

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

**NIVES VOBORNIK**

**DIPLOMSKA NALOGA**

Univerzitetni študij farmacije

LJUBLJANA, 2010

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

NIVES VOBORNIK

**OPTIMIZACIJA NAČRTA KLINIČNE PEDIATRIČNE  
RAZISKAVE FENTANILA S POPULACIJSKIM  
FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNIM  
MODELIRANJEM IN SIMULACIJO**

**OPTIMIZATION OF THE DESIGN OF PEDIATRIC  
CLINICAL TRIAL WITH FENTANYL USING  
POPULATION PHARMACOKINETIC-  
PHARMACODYNAMIC MODELING AND SIMULATION**

DIPLOMSKA NALOGA

LJUBLJANA, 2010

Diplomsko delo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani pod mentorstvom doc. dr. Iztok Grabnarja, mag. farm.

#### ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorju doc. dr. Iztok Grabnarju, mag. farm. za pomoč, vse napotke in strokovne nasvete pri izdelavi in pisanju diplomske naloge. Hvala Vam za dobro voljo in ker ste vedno bili pripravljeni pomagati.

Najlepša hvala tudi moji mami, bratu in uji, ter mojim prijateljem za podporo in zaupanje v času mojega študija.

Posebna hvala pa Davorju na neskončni potrpežljivosti in razumevanju.

#### IZJAVA

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja doc. dr. Iztoka Grabnarja, mag. farm.

Nives Vobornik

Predsednik diplomske komisije:izr. prof. dr. Janja Marc, mag. farm., spec. med. biokem.

Član diplomske komisije: doc. dr. Janez Ilaš, mag. farm.

## VSEBINA

VSEBINA.....	1
POVZETEK .....	3
ABSTRACT .....	4
ABECEDNI SEZNAM OKRAJŠAV .....	5
1. UVOD.....	7
1.1. FARMAKOKINETIKA IN FARMAKODINAMIKA FENTANILA.....	8
1.1.1. Stranski in neželeni učinki fentanila.....	9
1.2. FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNI MODELI.....	11
1.2.1. Razvoj FK- FD modela .....	11
1.2.2. Farmakokinetični modeli.....	12
1.2.3. Farmakodinamični modeli, ki temeljijo na stacionarnem stanju.....	12
1.2.3.1. Model stalnega učinka.....	13
1.2.3.2. Linearni model.....	14
1.2.3.3. Log-linearni model .....	14
1.2.3.4. Emax-model.....	15
1.2.3.5. Sigmoidni Emax-model.....	17
1.2.4. Farmakodinamični modeli v nestacionarnem stanju .....	18
1.2.5. Vrste FK- FD modelov .....	18
1.2.5.1. Model neposredne in posredne povezave.....	18
1.2.5.2. Model neposrednega in posrednega odgovora .....	20
1.2.5.3. Model mehke in trne povezave FK-FD modela .....	21
1.2.5.4. Časovno odvisni in časovno neodvisni modeli.....	22
1.3. BIS.....	23
1.4. TOLERANCA.....	25
1.4.1. Farmakokinetični mediatorji opioidne tolerance.....	27
1.4.1.1. Metabolični in distribucijski mediatorji tolerance.....	27
1.4.2. Farmakodinamski mediatorji opioidne tolerance .....	29
1.4.2.1. Spremembe, ki potekajo preko $\mu$ -opioidnih receptorjev .....	30
1.4.2.2. Polimorfizmi $\mu$ -opioidnih receptorjev .....	31
1.4.2.3. Opioidni receptorji $\delta$ in $\kappa$ .....	32
1.4.2.4. Navzkrižna toleranca .....	32
1.4.2.5. Prispevek NMDA-receptorjev k razvoju opioidne tolerance .....	32
1.4.3. FK-FD modeli za opis opioidne tolerance.....	33
1.4.3.1. Princip „Black-box“ .....	33
1.4.3.2. Mehanistični pristop .....	35
2. NAMEN DELA .....	37
3. METODE .....	39
3.1. SIMULACIJA FK IN FD PROFILOV .....	41
3.1.1. Simulacija z uporabo FK modela .....	41
3.1.2. Simulacija z uporabo FK - FD modela.....	44
3.2. MODEL TOLERANCE .....	47
3.3. OPTIