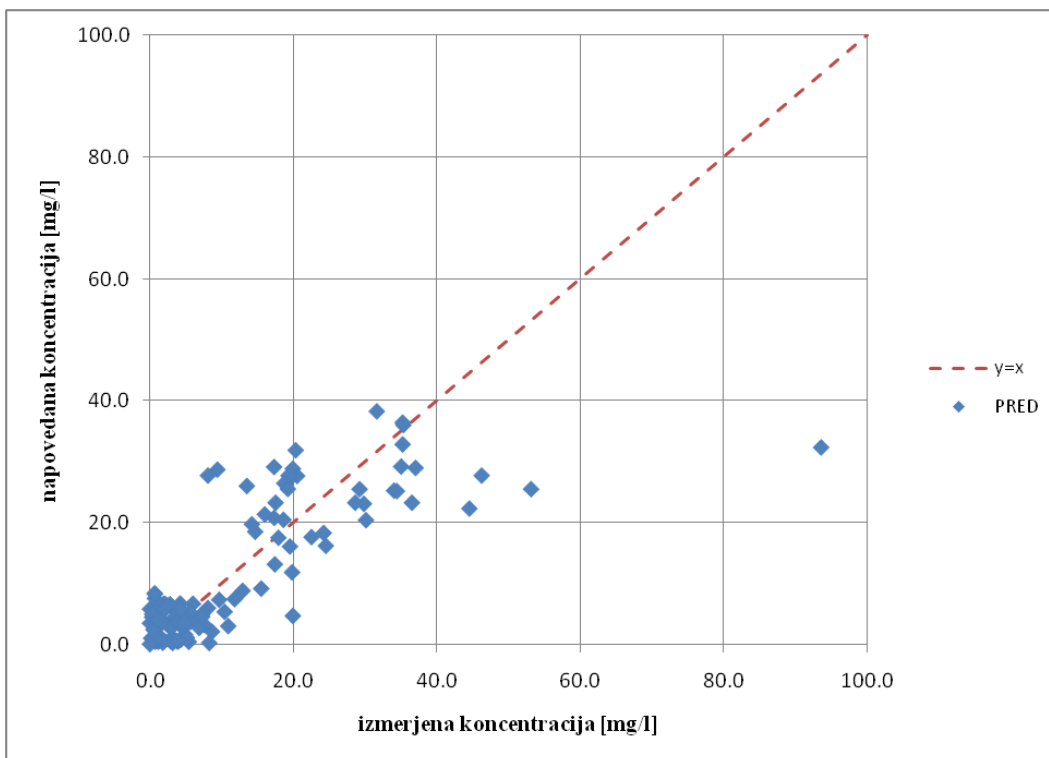
| Model | BASE | | | |
|---------------------------------------|--|-----------------|---------|---------------|
| Opis modela | enoprostorski model, i.v. aplikacija | | | |
| Aproksimacijska metoda | FOCE INTER | | | |
| Število signifikantnih mest | 3,4 | | | |
| Gradienti (območje) | $-0,2158 \cdot 10^{-2} - 0,3715 \cdot 10^{-1}$ | | | |
| OFV | 433,201 | | | |
| Parametri | Opis | Ocena parametra | RSE [%] | 95% CI |
| Strukturni model | | | | |
| θ_1 | TVCL [l/h] | 1,30 | 15,8 | 0,90 – 1,70 |
| θ_2 | TVVd [l] | 15,0 | 9,53 | 12,20 – 17,80 |
| θ_4 | WP – proporcionalni del rezidualne napake | 0,401 | 14,2 | 0,289 – 0,513 |
| θ_5 | WA – aditivni del rezidualne napake [mg/l] | 0,429 | 11,0 | 0,336 – 0,522 |
| Interindividualna variabilnost | | | | |
| ω_1 | TVCL [%] | 61,9 | 31,1 | 38,7 – 78,5 |
| ω_2 | TVVd [%] | 16,0 | 147,5 | 0* – 31,50 |

*Spodnjo mejo intervala zaupanja smo omejili na 0.

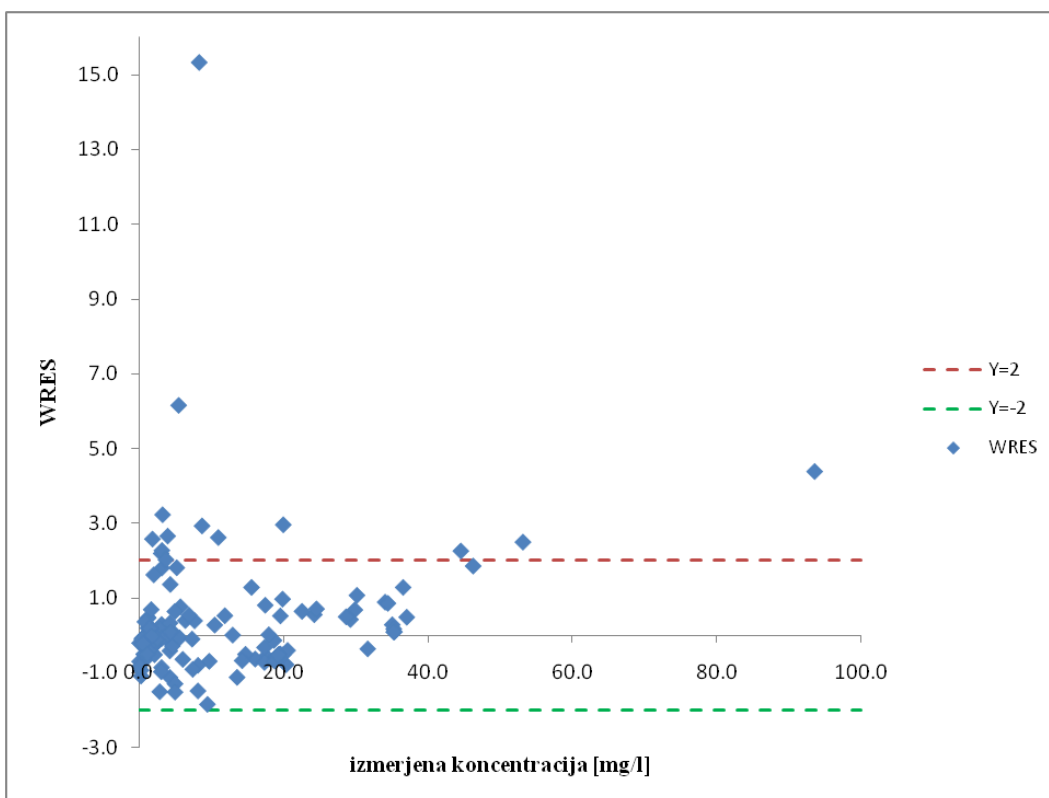
Kako dobro izbrani model opisuje izmerjene koncentracije, smo ugotavljali tudi s pomočjo diagnostičnih diagramov. Slika 4.1 prikazuje odvisnost napovedanih koncentracij pri posamezniku (IPRE) od izmerjenih koncentracij. Slika 4.2 predstavlja odvisnost populacijskih napovedanih koncentracij (PRED) od izmerjenih koncentracij. V obeh primerih želimo, da se točke čim bolj prilegajo premici $y=x$ oz. so vsaj enakomerno porazdeljene okoli te premice. Običajno se napovedane koncentracije pri posameznikih (IPRE) bolje prilegajo kot napovedane koncentracije v populaciji (PRED), saj PRED vsebuje še nepojasnjeno variabilnost. Slika 4.3 predstavlja odvisnost uteženih rezidualov (razlika med napovedano in izmerjeno koncentracijo) od plazemske koncentracije. V primeru tega diagrama se ujemanje modela s podatki kaže takrat, ko se rezultati enakomerno sipljejo okoli osi $y=0$ in ko ni opaznega trenda.



Slika 4.1: Odvisnost napovedanih koncentracij pri posameznem bolniku (IPRE) od izmerjenih koncentracij. Prekinjena črta predstavlja premico enakosti ($y = x$).



Slika 4.2: Odvisnost povprečnih napovedanih koncentracij v populaciji bolnikov (PRED) od izmerjenih koncentracij. Prekinjena črta predstavlja premico enakosti ($y = x$).



Slika 4.3: Odvisnost uteženih rezidualov (WRES) od izmerjenih koncentracij. Prekinjeni črti predstavljata premici $y = 2$ in $y = -2$, kar ustreza približno 95% intervalu.

4.2.2 Izbira sočasnih spremenljivk

V drugem koraku smo s pomočjo programa NONMEM izbirali sočasne spremenljivke. V osnovni model smo vnašali po eno spremenljivko in preučevali, če je znižanje minimuma objektivne funkcije značilno pri stopnji tveganja $\alpha = 0,05$. Povzetek postopka vnašanja sočasnih spremenljivk je predstavljen v preglednici 4.3.

Preglednica 4.3: Testiranje vpliva sočasnih spremenljivk na volumen porazdelitve in očistek gentamicina v 1. koraku

| Sočasna spremenljivka | Vpliv na | Zapis vpliva | Δ OFV |
|-----------------------|----------|--|--------------|
| SX [0=ž, 1=m] | CL | $CL = TVCL \times \theta_6^{SX} \times e^{\eta_1}$ | -0.002 |
| SX [0=ž, 1=m] | Vd | $Vd = TVVd \times \theta_6^{SX} \times e^{\eta_2}$ | -6.559 |
| AGE [leta] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{AGE}{50}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_1}$ | -1.953 |
| AGE [leta] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{AGE}{50}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_2}$ | -0.038 |
| WT [kg] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{WT}{80}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_1}$ | -0.118 |
| WT [kg] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WT}{80}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_2}$ | -4.107 |
| IBW [kg] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{IBW}{63}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_1}$ | -0.127 |
| IBW [kg] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{IBW}{63}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_2}$ | -5.104 |
| WTX [kg] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_1}$ | -0.123 |
| WTX [kg] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_2}$ | -9.093 |
| HCT [%] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{HCT}{170}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_1}$ | -2.322 |
| HCT [%] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{HCT}{170}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_2}$ | -0.75 |
| NA [mmol/l] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{NA}{140}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_1}$ | -5.596 |

| | | | |
|-------------------|-----------|--|----------------|
| NA [mmol/l] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{NA}{140}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_2}$ | -1.254 |
| ALB [g/l] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{ALB}{25}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_1}$ | -12.011 |
| ALB [g/l] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{ALB}{25}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_2}$ | -4.506 |
| AP | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{AP}{15}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_1}$ | -1.221 |
| AP | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{AP}{15}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_2}$ | -0.98 |
| TT [°C] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{TT}{38}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_1}$ | -10.58 |
| TT [°C] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{TT}{38}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_2}$ | -4.582 |
| MAP [mm Hg] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{MAP}{90}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_1}$ | -0.055 |
| MAP [mm Hg] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{MAP}{90}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_2}$ | -0.7 |
| UV [0=ne, 1=da] | CL | $CL = TVCL \times \theta_6^{UV} \times e^{\eta_1}$ | -9.556 |
| UV [0=ne, 1=da] | Vd | $Vd = TVVd \times \theta_6^{UV} \times e^{\eta_2}$ | -0.136 |
| PEEP [0=ne, 1=da] | CL | $CL = TVCL \times \theta_6^{PEEP} \times e^{\eta_1}$ | -9.47 |
| PEEP [0=ne, 1=da] | Vd | $Vd = TVVd \times \theta_6^{PEEP} \times e^{\eta_2}$ | -0.251 |
| VA [0=ne, 1=da] | CL | $CL = TVCL \times \theta_6^{VA} \times e^{\eta_1}$ | -1.134 |
| VA [0=ne, 1=da] | Vd | $Vd = TVVd \times \theta_6^{VA} \times e^{\eta_2}$ | -2.279 |
| CrCG [l/h] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrCG}{86}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_1}$ | -22.914 |
| CrSC [l/h] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrSC}{78}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_1}$ | -24.3 |
| MDRD [l/h] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{MDRD}{78}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_1}$ | -19.935 |
| CrJ [l/h] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_1}$ | -28.115 |
| CrJ2 [l/h] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ2}{85}\right)^{\theta_6} \times e^{\eta_1}$ | -25.325 |

V preglednici 4.3 vidimo, da je v prvem koraku vrednost objektivne funkcije najbolj znižal vpliv očistka kreatinina (izračunanega z metodo Jelliffe, z upoštevanjem dejanske telesne teže) na očistek gentamicina. Glede na oceno parametra θ_6 ($= 0,906$) se z večanjem očistka kreatinina veča tudi očistek gentamicina.

Preglednica 4.4: Primerjava vplivov kreatininskih očistkov, izračunanih po različnih metodah, na očistek gentamicina

| Sočasna spremenljivka | Vpliv na | Zapis vpliva | OFV | razlika OFV do min. OFV |
|-----------------------|-----------|--|----------------|-------------------------|
| CrCG [l/h] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrCG}{86} \right)^{\theta_6} \times e^{\eta}$ | 410.287 | 5,201 (P = 0,023) |
| CrSC [l/h] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrSC}{78} \right)^{\theta_6} \times e^{\eta}$ | 408.901 | 3,815 (P = 0,051) |
| MDRD [l/h] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{MDRD}{78} \right)^{\theta_6} \times e^{\eta}$ | 413.266 | 8,18 (P = 0,004) |
| CrJ [l/h] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110} \right)^{\theta_6} \times e^{\eta}$ | 405.086 | |
| CrJ2 [l/h] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ2}{85} \right)^{\theta_6} \times e^{\eta}$ | 407.876 | 2,79 (P = 0,095) |

V preglednici 4.4 smo primerjali med seboj različne metode izračuna kreatininskega očistka. Glede na razlike v vrednostih OFV pri posameznih metodah lahko zaključimo, da pri analiziranih bolnikih metoda po Jelliffu (z upoštevanjem dejanske telesne teže) značilno bolje opiše vpliv kreatininskega očistka na očistek gentamicina kot metoda po Cockcroft-Gaultu ali metoda MDRD. Razlika med metodo po Jelliffu (z upoštevanjem dejanske telesne teže) in metodo Salazar-Corcoran oz. metodo po Jelliffu (z upoštevanjem idealne telesne teže) ni značilna.

Iz preglednice 4.5 vidimo, da se parametri v našem modelu po dodatku prve sočasne spremenljivke nekoliko spremenijo. Kot je bilo pričakovati, pojasni vpliv očistka kreatinina velik del interindividualne variabilnosti pri očistku gentamicina, saj se je le-ta ob tem zmanjšala iz 61,9% na 27,7%.

Preglednica 4.5: Vrednotenje osnovnega modela z eno dodano sočasno spremenljivko

| Model | | BASE + CrJ/CL | | |
|---------------------------------------|--|-----------------|---------|---------------|
| Opis modela | enoprostorski model, i.v. aplikacija | | | |
| Aproksimacijska metoda | FOCE INTER | | | |
| Število signifikantnih mest | 3,4 | | | |
| Gradienti (območje) | $0,4061 * 10^{-4} - 0,5336 * 10^{-1}$ | | | |
| OFV | 405,086 | | | |
| Parametri | Opis | Ocena parametra | RSE [%] | 95% CI |
| Strukturni model | | | | |
| θ_1 | TVCL [l/h] | 1,61 | 12,2 | 1,23 – 1,99 |
| θ_2 | TVVd [l] | 14,7 | 11,1 | 11,5 – 17,9 |
| θ_4 | WP – proporcionalni del rezidualne napake | 0,397 | 17,2 | 0,263 – 0,531 |
| θ_5 | WA – aditivni del rezidualne napake [mg/l] | 0,411 | 14,9 | 0,291 – 0,531 |
| θ_6 | CrJ/CL | 0,906 | 18,8 | 0,573 – 1,239 |
| Interindividualna variabilnost | | | | |
| ω_1 | TVCL [%] | 27,7 | 43,3 | 10,8 – 37,6 |
| ω_2 | TVVd [%] | 11,1 | 315,3 | 0* – 29,8 |

*Spodnjo mejo intervala zaupanja smo omejili na 0.

V drugem koraku smo naš model z vključeno prvo sočasno spremenljivko vzeli za osnovni model in zopet vnašali po eno spremenljivko in preučevali znižanje minimuma objektivne funkcije. Ker smo že pri prvem koraku videli, da z volumnom porazdelitve gentamicina od vseh oblik podajanja telesne teže najboljše korelira prilagojena telesna teža (WTX), smo v nadaljnjih korakih preučevali le še to. Podobno smo pri vplivu na očistek upoštevali le še dejansko in idealno telesno težo. V nadaljnjih korakih ravno tako nismo več testirali vpliva preostalih načinov izračuna očistka kreatinina. Povzetek postopka testiranja sočasnih spremenljivk je predstavljen v preglednici 4.6.

Preglednica 4.6: Testiranje vpliva sočasnih spremenljivk na volumen porazdelitve in očistek gentamicina v 2. koraku

| Sočasna spremenljivka | Vpliv na | Zapis vpliva | Δ OFV |
|-----------------------|----------|--|--------------|
| SX [0=ž, 1=m] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \theta_7^{SX} \times e^{\eta}$ | -0.002 |
| SX [0=ž, 1=m] | Vd | $Vd = TVVd \times \theta_7^{SX} \times e^{\eta}$ | -4.954 |
| AGE [leta] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{AGE}{50}\right)^{\theta_7} \times e^{\eta}$ | -0.099 |

| | | | |
|-----------------|-----------|---|---------------|
| AGE [leta] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{AGE}{50}\right)^{\theta_7} \times e^{\eta_2}$ | -0.205 |
| WT [kg] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{WT}{80}\right)^{\theta_7} \times e^{\eta}$ | -0.204 |
| IBW [kg] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{IBW}{63}\right)^{\theta_7} \times e^{\eta}$ | -0.063 |
| WTX [kg] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times e^{\eta_2}$ | -8.158 |
| HCT [%] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{HCT}{170}\right)^{\theta_7} \times e^{\eta}$ | -2.83 |
| HCT [%] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{HCT}{170}\right)^{\theta_7} \times e^{\eta_2}$ | -0.4 |
| NA [mmol/l] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{NA}{140}\right)^{\theta_7} \times e^{\eta}$ | -1.041 |
| NA [mmol/l] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{NA}{140}\right)^{\theta_7} \times e^{\eta_2}$ | -0.633 |
| ALB [g/l] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{ALB}{25}\right)^{\theta_7} \times e^{\eta}$ | -3.183 |
| ALB [g/l] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{ALB}{25}\right)^{\theta_7} \times e^{\eta_2}$ | -3.543 |
| AP | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{AP}{15}\right)^{\theta_7} \times e^{\eta}$ | -0.984 |
| AP | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{AP}{15}\right)^{\theta_7} \times e^{\eta_2}$ | -0.91 |
| TT [°C] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{TT}{38}\right)^{\theta_7} \times e^{\eta}$ | -7.792 |
| TT [°C] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{TT}{38}\right)^{\theta_7} \times e^{\eta_2}$ | -4.683 |
| MAP [mm Hg] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{MAP}{90}\right)^{\theta_7} \times e^{\eta}$ | -1.637 |
| MAP [mm Hg] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{MAP}{90}\right)^{\theta_7} \times e^{\eta_2}$ | -0.228 |
| UV [0=ne, 1=da] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \theta_7^{UV} \times e^{\eta}$ | -4.758 |
| UV [0=ne, 1=da] | Vd | $Vd = TVVd \times \theta_7^{UV} \times e^{\eta_2}$ | -0.098 |

| | | | |
|-------------------|----|---|--------|
| PEEP [0=ne, 1=da] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \theta_7^{PEEP} \times e^{\eta}$ | -7.621 |
| PEEP [0=ne, 1=da] | Vd | $Vd = TVVd \times \theta_7^{PEEP} \times e^{\eta_2}$ | -0.239 |
| VA [0=ne, 1=da] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \theta_7^{VA} \times e^{\eta}$ | -0.057 |
| VA [0=ne, 1=da] | Vd | $Vd = TVVd \times \theta_7^{VA} \times e^{\eta_2}$ | -1.981 |

V drugem koraku je vrednost objektivne funkcije najbolj znižal vpliv prilagojene telesne teže (WTX) na volumen porazdelitve gentamicina. Ocena θ_7 , ki jo je izračunal NONMEM, znaša 1,5, kar pomeni, da večja kot je prilagojena telesna teža, večji je volumen porazdelitve gentamicina. Parametri modela po dodatku druge sočasne spremenljivke so podani v preglednici 4.7.

Preglednica 4.7: Vrednotenje osnovnega modela z dvema dodanima sočasnima spremenljivkama

| | | | | |
|---------------------------------------|--|------------------------|----------------|---------------|
| Model | BASE + CrJ/CL + WTX/Vd | | | |
| Opis modela | enoprostorski model, i.v. aplikacija | | | |
| Aproksimacijska metoda | FOCE INTER | | | |
| Število signifikantnih mest | 3,9 | | | |
| Gradienti (območje) | $-0,6428 \cdot 10^{-4} - 0,2474 \cdot 10^{-1}$ | | | |
| OFV | 396,928 | | | |
| Parametri | Opis | Ocena parametra | RSE [%] | 95% CI |
| Strukturni model | | | | |
| θ_1 | TVCL [l/h] | 1,61 | 9,7 | 1,30 – 1,92 |
| θ_2 | TVVd [l] | 14,6 | 4,3 | 13,4 – 15,8 |
| θ_4 | WP – proporcionalni del rezidualne napake | 0,388 | 12,5 | 0,293 – 0,483 |
| θ_5 | WA – aditivni del rezidualne napake [mg/l] | 0,407 | 11,3 | 0,317 – 0,497 |
| θ_6 | CrJ/CL | 0,877 | 18,9 | 0,552 – 1,202 |
| θ_7 | WTX/Vd | 1,5 | 34,5 | 0,485 – 2,515 |
| Interindividualna variabilnost | | | | |
| ω_1 | TVCL [%] | 28,3 | 44,0 | 10,5 – 38,6 |
| ω_2 | TVVd [%] | 0,019 | 1371 | 0* – 0,10 |

*Spodnjo mejo intervala zaupanja smo omejili na 0.

Po dodatku druge sočasne spremenljivke vidimo, da se interindividualna variabilnost pri volumnu porazdelitve zelo zmanjša po dodatku vpliva prilagojene telesne teže, torej le-ta razloži skoraj celotno interindividualno variabilnost v volumnu porazdelitve.

Za tem smo testirali vpliv tretje sočasne spremenljivke, kar je povzeto v preglednici 4.8.

Preglednica 4.8: Testiranje vpliva sočasnih spremenljivk na volumen porazdelitve in očistek gentamicina v 3. koraku

| Sočasna spremenljivka | Vpliv na | Zapis vpliva | Δ OFV |
|-----------------------|----------|---|---------------|
| SX [0=ž, 1=m] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \theta_8^{SX} \times e^{\eta_1}$ | -0.131 |
| SX [0=ž, 1=m] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times \theta_8^{SX} \times e^{\eta_2}$ | -0.155 |
| AGE [leta] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{AGE}{50}\right)^{\theta_8} \times e^{\eta_1}$ | -0.278 |
| AGE [leta] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times \left(\frac{AGE}{50}\right)^{\theta_8} \times e^{\eta_2}$ | -2.208 |
| WT [kg] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{WT}{80}\right)^{\theta_8} \times e^{\eta_1}$ | -0.07 |
| IBW [kg] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{IBW}{63}\right)^{\theta_8} \times e^{\eta_1}$ | -0.561 |
| HCT [%] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{HCT}{170}\right)^{\theta_8} \times e^{\eta_1}$ | -3.083 |
| HCT [%] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times \left(\frac{HCT}{170}\right)^{\theta_8} \times e^{\eta_2}$ | -2.444 |
| NA [mmol/l] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{NA}{140}\right)^{\theta_8} \times e^{\eta_1}$ | -0.518 |
| NA [mmol/l] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times \left(\frac{NA}{140}\right)^{\theta_8} \times e^{\eta_2}$ | -0.62 |
| ALB [g/l] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{ALB}{25}\right)^{\theta_8} \times e^{\eta_1}$ | -3.422 |
| ALB [g/l] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times \left(\frac{ALB}{25}\right)^{\theta_8} \times e^{\eta_2}$ | -4.954 |
| AP | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{AP}{15}\right)^{\theta_8} \times e^{\eta_1}$ | -0.846 |
| AP | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times \left(\frac{AP}{15}\right)^{\theta_8} \times e^{\eta_2}$ | -0.612 |
| TT [°C] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{TT}{38}\right)^{\theta_8} \times e^{\eta_1}$ | -8.498 |

| | | | |
|-------------------|----|--|--------|
| TT [°C] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times \left(\frac{TT}{38}\right)^{\theta_8} \times e^{\eta_2}$ | -4.047 |
| MAP [mm Hg] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{MAP}{90}\right)^{\theta_8} \times e^{\eta_1}$ | -1.314 |
| MAP [mm Hg] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times \left(\frac{MAP}{90}\right)^{\theta_8} \times e^{\eta_2}$ | -0.076 |
| UV [0=ne, 1=da] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \theta_8^{UV} \times e^{\eta_1}$ | -5.003 |
| UV [0=ne, 1=da] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times \theta_8^{UV} \times e^{\eta_2}$ | -0.084 |
| PEEP [0=ne, 1=da] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \theta_8^{PEEP} \times e^{\eta_1}$ | -6.529 |
| PEEP [0=ne, 1=da] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times \theta_8^{PEEP} \times e^{\eta_2}$ | -0.51 |
| VA [0=ne, 1=da] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \theta_8^{VA} \times e^{\eta_1}$ | -0.434 |
| VA [0=ne, 1=da] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times \theta_8^{VA} \times e^{\eta_2}$ | -0.724 |

Pri dodajanju tretje sočasne spremenljivke se je za najbolj značilen izkazal vpliv telesne temperature na očistek gentamicina, in sicer kaže ocena θ_8 ($= -7,18$) na to, da se z večanjem telesne temperature očistek gentamicina manjša. Parametri modela z dodano tretjo sočasno spremenljivko so predstavljeni v preglednici 4.9.

Preglednica 4.9: Vrednotenje osnovnega modela s tremi dodanimi sočasnimi spremenljivkami

| | | | | |
|---------------------------------------|---|------------------------|----------------|---------------|
| Model | BASE + CrJ/CL + WTX/Vd + TT/CL | | | |
| Opis modela | enoprostorski model, i.v. aplikacija | | | |
| Aproksimacijska metoda | FOCE INTER | | | |
| Število signifikantnih mest | 4,0 | | | |
| Gradienti (območje) | $-0,5650 \cdot 10^{-4} - 0,6850 \cdot 10^1$ | | | |
| OFV | 388,430 | | | |
| Parametri | | | | |
| Parametri | Opis | Ocena parametra | RSE [%] | 95% CI |
| Strukturni model | | | | |
| θ_1 | TVCL [l/h] | 1,59 | 10,6 | 1,26 – 1,92 |
| θ_2 | TVVd [l] | 14,3 | 5,3 | 12,8 – 15,8 |
| θ_4 | WP – proporcionalni del rezidualne napake | 0,374 | 12,8 | 0,280 – 0,468 |
| θ_5 | WA – aditivni del rezidualne napake [mg/l] | 0,379 | 13,9 | 0,276 – 0,482 |
| θ_6 | CrJ/CL | 0,82 | 19,9 | 0,501 – 1,14 |
| θ_7 | WTX/Vd | 1,61 | 30,6 | 0,644 – 2,58 |
| θ_8 | TT/CL | -7,18 | 38,6 | -12,6 – -1,75 |
| Interindividualna variabilnost | | | | |
| ω_1 | TVCL [%] | 30,5 | 49,6 | 5,04 – 42,8 |
| ω_2 | TVVd [%] | 0,07 | 1918 | 0* – 0,44 |

*Spodnjo mejo intervala zaupanja smo omejili na 0.

Obstoječemu modelu s tremi dodanimi sočasnimi spremenljivkami smo v naslednjem koraku dodajali še četrto, kar je opisano v preglednici 4.10.

Preglednica 4.10: Testiranje vpliva sočasnih spremenljivk na volumen porazdelitve in očistek gentamicina v 4. koraku

| Sočasna spremenljivka | Vpliv na | Zapis vpliva | Δ OFV |
|-----------------------|----------|---|--------------|
| SX [0=ž, 1=m] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{TT}{38}\right)^{\theta_8} \times \theta_9^{SX} \times e^{\eta_1}$ | -0.374 |
| SX [0=ž, 1=m] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times \theta_9^{SX} \times e^{\eta_2}$ | 0 |
| AGE [leta] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{TT}{38}\right)^{\theta_8} \times \left(\frac{AGE}{50}\right)^{\theta_9} \times e^{\eta_1}$ | -0.225 |
| AGE [leta] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times \left(\frac{AGE}{50}\right)^{\theta_9} \times e^{\eta_2}$ | -1.8 |
| WT [kg] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{TT}{38}\right)^{\theta_8} \times \left(\frac{WT}{80}\right)^{\theta_9} \times e^{\eta_1}$ | -0.106 |

| | | | |
|------------------------|-----------|--|---------------|
| IBW [kg] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{TT}{38}\right)^{\theta_8} \times \left(\frac{IBW}{63}\right)^{\theta_9} \times e^{\eta_2}$ | -0.77 |
| HCT [%] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{TT}{38}\right)^{\theta_8} \times \left(\frac{HCT}{170}\right)^{\theta_9} \times e^{\eta_1}$ | -3.436 |
| HCT [%] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times \left(\frac{HCT}{170}\right)^{\theta_9} \times e^{\eta_2}$ | -3.11 |
| NA [mmol/l] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{TT}{38}\right)^{\theta_8} \times \left(\frac{NA}{140}\right)^{\theta_9} \times e^{\eta_1}$ | -0.068 |
| NA [mmol/l] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times \left(\frac{NA}{140}\right)^{\theta_9} \times e^{\eta_2}$ | -0.427 |
| ALB [g/l] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{TT}{38}\right)^{\theta_8} \times \left(\frac{ALB}{25}\right)^{\theta_9} \times e^{\eta_1}$ | -0.816 |
| ALB [g/l] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times \left(\frac{ALB}{25}\right)^{\theta_9} \times e^{\eta_2}$ | -2.448 |
| AP | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{TT}{38}\right)^{\theta_8} \times \left(\frac{AP}{15}\right)^{\theta_9} \times e^{\eta_1}$ | -0.525 |
| AP | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times \left(\frac{AP}{15}\right)^{\theta_9} \times e^{\eta_2}$ | -0.167 |
| TT [°C] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times \left(\frac{TT}{38}\right)^{\theta_9} \times e^{\eta_2}$ | -0.482 |
| MAP [mm Hg] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{TT}{38}\right)^{\theta_8} \times \left(\frac{MAP}{90}\right)^{\theta_9} \times e^{\eta_1}$ | -3.244 |
| MAP [mm Hg] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times \left(\frac{MAP}{90}\right)^{\theta_9} \times e^{\eta_2}$ | -0.055 |
| UV [0=ne, 1=da] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{TT}{38}\right)^{\theta_8} \times \theta_9^{UV} \times e^{\eta_1}$ | -6.316 |
| UV [0=ne, 1=da] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times \theta_9^{UV} \times e^{\eta_2}$ | -0.021 |
| PEEP [0=ne, 1=da] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{TT}{38}\right)^{\theta_8} \times \theta_9^{PEEP} \times e^{\eta_1}$ | -5.095 |
| PEEP [0=ne, 1=da] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times \theta_9^{PEEP} \times e^{\eta_2}$ | -0.074 |
| VA [0=ne, 1=da] | CL | $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{TT}{38}\right)^{\theta_8} \times \theta_9^{VA} \times e^{\eta_1}$ | -0.021 |
| VA [0=ne, 1=da] | Vd | $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times \theta_9^{VA} \times e^{\eta_2}$ | -2.16 |

Pri dodajanju četrte spremenljivke smo ugotovili, da ujemanje modela sedaj najbolj značilno izboljša vpliv prisotnosti umetne ventilacije na očistek gentamicina. Ocena tega vpliva ($\theta_9 = 0,698$) kaže na to, da imajo bolniki, ki so na umetni ventilaciji, za približno 30% manjši očistek gentamicina kot bolniki, ki niso na umetni ventilaciji.

Parametri modela po vključeni četrti sočasni spremenljivki so prikazani v preglednici 4.11.

Preglednica 4.11: Vrednotenje osnovnega modela s štirimi dodanimi sočasnimi spremenljivkami

| Model | BASE + CrJ/CL + WTX/Vd + TT/CL + UV/CL | | | |
|---------------------------------------|--|-----------------|---------|-----------------|
| Opis modela | enoprostorski model, i.v. aplikacija | | | |
| Aproksimacijska metoda | FOCE INTER | | | |
| Število signifikantnih mest | 3,9 | | | |
| Gradienti (območje) | $-0,5030 \cdot 10^{-4} - 0,2312$ | | | |
| OFV | 382,114 | | | |
| Parametri | Opis | Ocena parametra | RSE [%] | 95% CI |
| Strukturni model | | | | |
| θ_1 | TVCL [l/h] | 1,86 | 9,7 | 1,51 – 2,21 |
| θ_2 | TVVd [l] | 14,4 | 10,7 | 11,4 – 17,4 |
| θ_4 | WP – proporcionalni del rezidualne napake | 0,372 | 16,3 | 0,253 – 0,491 |
| θ_5 | WA – aditivni del rezidualne napake [mg/l] | 0,376 | 20,0 | 0,229 – 0,523 |
| θ_6 | CrJ/CL | 0,659 | 26,9 | 0,312 – 1,01 |
| θ_7 | WTX/Vd | 1,7 | 28,8 | 0,74 – 2,66 |
| θ_8 | TT/CL | -7,14 | 30,7 | - 11,4 – - 2,85 |
| θ_9 | UV/CL | 0,698 | 13,0 | 0,520 – 0,876 |
| Interindividualna variabilnost | | | | |
| ω_1 | TVCL [%] | 24,7 | 39,3 | 11,8 – 32,8 |
| ω_2 | TVVd [%] | 3,3 | 2333 | 0* - 22,5 |

*Spodnjo mejo intervala zaupanja smo omejili na 0.

Postopek smo nadaljevali in testirali še vključevanje pete sočasne spremenljivke v model, a smo na koncu videli, da noben vpliv več značilno ne zmanjša vrednosti objektivne funkcije. Dobljeni model s štirimi sočasnimi spremenljivkami smo zato vzeli za zadnji model, na katerem smo se še enkrat morali prepričati, če naj vse spremenljivke tudi ostanejo v modelu. To smo naredili tako, da smo vsako sočasno spremenljivko posamično odvzeli iz modela in opazovali, ali se vrednost objektivne funkcije značilno zviša. Pri tem je bil kriterij enak kot pri posamičnem vključevanju sočasnih spremenljivk (stopnja

tveganja $\alpha=0,05$ oz. razlika med vrednostmi OFV večja od 3,84). Postopek odvzemanja vplivov in rezultati so povzeti v preglednici 4.12.

Preglednica 4.12: Izključevanje sočasnih spremenljivk iz polnega modela

| | | |
|--|------------|--------------------------------|
| Polni model (OFV = 382,114) | | |
| $CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{\theta_6} \times \left(\frac{TT}{38}\right)^{\theta_8} \times \theta_9^{UV} \times e^{\eta}$ | | |
| $Vd = TVVd \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{\theta_7} \times e^{\eta_2}$ | | |
| Izključevanje sočasne spremenljivke | OFV | Δ OFV |
| UV/CL $\rightarrow \theta_9 = 1$ | 388,43 | 6,316 |
| TT/CL $\rightarrow \theta_8 = 0$ | 391,925 | 9,811 |
| WTX/Vd $\rightarrow \theta_7 = 0$ | 391,381 | 9,267 |
| CrJ/CL $\rightarrow \theta_6 = 0$ | 404,2 | 22,086 |

Ugotovili smo, da se pri odvzemanju katerekoli sočasne spremenljivke iz modela vrednost objektivne funkcije vedno značilno poveča, kar pomeni, da nobene sočasne spremenljivke ne smemo odvzeti iz modela in da smo dobili naš končni model. Iz tega modela smo dobili tudi oceni povprečnih vrednosti za očistek ($TVCL = 1,86$ l/h) in volumen porazdelitve gentamicina ($TVVd = 14,4$ l), model pa smo opisali z enačbama 4.1 in 4.2:

$$CL = 1,86 \times \left(\frac{CrJ}{110}\right)^{0,659} \times \left(\frac{TT}{38}\right)^{-7,14} \times 0,698^{UV} \times e^{\eta} \quad \text{Enačba 4.1}$$

$$Vd = 14,4 \times \left(\frac{WTX}{71}\right)^{1,7} \times e^{\eta_2} \quad \text{Enačba 4.2}$$

Pri tem je očistek podan v [l/h], volumen porazdelitve pa v [l].

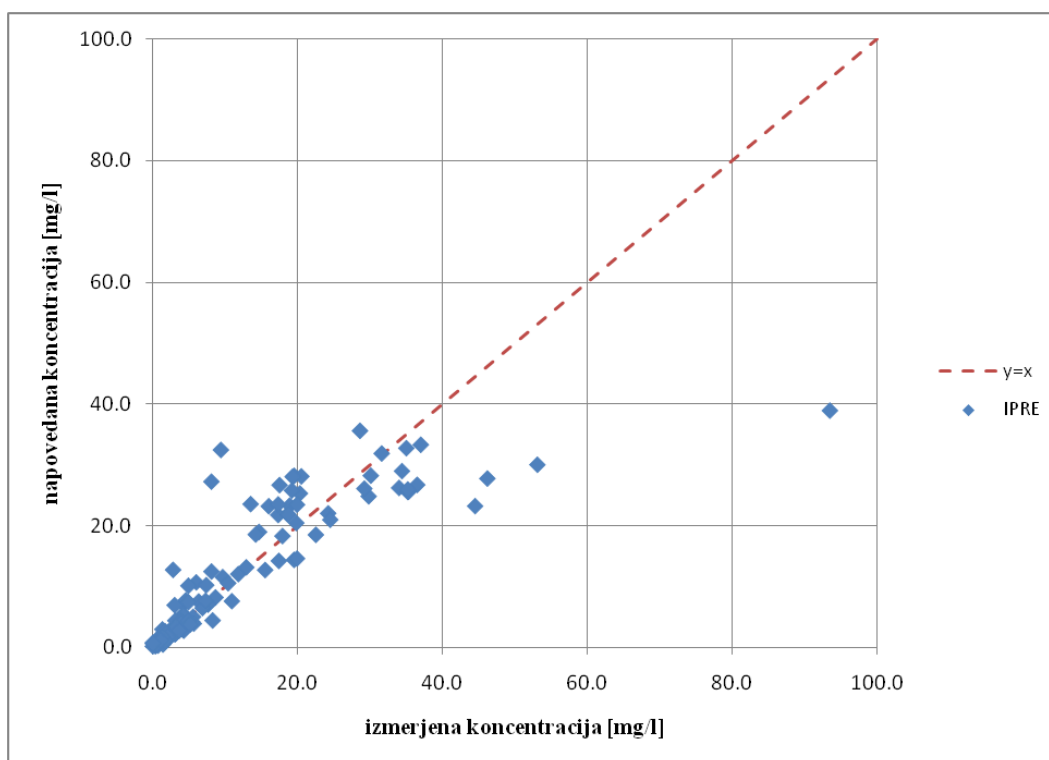
4.2.3 Validacija končnega modela

Grafična ocena modela

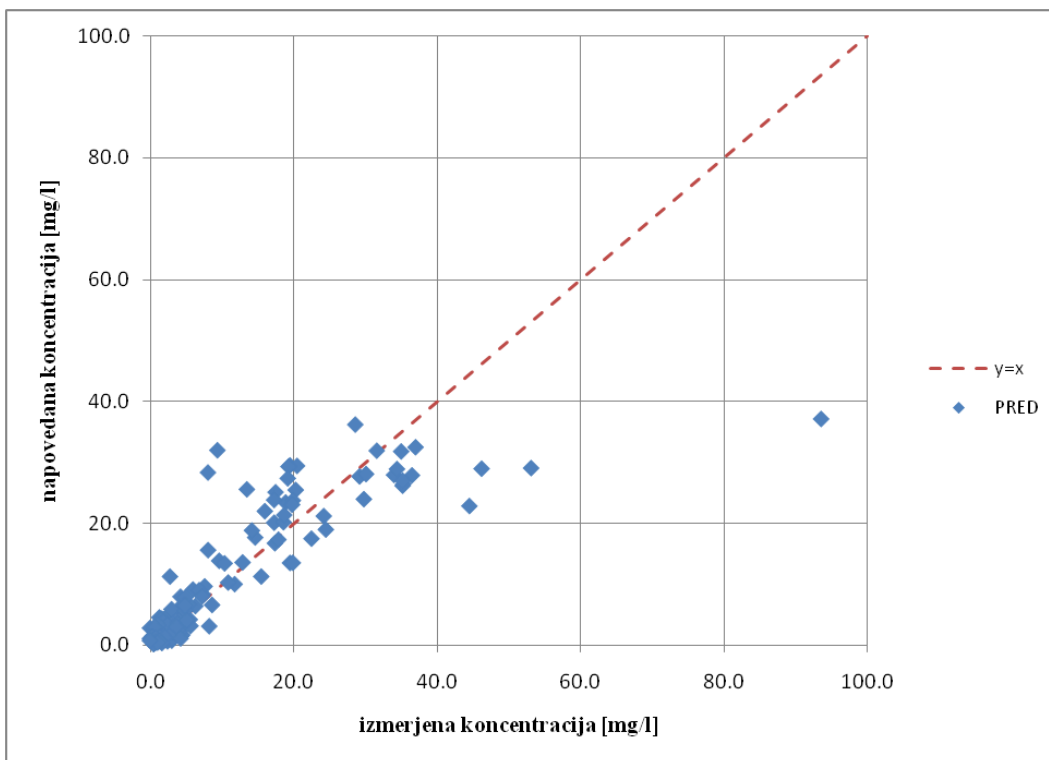
Kako dobro izbrani model z dodanimi sočasnimi spremenljivkami opisuje izmerjene koncentracije, smo ugotavljali tudi s pomočjo diagnostičnih diagramov. Slika 4.4 prikazuje odvisnost napovedanih koncentracij pri posamezniku (IPRE) od izmerjenih koncentracij. Slika 4.5 predstavlja odvisnost populacijskih napovedanih koncentracij (PRED) od

izmerjenih koncentracij. V obeh primerih želimo, da se točke čim bolj prilegajo premici $y=x$ oz. da so vsaj enakomerno porazdeljene okoli te premice. Običajno se napovedane koncentracije pri posameznikih (IPRE) bolje prilegajo kot napovedane koncentracije v populaciji (PRED), saj PRED vsebuje še nepojasnjeno variabilnost. Slika 4.6 predstavlja odvisnost uteženih rezidualov (razlika med napovedano in izmerjeno koncentracijo) od plazemske koncentracije. V primeru tega diagrama se ujemanje modela s podatki kaže takrat, ko se rezultati enakomerno sipljejo okoli osi $y=0$ in ko ni opaznega trenda.

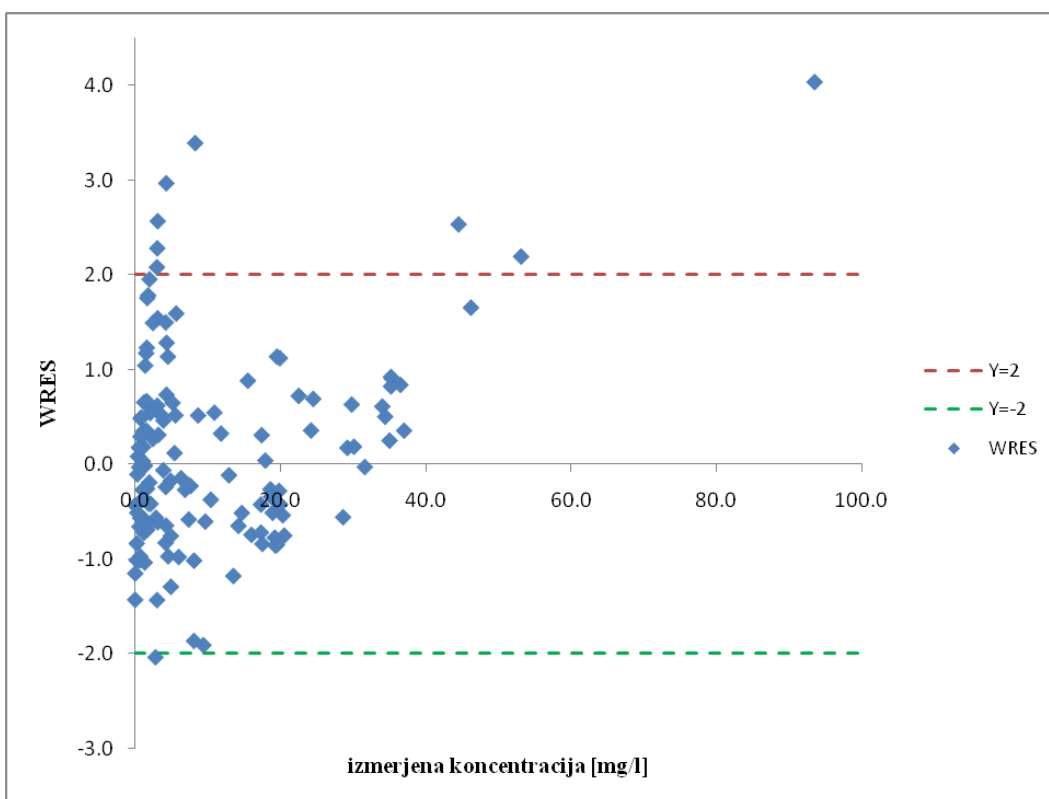
Kot lahko vidimo iz diagnostičnih diagramov na sliki 4.4 in 4.5, se napovedane vrednosti pri našem končnem modelu nekoliko boljše ujemajo z dejanskimi izmerjenimi koncentracijami kot pred dodatkom sočasnih spremenljivk (sliki 4.1 in 4.2). To je ravno tako vidno na sliki 4.6, kjer se večina uteženih rezidualov lepo sipa okoli osi $y=0$.



Slika 4.4: Odvisnost napovedanih koncentracij pri posameznem bolniku (IPRE) od izmerjenih koncentracij. Prekinjena črta predstavlja premico enakosti ($y = x$).



Slika 4.5: Odvisnost povprečnih napovedanih koncentracij v populaciji bolnikov (PRED) od izmerjenih koncentracij. Prekinjena črta predstavlja premico enakosti ($y = x$).



Slika 4.6: Odvisnost uteženih rezidualov (WRES) od izmerjenih koncentracij. Prekinjeni črti predstavljata premici $y = 2$ in $y = -2$, kar ustreza približno 95% intervalu.

4.4. LOČEVANJE MED VPLIVI INTER- IN INTRAINDIVIDUALNE VARIABILNOSTI SOČASNE SPREMENLJIVKE

Ko smo videli, da ima kreatininski očistek velik vpliv na očistek gentamicina, smo želeli hkrati še preveriti, ali moramo ločevati med vplivi interindividualne in intraindividualne variabilnosti kreatininskega očistka. V ta namen smo vpliv očistka v modelu BASE + CrJ/CL, ki je napisan v enačbi 4.3, razdelili na dva dela (model CrJBD, enačba 4.4):

$$CL = TVCL \times \left(\frac{CrJ}{110} \right)^{\theta_6} \times e^{\eta} \quad \text{Enačba 4.3}$$

$$CL = TVCL \times \left(\frac{CrJB}{110} \right)^{\theta_6} \times \left(\frac{CrJ}{CrJB} \right)^{\theta_7} \times e^{\eta} \quad \text{Enačba 4.4}$$

CrJ zavzema dejanske izračunane vrednosti kreatininskega očistka pri posamezniku ob določenem času, medtem ko CrJB zavzema le začetne izračunane vrednosti kreatininskega očistka pri posameznikih. V enačbi 4.4 je tako θ_6 ocena interindividualnega vpliva, θ_7 pa intraindividualnega vpliva kreatininskega očistka na očistek gentamicina.

Oba modela smo preizkusili v NONMEM-u in preverjali, če se pri tem vrednost objektivne funkcije značilno zmanjša. Naše ugotovitve so podane v preglednicah 4.13 in 4.14.

Preglednica 4.13: Vrednotenje modela BASE + CrJ/CL

| | | | | |
|------------------------------------|--|------------------------|----------------|---------------|
| Model | BASE + CrJ/CL | | | |
| Opis modela | enoprostorski model, i.v. aplikacija | | | |
| Aproksimacijska metoda | FOCE INTER | | | |
| Število signifikantnih mest | 4,5 | | | |
| Gradienti (območje) | $-0,1065 * 10^{-3} - 0,1610 * 10^{-1}$ | | | |
| OFV | 405,086 | | | |
| Parametri | Opis | Ocena parametra | RSE [%] | 95% CI |
| Strukturni model | | | | |
| θ_6 | CrJ/CL | 0,906 | 18,7 | 0,57 – 1,24 |

Preglednica 4.14: Vrednotenje modela z ločenim vplivom inter- in intraindividualne variabilnosti (CrJBD)

| | | | | |
|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|----------------|---------------|
| Model | CrJBD | | | |
| Opis modela | enoprostorski model, i.v. aplikacija | | | |
| Aproksimacijska metoda | FOCE INTER | | | |
| Število signifikantnih mest | 4,3 | | | |
| Gradienti (območje) | $-0,4185 \cdot 10^{-3} - 0,2694$ | | | |
| OFV | 404,870 | | | |
| Parametri | Opis | Ocena parametra | RSE [%] | 95% CI |
| Strukturni model | | | | |
| θ_6 | CrJB/CL (interindividualni vpliv) | 0,869 | 18,4 | 0,56 – 1,18 |
| θ_7 | CrJ/CL (intraindividualni vpliv) | 1,06 | 66,4 | -0,32 – 2,44 |

Kot lahko vidimo iz zgornjih preglednic, se je vrednost OFV le malo zmanjšala ob ločitvi vpliva interindividualne in intraindividualne variabilnosti kreatininskega očistka na očistek gentamicina (Δ OFV = -0,216). Poleg tega vidimo iz preglednice 4.14, da 95% interval zaupanja za θ_7 vsebuje tudi vrednost 0, kar pomeni, da v enačbi 4.4 vrednost ulomka $(CrJ/CrJB)^{07}$ ni statistično značilno različna od 1. Iz teh dveh podatkov lahko sklepamo, da intraindividualni vpliv kreatininskega očistka ni pomemben in da je v našem primeru tako ločevanje vplivov nepotrebno. To pomeni, da če se enemu posamezniku zmanjša kreatininski očistek iz 100 ml/min na 80 ml/min, ga ne obravnavamo nič drugače, kot drugega posameznika, ki ima kreatininski očistek 80 ml/min.

5. RAZPRAVA

Z uporabo populacijskega pristopa smo sistematično raziskovali vpliv ledvične funkcije in različnih sočasnih spremenljivk na farmakokinetiko gentamicina pri kritično bolnih.

V raziskavo smo vključili 15 kritično bolnih, ki so jim trikrat na dan vzeli vzorce krvi in v njih izmerili koncentracijo gentamicina, koncentracijo kreatinina ter nekatere druge klinične parametre.

Za pravilno farmakokinetično analizo je bistvenega pomena ustrezno zbiranje podatkov in dosledno beleženje. V našem primeru so bili vsem bolnikom vzorci krvi vzeti ob štirinajsti uri (tik pred odmerkom gentamicina), kar ustreza minimalni plazemski koncentraciji gentamicina, ob petnajsti uri (po končani enourni infuziji gentamicina), kar ustreza vrhu v plazemski koncentraciji gentamicina in ob osmi uri naslednje jutro, kar nam da še eno vmesno koncentracijo gentamicina v plazmi. Nekateri bolniki so imeli gentamicin prisoten v krvi že pred sprejemom na Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja. Ker pri teh nismo poznali predhodnega jemanja antibiotika, smo situacijo v farmakokinetični model vključili tako, da smo pri njih simulirali prejetje enkratnega i.v. bolus odmerka gentamicina neznane količine tik pred sprejemom na kliniko (parameter F1 v zapisu modela v poglavju 10).

Pri razvoju osnovnega populacijskega modela smo se po pregledu literature o farmakokinetiki gentamicina in obstoječih podatkov o naših bolnikih odločili za enoprostorni model. Za opis interindividualne variabilnosti v očistku in volumnu porazdelitve gentamicina smo uporabili eksponentni model napake. V model smo vključili tudi dva modela rezidualne napake – aditivnega in proporcionalnega, saj se je izkazalo, da oba statistično značilno znižata vrednost objektivne funkcije modela.

Pri nadaljnjem razvoju našega populacijskega modela smo ugotovili, da na očistek gentamicina v naši populaciji statistično značilno vplivajo očistek kreatinina (izračunan po metodi Jelliffe, z upoštevanjem dejanske telesne teže), telesna temperatura in prisotnost umetne ventilacije pri bolnikih.

Iz ocene parametra θ_6 ($= 0,906$) lahko zaključimo, da večji očistek kreatinina kaže na večji očistek gentamicina. Ta povezava je pričakovana, saj kreatininski očistek daje dobro oceno

funkcije ledvic, boljša ledvična funkcija pa pomeni tudi večji očistek gentamicina. Zanimivo je, da je od vseh različnih metod računanja kreatininskega očistka naše bolnike najboljše opisala metoda po Jelliffu, ki edina upošteva možnost, da je ledvična funkcija pri bolnikih lahko tudi nestabilna. Ta rezultat se sklada z našimi pričakovanji, saj so bili ljudje v analizirani skupini kritično bolni, pri takih bolnikih pa se ledvična funkcija pogosto spreminja. Kot kazalnik ledvične funkcije namreč pri vseh izbranih metodah izračuna kreatininskega očistka upoštevamo tudi koncentracijo kreatinina v serumu. Zaradi razmeroma dolge razpolovne dobe kreatinina pa le-ta potrebuje kar nekaj dni, da se koncentracija v serumu po spremembi ledvične funkcije stabilizira. Kadar se ledvična funkcija spreminja, je torej pomembno, da uporabimo dinamični model, ki upošteva tudi spreminjanje serumske koncentracije kreatinina s časom (21).

Pri izračunavanju kreatininskega očistka z metodo Jelliffe obstajajo v literaturi različne izpeljanke, in sicer nekateri pri izračunu zagovarjajo uporabo dejanske telesne teže (21), drugi pa upoštevajo idealno telesno težo (3). Navkljub temu, da bi bilo logično pričakovati, da mišična masa oz. posledično količina proizvedenega kreatinina korelira bolje z nekim približkom idealne telesne teže (večino prekomerne telesne teže namreč zavzema maščoba in ne mišice), se je pri različnih študijah izkazalo, da boljšo oceno kreatininskega očistka pri ljudeh s prekomerno telesno težo daje dejanska telesna teža. V analizo smo zato vključili obe različici izračuna in prišli do zaključka, da prileganje našega modela bolje opišejo izračuni z dejansko telesno težo.

V prvem koraku smo med seboj primerjali tudi različne metode izračuna kreatininskega očistka. Glede na razlike v vrednostih OFV pri posameznih metodah lahko zaključimo, da pri analiziranih bolnikih metoda po Jelliffu (z upoštevanjem dejanske telesne teže) značilno bolje opiše vpliv kreatininskega očistka na očistek gentamicina kot metoda po Cockcroft-Gaultu ali metoda MDRD. Razlika med metodo po Jelliffu (z upoštevanjem dejanske telesne teže) in metodo Salazar-Corcoran oz. metodo po Jelliffu (z upoštevanjem idealne telesne teže) ni značilna. Iz teh rezultatov lahko sklepamo, da je nestabilna ledvična funkcija pomemben faktor, ki jo je potrebno upoštevati pri oceni kreatininskega očistka.

Naslednji značilni vpliv na očistek gentamicina ima telesna temperatura, in sicer ocena θ_7 (= -7,14) nakazuje na manjši očistek gentamicina ob višji telesni temperaturi. Konkretna korelacija med telesno temperaturo in očistkom gentamicina v literaturi sicer ni opisane, a sklepamo lahko, da nam povečana telesna temperatura posredno kaže na resnost obolenja,

s tem pa tudi na možnost manjšega ledvičnega očistka učinkovin. To nakazujejo tudi razni klasifikacijski sistemi, ki ocenjujejo resnost obolenja (npr. APACHE lestvica, APS lestvica), vsi pa pri svojem izračunu upoštevajo tudi telesno temperaturo bolnikov.

Značilen vpliv na očistek gentamicina ima tudi prisotnost umetne ventilacije pri bolnikih, in sicer iz ocene parametra ($\theta_9 = 0,698$) vidimo, da prisotnost le-te zmanjša očistek gentamicina. Omenjeni vpliv razlagamo s tem, da prisotnost umetne ventilacije poveča pritisk v prsnem košu in zmanjša minutni volumen srca. Posledično se zmanjša pretok krvi skozi jetra in ledvica, hitrost glomerulne filtracije in proizvodnja urina (26,27).

Z dodatkom omenjenih sočasnih spremenljivk v naš model smo razložili kar precejšen del interindividualne variabilnosti v očistku gentamicina, saj se je le-ta zmanjšala iz 61,9% na 24,7%. Največji delež je pri tem prispeval vpliv očistka kreatinina (zmanjšanje variabilnosti iz 61,9% na 27,7%).

Kar se tiče volumna porazdelitve gentamicina, smo ob razvoju modela ugotovili, da nanj statistično značilno vpliva prilagojena telesna teža bolnikov, in sicer večja teža pomeni tudi večji volumen porazdelitve. Ta vpliv je ravno tako pričakovan, saj se gentamicin porazdeljuje večinoma po ekstracelularni tekočini, ta pa je v telesu proporcionalna teži. Kar se tiče različnih načinov podajanja teže (dejanska, idealna, prilagojena telesna teža), je volumen porazdelitve najbolje opisala prilagojena telesna teža. Tudi tu se rezultat sklada z dejstvom, da je bila omenjena enačba za prilagojeno telesno težo (enačba 3.7) razvita prav za učinkovine, ki se porazdeljujejo po ekstracelularni tekočini. Večino telesne teže nad idealno namreč predstavlja maščoba oz. maščobne celice, intersticijske tekočine (po kateri se gentamicin tudi porazdeljuje) pa je v maščobi le ca. 40% normalne količine, kar enačba tudi prikazuje (3).

Prilagojena telesna teža je tudi močno zmanjšala interindividualno variabilnost volumna porazdelitve. Le-ta se je namreč zmanjšala iz 16,0% le na 3,3%, iz česar lahko sklepamo, da skoraj celotno variabilnost v volumnu porazdelitve gentamicina med posamezniki obrazloži telesna teža bolnika. V vsakem primeru je potrebno predvsem pri volumnu porazdelitve vzeti v obzir veliko standardno napako pri oceni interindividualne variabilnosti. To lahko razlagamo s precej majhnim številom bolnikov, saj se v tem primeru variabilnost zelo težko oceni in je njena natančnost zato slaba (velika standardna napaka).

Po predlogih iz raziskave Wählby in sodelavcev (15) smo preverili še, če je v našem primeru potrebno razlikovati med vplivom interindividualne in intraindividualne

variabilnosti kreatininskega očistka na očistek gentamicina. Glede na razliko v vrednosti objektivne funkcije ($\Delta OFV = -0,216$) med modelom brez ločenih vplivov in modelom z ločenimi vplivi lahko sklepamo, da je v našem primeru tako ločevanje nepotrebno, saj ne izboljša prileganja modela.

S končnim populacijskim modelom smo napovedali naslednje povprečne vrednosti farmakokinetičnih parametrov: 1,86 l/h oz. 31 ml/min za očistek gentamicina in 14,4 l za volumen porazdelitve gentamicina. Če volumen porazdelitve podamo na kg (delimo torej s povprečno telesno težo naših bolnikov (83,13 kg)), dobimo vrednost 0,173 l/kg. Če tega primerjamo z literaturnimi podatki, je tak volumen porazdelitve precej majhen, še posebej ker gre v našem primeru za kritično bolne ljudi, pri katerih je znano, da se volumen porazdelitve gentamicina običajno poveča (predvsem pri septičnih bolnikih). Vzrok za to verjetno tiči v dejstvu, da so naši bolniki večinoma pretežki, kar gre na račun odvečne maščobe, po kateri pa se gentamicin ne porazdeljuje. V kolikor bi za izračun vzeli prilagojeno telesno težo (povprečna teža 71,19 kg) ali idealno telesno težo (povprečna teža 63,23 kg), dobimo precej večje volumne porazdelitve – v prvem primeru 0,202 l/kg, v drugem 0,228 l/kg, kar je v skladu z literaturnimi podatki (0,2 – 0,25 l/kg). To nam potrjuje, da pri pretežkih ljudeh za določevanje volumna porazdelitve lipofobnih učinkovin ne smemo uporabiti dejanske telesne teže, ampak je bolje uporabiti prilagojeno telesno težo. Kar se tiče očistka gentamicina, je napovedna vrednost našega modela sicer precej nizka, a je potrebno upoštevati, da so bili bolniki kritično bolni in da je njihova ledvična funkcija temu primerna.

Po izoblikovanju končnega modela smo preverili tudi diagnostične diagrame. Ti so pokazali na to, da naš model precej dobro oceni dejanske koncentracije gentamicina pri bolnikih. To nam dobro pokaže tudi relativno ozko in enakomerno sipanje uteženih rezidualov okoli premice $y = 0$. Razvit model bi tako potencialno lahko uporabili za pomoč pri režimu odmerjanja gentamicina pri kritično bolnih. Kot lahko vidimo, predvsem pri teh bolnikih ne smemo zanemariti, da se ledvična funkcija lahko spreminja in da zato koncentracija serumskega kreatinina ni stabilna.

Zaradi relativno velikih standardnih napak pri oceni nekaterih parametrov bi bilo dobro študijo razširiti na nekoliko večje število bolnikov in s tem pridobiti na natančnosti naših ocen.

6. SKLEP

- Razvili smo populacijski farmakokinetični model, ki opisuje časovni potek plazemske koncentracije gentamicina pri kritično bolnih. Model nam daje oceno povprečnega očistka in volumna porazdelitve gentamicina v populaciji.
- Z analizo sočasnih spremenljivk smo ugotovili, da ima najznačilnejši vpliv na očistek gentamicina kreatininski očistek, izračunan z metodo Jelliffe. Ta metoda je edina, ki upošteva možnost, da je ledvična funkcija pri bolnikih lahko nestabilna. Večji kreatininski očistek povečuje tudi očistek gentamicina.
- Po analizi sočasnih spremenljivk smo ugotovili, da imata značilen vpliv na očistek gentamicina še telesna temperatura in prisotnost umetne ventilacije. Povečana telesna temperatura in prisotnost umetne ventilacije kažeta na zmanjšanje očistka gentamicina.
- Na volumen porazdelitve gentamicina statistično značilno vpliva telesna teža bolnikov, in sicer večja ko je teža bolnikov, večji je volumen porazdelitve gentamicina. Od vseh oblik podajanja telesne teže z volumnom porazdelitve gentamicina najboljše korelira prilagojena telesna teža. Le-ta upošteva, da ima prekomerna telesna teža (večinoma maščobno tkivo) manj intersticijske tekočine, po kateri se gentamicin porazdeljuje, kot osnovna (idealna) telesna teža.
- Ločitev vpliva interindividualne in intraindividualne variabilnosti kreatininskega očistka na očistek gentamicina se ni izkazala za značilno.
- Razviti populacijski farmakokinetični model je uporaben v klinični praksi za načrtovanje režima odmerjanja gentamicina pri kritično bolnih.

7. LITERATURA

1. www.medicine.mcgill.ca/cai/meded/drugdb/gentamicin/gentamicin_db.htm. Datum: 30.01.2009.
2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Gentamicin Lek. Lek farmacevtska družba d.d.. Dostopno na: <http://zdravila.net>. Datum: 30.01.2009.
3. Bauer Larry A.: Applied clinical pharmacokinetics, McGraw-Hill Professional, 2001: 50-57.
4. Levey AS, Bosch JP, Breyer Lewis J, Green T, Rogers N, Roth D, for the Modification in diet in renal disease study group: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Annals of internal medicine* 1999, Vol. 130, No. 6: 461-470.
5. Levey et al.: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate, *Annals of internal medicine* 2006, Vol. 145: 247-254.
6. Kozjek F, Manček B: Populacijska farmakokinetika. *Farmaceutski vestnik* 1998; 49:153-166.
7. Guidance for industry on Population Pharmacokinetics; availability. Food and Drug Administration, HHS, 1999;64(27):6663-4.
8. Shafer SL, Fisher D: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis with NONMEM: Basic concepts, 2005.
9. Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics I: background, concepts and models. *Ann Pharmacother.* 2004; 38:1702-16.
10. Wählby U. Methodological Studies on Covariate Model Building in Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis. *Acta Univ. Ups. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy.* 2002.
11. Carter AA, Rosenbaum SE, Dudley MN. Review of Methods in Population Pharmacokinetics. *Clin Res Regul Aff.* 1995; 12: 1-21.
12. Ette EI, Williams PJ. Population pharmacokinetics II: estimation methods. *Ann Pharmacother.* 2004; 38:1707-15.

13. Cognigen Corporation. Nonmem Users Net Archive. Dostopno na: <http://www.cognigencorp.com/nonmem/nm/99jan172006.html>. Datum: 22.02.2009.
14. Ette EI, Williams PJ, Lane JR. Population pharmacokinetics III: Design, Analysis, and Application of Population Pharmacokinetic Studies. *Ann Pharmacother.* 2004; 38: 2136-2144.
15. Wählby U, Thomson AH, Milligan PA, Karlsson MO. Models for time-varying covariates in population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2004; 58:4: 367 - 377.
16. Mechanical Ventilation: A Tutorial for Pharmacists. Dostopno na: http://www.medscape.com/viewarticle/552178_13. Datum: 08.03.2009.
17. Carter AA, Rosenbaum SE, Dudley MN. Review of Methods in Population Pharmacokinetics. *Clin Res Regul Aff.* 1995; 12: 1-21
18. Devine BJ. Gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1974;8:650-5.
19. Estimating glomerular filtration rate in the general population: the second Health Survey of Nord-Trondelag (HUNT II). *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 1525 – 1533
20. Jelliffe R. Estimation of Creatinine Clearance. *J. Clin. Pharmacol.* 2008; 48; 1242
21. Jelliffe R. Estimation of creatinine clearance in patients with unstable renal function, without a urine specimen. *Am J Nephrol.* 2002 Jul-Aug;22(4):320-4.
22. <http://psn.sourceforge.net/index.php>. Datum 11.04.2009
23. Hallan S., Asberg A., Lindberg M., Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease Formula for Estimating GFR With Special Emphasis on Calibration of the Serum Creatinine Assay. *American Journal of Kidney Diseases,* Vol 44, No 1 (July), 2004:84-93.
24. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek J: Expressing the MDRD Study Equation for Estimating GFR with IDMS Traceable (Gold Standard) Serum Creatinine Values. New England Medical Center, Boston, MA.
25. Anazi N. Once-Daily Dosing of Aminoglycosides. Dostopno na: <http://www.boomer.org/pkin/consensus/Odadcd.html>. Datum: 26.04.2009.
26. Pharmacokinetic Differences in Patients Receiving Mechanical Ventilation. Dostopno na: http://www.medscape.com/viewarticle/552178_13. Datum 26.04.2009.

27. Triginer C., Izquierdo I., Fernandez R., Torrent J., Benito S., Net A., Jane F. Changes in gentamicin pharmacokinetic profiles induced by mechanical ventilation. *Eur J Clin Pharmacol* (1991) 40:297-302

8. Pregled parametrov, uporabljenih pri analizi

| ID | D ⁿ | AGE [leta] | datum | SEX | WT [kg] | IBW [kg] | WT X [kg] | HT [cm] | Sc _r [μmol/l] | HCT [%] | C _{Na} [mmol/l] | C _{ab} [g/l] | AP II | TT [°C] | UV | PPEP/CPAP | VA | MAP [mm Hg] | CrCG [ml/min] | CrSC [ml/min] | MDRD [ml/min] | CrJ1 [ml/min] | CrJ2 [ml/min] |
|----|----------------|------------|----------|-----|---------|----------|-----------|---------|--------------------------|---------|--------------------------|-----------------------|-------|---------|----|-----------|----|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 1 | D1 | 55 | 14.10.99 | ž | 90 | 54,7 | 68,82 | 163 | 148 | 28 | 156 | 30 | 21 | 38,8 | DA | DA | NE | 84 | 53,76 | 37,79 | 37,30 | 71,26 | 43,92 |
| | D2 | 55 | 16.10.99 | ž | 90 | 54,7 | 68,82 | 163 | 133 | 28 | 153 | 28 | 17 | 38,4 | DA | DA | NE | 113 | 59,82 | 42,05 | 42,19 | 75,30 | 46,36 |
| | D3 | 55 | 18.10.99 | ž | 90 | 54,7 | 68,82 | 163 | 120 | 33 | 155 | 27 | 16 | 38,3 | DA | DA | NE | 101 | 66,30 | 46,60 | 47,51 | 80,79 | 49,59 |
| | D4 | 55 | 19.10.99 | ž | 90 | 54,7 | 68,82 | 163 | 120 | 31 | 151 | 26 | 14 | 38,3 | DA | DA | NE | 134 | 66,30 | 46,60 | 47,51 | 84,27 | 51,42 |
| | D5 | 55 | 21.10.99 | ž | 90 | 54,7 | 68,82 | 163 | 108 | 30 | 152 | 26 | 12 | 38 | NE | DA | NE | 91 | 73,67 | 51,78 | 53,65 | 88,21 | 54,28 |
| 2 | D1 | 68 | 16.08.00 | m | 72 | 65 | 67,8 | 170 | 76 | 35 | 143 | 31 | 13 | 36,9 | NE | NE | NE | 77 | 83,90 | 83,90 | 94,89 | 107,73 | 97,58 |
| | D2 | 68 | 17.08.00 | m | 72 | 65 | 67,8 | 170 | 65 | 33 | 139 | 31 | 14 | 37,6 | NE | NE | NE | 72 | 98,10 | 98,10 | 113,66 | 106,00 | 95,73 |
| | D3 | 68 | 18.08.00 | m | 72 | 65 | 67,8 | 170 | 73 | 33 | 139 | 31 | 14 | 37,5 | NE | NE | NE | 71 | 87,35 | 87,35 | 99,41 | 104,26 | 93,88 |
| 3 | D1 | 52 | 29.05.00 | m | 100 | 74 | 84,4 | 180 | 198 | 33 | 153 | 20 | 18 | 39,1 | DA | DA | NE | 84 | 54,67 | 37,42 | 40,25 | 57,78 | 41,58 |
| | D2 | 52 | 31.05.00 | m | 100 | 74 | 84,4 | 180 | 255 | 32 | 156 | 21 | 14 | 39,2 | DA | DA | NE | 86 | 42,45 | 29,05 | 30,06 | 49,44 | 35,34 |
| | D3 | 52 | 02.06.00 | m | 100 | 74 | 84,4 | 180 | 339 | 32 | 154 | 21 | 12 | 39,1 | DA | DA | DA | 60 | 31,93 | 21,85 | 21,64 | 41,09 | 29,09 |
| 4 | D1 | 68 | 12.06.00 | m | 82 | 65 | 71,8 | 170 | 112 | 27 | 137 | 25 | 15 | 38,8 | DA | NE | DA | 76 | 64,84 | 64,84 | 64,74 | 97,74 | 79,01 |
| | D2 | 68 | 13.06.00 | m | 82 | 65 | 71,8 | 170 | 84 | 30 | 132 | 25 | 18 | 38,7 | NE | NE | NE | 85 | 86,45 | 86,45 | 90,22 | 97,74 | 79,01 |
| | D1 | 68 | 16.08.00 | m | 81 | 74 | 76,8 | 180 | 65 | 35 | 139 | 21 | 18 | 37,7 | NE | NE | NE | 112 | 110,36 | 110,36 | 124,05 | 145,52 | 133,09 |
| 5 | D2 | 68 | 17.08.00 | m | 81 | 74 | 76,8 | 180 | 61 | 35 | 135 | 19 | 16 | 38,6 | NE | NE | NE | 99 | 117,60 | 117,60 | 133,48 | 148,81 | 136,06 |
| | D3 | 68 | 18.08.00 | m | 81 | 74 | 76,8 | 180 | 59 | 34 | 136 | 19 | 16 | 38,1 | NE | NE | NE | 95 | 121,58 | 121,58 | 138,72 | 152,09 | 139,02 |
| | D1 | 43 | 31.08.00 | ž | 76 | 61 | 67 | 170 | 66 | 30 | 139 | 23 | 11 | 38,3 | DA | DA | NE | 84 | 116,16 | 116,16 | 93,43 | 135,99 | 109,09 |
| 6 | D2 | 43 | 01.09.00 | ž | 76 | 61 | 67 | 170 | 67 | 30 | 138 | 23 | 8 | 37,7 | DA | DA | NE | 86 | 114,43 | 114,43 | 91,83 | 129,83 | 103,89 |
| | D3 | 43 | 02.09.00 | ž | 76 | 61 | 67 | 170 | 76 | 28 | 138 | 25 | 3 | 37,5 | DA | DA | NE | 87 | 100,88 | 100,88 | 79,39 | 121,27 | 97,05 |
| | D4 | 43 | 03.09.00 | ž | 76 | 61 | 67 | 170 | 76 | 28 | 138 | 24 | 3 | 37,5 | DA | DA | NE | 87 | 100,88 | 100,88 | 79,39 | 121,74 | 97,87 |
| | D5 | 43 | 04.09.00 | ž | 76 | 61 | 67 | 170 | 71 | 27 | 138 | 25 | 3 | 37,3 | DA | DA | NE | 97 | 107,98 | 107,98 | 85,88 | 128,61 | 103,52 |
| | D6 | 43 | 05.09.00 | ž | 76 | 61 | 67 | 170 | 67 | 28 | 137 | 25 | 3 | 36,7 | DA | DA | NE | 93 | 114,43 | 114,43 | 91,83 | 132,62 | 106,71 |
| | D1 | 52 | 17.10.00 | m | 100 | 71,3 | 82,78 | 177 | 189 | 39 | 142 | 23 | 19 | 39,5 | NE | NE | NE | 97 | 57,27 | 38,92 | 42,11 | 110,91 | 83,89 |
| 7 | D2 | 52 | 18.10.00 | m | 100 | 71,3 | 82,78 | 177 | 117 | 33 | 149 | 21 | 16 | 38,8 | NE | NE | NE | 89 | 92,51 | 62,87 | 73,24 | 110,91 | 83,89 |
| | D1 | 55 | 28.11.00 | m | 70 | 74 | 72,4 | 180 | 110 | 36 | 134 | 23 | 21 | 37,5 | DA | DA | DA | 66 | 66,53 | 66,53 | 65,60 | 57,42 | 61,07 |
| 8 | D2 | 55 | 29.11.00 | m | 70 | 74 | 72,4 | 180 | 150 | 32 | 140 | 19 | 20 | 36,7 | DA | DA | DA | 68 | 48,79 | 48,79 | 45,87 | 48,40 | 51,54 |
| | D3 | 55 | 01.12.00 | m | 70 | 74 | 72,4 | 180 | 285 | 31 | 148 | 17 | 23 | 38,9 | DA | DA | DA | 66 | 25,68 | 25,68 | 21,87 | 30,37 | 32,48 |
| | D1 | 57 | 14.12.00 | ž | 70 | 61 | 64,6 | 170 | 73 | 34 | 142 | 22 | 11 | 38,9 | NE | NE | NE | 91 | 82,77 | 82,77 | 75,38 | 106,59 | 93,35 |
| 9 | D2 | 57 | 15.12.00 | ž | 70 | 61 | 64,6 | 170 | 61 | 33 | 141 | 22 | 9 | 38,4 | NE | NE | NE | 90 | 99,06 | 99,06 | 92,74 | 106,28 | 92,72 |
| | D3 | 57 | 16.12.00 | ž | 70 | 61 | 64,6 | 170 | 67 | 29 | 139 | 22 | 9 | 38,2 | NE | NE | NE | 112 | 90,19 | 90,19 | 83,23 | 103,37 | 89,92 |
| | D4 | 57 | 17.12.00 | ž | 70 | 61 | 64,6 | 170 | 69 | 29 | 136 | 22 | 9 | 37,6 | NE | NE | NE | 94 | 87,57 | 87,57 | 80,45 | 100,77 | 87,74 |

| ID | D ^a | AGE [leta] | datum | SX | WT [kg] | IBW [kg] | WTX [kg] | HT [cm] | Sc _r [μmol/l] | HCT [%] | C _{Na} [mmol/l] | C _{ab} [g/l] | AP II | TT [°C] | UV | PPEP/CPAP | VA | MAP [mmHg] | CrCG [ml/min] | CrSC [ml/min] | MDRD [ml/min] | CrJ1 [ml/min] | CrJ2 [ml/min] |
|----|----------------|------------|----------|----|---------|----------|----------|---------|--------------------------|---------|--------------------------|-----------------------|-------|---------|----|-----------|----|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 10 | D1 | 75 | 06.08.01 | ž | 70 | 47,5 | 56,5 | 155 | 118 | 32 | 152 | 16 | 19 | 38,8 | DA | DA | NE | 77 | 40,10 | 35,25 | 39,11 | 39,58 | 26,30 |
| | D2 | 75 | 07.08.01 | ž | 70 | 47,5 | 56,5 | 155 | 129 | 33 | 147 | 15 | 23 | 39,1 | DA | NE | DA | 77 | 36,68 | 32,35 | 35,29 | 39,58 | 26,30 |
| 11 | D1 | 50 | 03.02.01 | m | 98 | 70,4 | 81,44 | 176 | 135 | 44 | 136 | 32 | 10 | 37,0 | NE | NE | NE | 78 | 80,36 | 80,36 | 61,79 | 155,63 | 117,11 |
| | D2 | 50 | 04.02.01 | m | 98 | 70,4 | 81,44 | 176 | 77 | 41 | 141 | 32 | 5 | 37,0 | NE | NE | NE | 81 | 140,89 | 140,89 | 118,11 | 136,79 | 98,27 |
| | D3 | 50 | 05.02.01 | m | 98 | 70,4 | 81,44 | 176 | 135 | 44 | 136 | 32 | 10 | 37,0 | NE | NE | NE | 79 | 80,36 | 80,36 | 61,79 | 117,94 | 79,42 |
| 12 | D1 | 68 | 09.05.01 | ž | 74 | 59,2 | 65,12 | 168 | 38 | 34 | 138 | 30 | 9 | 38,5 | NE | NE | DA | 86 | 145,82 | 145,82 | 157,91 | 173,00 | 138,4 |
| 13 | D1 | 57 | 10.05.01 | ž | 80 | 55,6 | 65,36 | 164 | 34 | 28 | 137 | 24 | 13 | 37,2 | DA | DA | NE | 91 | 203,11 | 150,17 | 191,17 | 229,84 | 158,90 |
| | D2 | 57 | 11.05.01 | ž | 80 | 55,6 | 65,36 | 164 | 38 | 27 | 142 | 25 | 13 | 37 | DA | NE | NE | 99 | 181,73 | 134,36 | 168,14 | 225,0 | 155,96 |
| | D3 | 57 | 12.05.01 | ž | 80 | 55,6 | 65,36 | 164 | 38 | 27 | 142 | 24 | 9 | 36,6 | DA | NE | NE | 80 | 181,73 | 134,36 | 168,14 | 214,99 | 149,13 |
| | D4 | 57 | 13.05.01 | ž | 80 | 55,6 | 65,36 | 164 | 41 | 32 | 141 | 24 | 7 | 36,2 | DA | NE | NE | 88 | 168,43 | 124,53 | 154,02 | 209,81 | 145,25 |
| 14 | D1 | 74 | 14.02.01 | ž | 120 | 56,5 | 81,9 | 165 | 233 | 25 | 138 | 18 | 23 | 37,5 | DA | DA | NE | 77 | 35,35 | 23,00 | 24,16 | 56,83 | 28,58 |
| | D2 | 74 | 16.02.01 | ž | 120 | 56,5 | 81,9 | 165 | 200 | 25 | 139 | 20 | 21 | 37,5 | DA | DA | NE | 91 | 41,18 | 26,79 | 28,82 | 56,83 | 28,58 |
| 15 | D1 | 85 | 09.01.01 | ž | 64 | 59,2 | 61,12 | 168 | 234 | 33 | 149 | 24 | 33 | 36,6 | DA | DA | DA | 73 | 15,64 | 15,64 | 17,23 | 16,22 | 15,01 |

D^a – odmerek gentamicina

9. Režimi odmerjanja gentamicina in izmerjene serumske koncentracije gentamicina za posamezne bolnike

| ID ^a | DAT1 ^b | TIME [h] ^c | dan merjenja | DV = C ₂₀ [mg/l] ^d | EVID [0=meritev; 1=odmerjanje] ^e | AMT [mg] ^f | RATE [mg/h] ^g | FLG [0=ne, 1=da] ^h | | |
|-----------------|-------------------|-----------------------|--------------|--|---|-----------------------|--------------------------|-------------------------------|---|---|
| 1 | 14.10.99 | 14:00 | 1 | . | 1 | 450 | 450 | 0 | | |
| | | 15:00 | | 9,39 | 0 | | | 0 | | |
| | 15.10.99 | 08:00 | 2 | 2,79 | 0 | | | 0 | | |
| | | 16.10.99 | | 14:00 | 1,16 | 0 | | 0 | | |
| | | 14:00 | 3 | . | 1 | 280 | 280 | 0 | | |
| | | 15:00 | | 24,2 | 0 | | | 0 | | |
| | | 17.10.99 | | 08:00 | 4 | | | 6,32 | 0 | |
| | 18.10.99 | 08:00 | 5 | 1,19 | 0 | | | 0 | | |
| | | 14:00 | | 1,78 | 0 | | 0 | | | |
| | | 14:00 | | . | 1 | 450 | 450 | 0 | | |
| | | 15:00 | | 37 | 0 | | | 0 | | |
| | | 19.10.99 | | 08:00 | 6 | | | 5,99 | 0 | |
| | | 14:00 | | 4,18 | 0 | | | 0 | | |
| | | 14:00 | | . | 1 | 450 | 450 | 0 | | |
| | | 15:00 | | 93,5 | 0 | | | 0 | | |
| | 20.10.99 | 08:00 | 7 | 11,8 | 0 | | | | 0 | |
| | 21.10.99 | 08:00 | 8 | 3,08 | 0 | | | 0 | | |
| | | 14:00 | | 1,96 | 0 | | 0 | | | |
| | 14:00 | | . | 1 | 450 | 450 | 0 | | | |
| | 15:00 | | 35 | 0 | | | 0 | | | |
| | 22.10.99 | | 08:00 | 9 | | | 4,2 | 0 | | 0 |
| | 14:00 | | 3,04 | 0 | | | | 0 | | |
| 2 | 16.08.00 | 14:00 | 1 | . | 1 | 1 | 0 | 1 | | |
| | | 14:00 | | 2,98 | 0 | | | 0 | | |
| | | 14:00 | | . | 1 | 350 | 350 | 0 | | |
| | | 15:00 | | 17,5 | 0 | | | 0 | | |
| | | 17.08.00 | | 08:00 | 2 | | | 4,32 | 0 | |
| | | 14:00 | | 2,44 | 0 | | | 0 | | |
| | | 14:00 | | . | 1 | 280 | 280 | 0 | | |
| | | 15:00 | | 17,3 | 0 | | | 0 | | |
| | | 18.08.00 | | 08:00 | 3 | | | 4,3 | 0 | |
| | 14:00 | 3,04 | 0 | | 0 | | | | | |
| | | 14:00 | | . | 1 | 280 | 280 | 0 | | |
| | | 15:00 | | 18,6 | 0 | | | 0 | | |
| 19.08.00 | | 08:00 | | 4 | 4,5 | | | 0 | | 0 |
| 3 | 29.05.00 | 14:00 | 1 | . | 1 | 500 | 500 | 0 | | |
| | | 15:00 | | 20,3 | 0 | | | 0 | | |
| | 30.05.00 | 08:00 | 2 | 9,64 | 0 | | | 0 | | |
| | | 31.05.00 | | 14:00 | 3 | 2,86 | 0 | | 0 | |
| | | 14:00 | | . | 1 | 400 | 400 | 0 | | |
| | | 15:00 | | 13,5 | 0 | | | 0 | | |
| | | 01.06.00 | | 08:00 | 4 | | | 8,09 | 0 | |
| | 02.06.00 | 08:00 | 5 | 4,25 | 0 | | | 0 | | |
| | | 14:00 | | 5,41 | 0 | | 0 | | | |
| | | 14:00 | | . | 1 | 200 | 200 | 0 | | |
| | | 15:00 | | 17,4 | 0 | | | 0 | | |
| | | 03.06.00 | | 08:00 | 6 | | | 10,9 | 0 | |
| 4 | 12.06.00 | 14:00 | 1 | . | 1 | 1 | 0 | 1 | | |
| | | 14:00 | | 3,09 | 0 | | | 0 | | |
| | | 14:00 | | . | 1 | 320 | 320 | 0 | | |
| | | 15:00 | | 16,0 | 0 | | | 0 | | |
| | | 13.06.00 | | 08:00 | 2 | | | 4,54 | 0 | |
| | | 14:00 | | 3,09 | 0 | | | 0 | | |
| | | 14:00 | | . | 1 | 320 | 320 | 0 | | |
| | | 15:00 | | 29,8 | 0 | | | 0 | | |
| | | 14.06.00 | | 08:00 | 3 | | | 5,54 | 0 | |
| | 14:00 | 4,2 | 0 | | 0 | | | | | |
| | 5 | 16.08.00 | 14:00 | 1 | . | 1 | 1 | 0 | 1 | |
| | | | 14:00 | | 1,12 | 0 | | | 0 | |
| | | 14:00 | | . | 1 | 400 | 400 | 0 | | |
| | | 15:00 | | 18,9 | 0 | | | 0 | | |
| | | 17.08.00 | | 08:00 | 2 | | | 1,62 | 0 | |
| | | 14:00 | | 1,24 | 0 | | | 0 | | |
| | | 14:00 | | . | 1 | 400 | 400 | 0 | | |
| | | 15:00 | | 19,9 | 0 | | | 0 | | |
| 18.08.00 | | 08:00 | 3 | 2,12 | 0 | | | | 0 | |
| | | 14:00 | | 1,58 | 0 | | | 0 | | |
| | | 14:00 | | . | 1 | 400 | 400 | 0 | | |
| | | 15:00 | | 17,3 | 0 | | | 0 | | |

| ID ^a | DAT1 ^b | TIME [h] ^c | dan merjenja | DV = C _{du} [mg/l] ^d | EVID [0=meritev; 1=odmerjanje] ^e | AMT [mg] ^f | RATE [mg/h] ^g | FLG [0=ne, 1=da] ^h |
|-----------------|-------------------|-----------------------|--------------|--|---|-----------------------|--------------------------|-------------------------------|
| 5 | 19.08.00 | 08:00 | 4 | 1,94 | 0 | | | 0 |
| 6 | 31.08.00 | 14:00 | 1 | . | 1 | 380 | 380 | 0 |
| | | 15:00 | | / | 0 | | | 0 |
| | 01.09.00 | 08:00 | 2 | 1,31 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | 1,32 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 380 | 380 | 0 |
| | | 15:00 | | 19,5 | 0 | | | 0 |
| | 02.09.00 | 08:00 | 3 | 1,65 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | 1,55 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 380 | 380 | 0 |
| | | 15:00 | | 20,5 | 0 | | | 0 |
| | 03.09.00 | 08:00 | 4 | 1,55 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | 1,43 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 380 | 380 | 0 |
| | | 15:00 | | 19,3 | 0 | | | 0 |
| | 04.09.00 | 08:00 | 5 | 1,81 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | 1,1 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 380 | 380 | 0 |
| | | 15:00 | | 46,2 | 0 | | | 0 |
| | 05.09.00 | 08:00 | 6 | 2,44 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | 1,5 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 380 | 380 | 0 |
| | | 15:00 | | 8,08 | 0 | | | 0 |
| | 06.09.00 | 08:00 | 7 | 1,13 | 0 | | | 0 |
| 7 | 17.10.00 | 14:00 | 1 | . | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 14:00 | | 1,6 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 400 | 400 | 0 |
| | | 15:00 | | 18,7 | 0 | | | 0 |
| | 18.10.00 | 08:00 | 2 | 3 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | 3,86 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 200 | 200 | 0 |
| | | 15:00 | | 19,5 | 0 | | | 0 |
| | 19.10.00 | 08:00 | 3 | 5,65 | 0 | | | 0 |
| | 20.10.00 | 08:00 | 4 | 0,74 | 0 | | | 0 |
| 8 | 28.11.00 | 14:00 | 1 | . | 1 | 350 | 350 | 0 |
| | | 15:00 | | 44,5 | 0 | | | 0 |
| | 29.11.00 | 08:00 | 2 | 7,36 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | 4,9 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 210 | 210 | 0 |
| | | 15:00 | | 24,5 | 0 | | | 0 |
| | 30.11.00 | 08:00 | 3 | 4,9 | 0 | | | 0 |
| | 01.12.00 | 08:00 | 4 | 3,89 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | 3,18 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 140 | 140 | 0 |
| | | 15:00 | | 15,5 | 0 | | | 0 |
| | 02.12.00 | 08:00 | 5 | 8,65 | 0 | | | 0 |
| | 03.12.00 | 08:00 | 6 | 8,25 | 0 | | | 0 |
| 9 | 14.12.00 | 14:00 | 1 | . | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 14:00 | | 0,19 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 350 | 350 | 0 |
| | | 15:00 | | 36,5 | 0 | | | 0 |
| | 15.12.00 | 08:00 | 2 | 1,13 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | 0,72 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 350 | 350 | 0 |
| | | 15:00 | | 34 | 0 | | | 0 |
| | 16.12.00 | 08:00 | 3 | 0 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | 0,38 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 350 | 350 | 0 |
| | | 15:00 | | 29,2 | 0 | | | 0 |
| | 17.12.00 | 08:00 | 4 | 0,57 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | 0 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 350 | 350 | 0 |
| | | 15:00 | | 19,2 | 0 | | | 0 |
| 10 | 06.08.01 | 14:00 | 1 | . | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 14:00 | | 1,06 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 350 | 350 | 0 |
| | | 15:00 | | 28,6 | 0 | | | 0 |
| | 07.08.01 | 08:00 | 2 | 10,4 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | 7,62 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 140 | 140 | 0 |
| | | 15:00 | | 19,8 | 0 | | | 0 |
| | 08.08.01 | 08:00 | 3 | 6,85 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | 4,88 | 0 | | | 0 |
| 11 | 03.02.01 | 14:00 | 1 | . | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 14:00 | | 0,2 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 500 | 500 | 0 |

| ID ^a | DAT ^b | TIME [h] ^c | dan merjenja | DV = C _{su} [mg/l] ^d | EVID [0=meritev; 1=odmerjanje] ^e | AMT [mg] ^f | RATE [mg/h] ^g | FLG [0=ne, 1=da] ^h |
|-----------------|------------------|-----------------------|--------------|--|---|-----------------------|--------------------------|-------------------------------|
| 11 | | 15:00 | | 35,2 | 0 | | | 0 |
| | 04.02.01 | 08:00 | 2 | 0,69 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | 0,3 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 500 | 500 | 0 |
| | | 15:00 | | 35,3 | 0 | | | 0 |
| | 05.02.01 | 08:00 | 3 | 0,69 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | 1,38 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 500 | 500 | 0 |
| | | 15:00 | | 35,2 | 0 | | | 0 |
| | 06.02.01 | 08:00 | 4 | 0,64 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | 0,3 | 0 | | | 0 |
| 12 | 09.05.01 | 14:00 | 1 | . | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | | 14:00 | | 0,79 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 380 | 380 | 0 |
| | | 15:00 | | 34,4 | 0 | | | 0 |
| | 10.05.01 | 08:00 | 2 | 2,07 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | 0,85 | 0 | | | 0 |
| 13 | 10.05.01 | 14:00 | 1 | . | 1 | 400 | 400 | 0 |
| | | 15:00 | | 53,1 | 0 | | | 0 |
| | 11.05.01 | 08:00 | 2 | 4,27 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | 1,66 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 240 | 240 | 0 |
| | | 15:00 | | 14,66 | 0 | | | 0 |
| | 12.05.01 | 08:00 | 3 | 1,29 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | 0,54 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 240 | 240 | 0 |
| | | 15:00 | | 22,5 | 0 | | | 0 |
| | 13.05.01 | 08:00 | 4 | / | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | 0,5 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 240 | 240 | 0 |
| | | 15:00 | | 17,9 | 0 | | | 0 |
| | 14.05.01 | 08:00 | 5 | 1,06 | 0 | | | 0 |
| 14 | 14.02.01 | 14:00 | 1 | . | 1 | 600 | 600 | 0 |
| | | 15:00 | | 31,6 | 0 | | | 0 |
| | 15.02.01 | 08:00 | 2 | 12,9 | 0 | | | 0 |
| | 16.02.01 | 08:00 | 3 | 5,14 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | 3,65 | 0 | | | 0 |
| | | 14:00 | | . | 1 | 300 | 300 | 0 |
| | | 15:00 | | 14,2 | 0 | | | 0 |
| | 17.02.01 | 08:00 | 4 | 7,27 | 0 | | | 0 |
| | 19.02.01 | 08:00 | 6 | 0 | 0 | | | 0 |
| 15 | 09.01.01 | 14:00 | 1 | . | 1 | 320 | 320 | 0 |
| | | 15:00 | | 30,1 | 0 | | | 0 |
| | 10.01.01 | 08:00 | 2 | 19,9 | 0 | | | 0 |

/- ni podatka o meritvi

^a – zaporedni bolnik^b – datum^c – čas^d – odvisna spremenljivka, v našem primeru koncentracija gentamicina v serumu^e – identifikacija dogodka (meritev oz. odmerjanje)^f – velikost odmerka gentamicina^g – hitrost dajanja infuzije^h – prejemanje gentamicina pred prihodom na kliniko

10. Zapis končnega populacijskega modela farmakokinetike gentamicina

| Zapis modela | Razlaga zapisa |
|---|---|
| <pre> \$PROBLEM Gentamicin - Beovic ;DATE 7-11-08 Tamara ;UNITS: Time=hour, Concentration=mg/L ;Clearance=L/hr, Volume = L \$DATA C:\Gentamicin\Data\Genta.dat IGNORE=# \$INPUT ID DAT1=DROP TIME DV EVID MDV AMT RATE FLG SX AGE WT HT=DROP SCR HCT=DROP NA=DROP ALB=DROP AP=DROP TT UV PEEP=DROP VA=DROP MAP=DROP CVP=DROP TB=DROP CRCG=DROP CRJ MDRD=DROP IBW WTX BSA=DROP WTIB=DROP CRSC=DROP CRJ2=DROP ;RATE specifies the infusion rate (mg/h) \$SUBROUTINE ADVAN1 TRANS2 ;A one compartment model from PREDPP library \$PK TVCL = THETA(1) CL=TVCL*(CRJ/110)**THETA(6)*(TT/38)**THETA(8)*THETA(9)**UV*EXP(ET A(1)) ;Clearance in L/hr TVV = THETA(2) V = TVV*(WTX/71)**THETA(7)*EXP(ETA(2)) ;Volume of distribution in L TVF1=THETA(3) IF(FLG.EQ.1)THEN F1=TVF1*EXP(ETA(3)) ELSE F1=1 ENDIF S1 = V \$ERROR IPRED = F WP = THETA(4)*IPRED WA = THETA(5) W = SQRT(WA**2+WP**2) IRES = IPRED-DV IWRES = IRES/W Y = IPRED+W*EPS(1) \$THETA 1.3 ;TVCL 15 ;POPV 15.6 ;F1 0.4; WP 0.43; WA 1.2;CRJ/CL 1.5;WTX/V 0.1;TT/CL 0.8;UV/CL \$OMEGA 0.38 ; interindividualna variabilnost za CL 0.00025 ; interindividualna variabilnost za Vd 0.42; interindividualna variabilnost za F1 \$SIGMA 1 FIX \$ESTIMATION SIGDIGITS=3 MAXEVALS=9999 REPEAT METHOD=1 INTERACTION POSTHOC PRINT=5 NOABORT \$COVARIANCE \$TABLE ID TIME EVID MDV FLG IPRED IWRES PRED ONEHEADER NOPRINT FILE = sdtab1 \$TABLE ID TIME EVID MDV FLG CL V F1 ETA(1) ETA(2) ETA(3) ONEHEADER NOPRINT FILE = patab1 \$TABLE ID TIME EVID MDV FLG AGE WT SCR CLCR ONEHEADER NOPRINT FILE = cotab1 \$TABLE ID TIME EVID MDV FLG SX ONEHEADER NOPRINT FILE = catab1 </pre> | <p>\$PROBLEM → opis problema</p> <p>\$DATA → ime in opis poti do datoteke s podatki za analizo</p> <p>\$INPUT → seznam podatkov za NONMEM analizo; morajo se ujemati s podatki v datoteki za analizo</p> <p>\$SUBROUTINE → določa, kateri model iz zbirke PREDPP se uporabi za prileganje podatkom</p> <p>\$PK → farmakokinetični blok, ki dodeli povprečne vrednosti parametrov s fiksnim učinkom (CL, Vd) – THETA je povprečna vrednost parametra v populaciji → zapis enačb za očistek in volumen porazdelitve s sočasnimi spremenljivkami → določitev modela za naključne učinke (v našem primeru eksponentni model) – ETA je parameter interindividualne variabilnosti → F1 – faktor, ki smo ga uporabili za razlago prisotnosti gentamicina v krvi še pred zdravljenjem na kliniki</p> <p>\$ERROR → v tem delu določimo model intraindividualne (rezidualne) variabilnosti (v našem primeru proporcionalna (WP) in aditivna (WA) napaka)</p> <p>\$THETA → v tem delu določimo začetne ocene parametrov strukturnega modela</p> <p>\$OMEGA → v tem delu določimo začetne ocene variance interindividualne variabilnosti (v našem primeru za očistek, volumen porazdelitve in F1)</p> <p>\$SIGMA → v tem delu se določi začetne ocene variance intraindividualne (rezidualne) variabilnosti; pri nas že WP in WA zgoraj povesta, koliko je porazdelitev široka, tu le povemo, da vzorčimo napake iz standardizirane normalne porazdelitve</p> <p>\$ESTIMATION → določi pogoje za oceno parametrov</p> <p>\$COVARIANCE → s tem delom povemo, da želimo izračun standardne napake naših ocen</p> <p>\$TABLE → povemo, katere preglednice želimo, da nam program naredi po zaključku</p> |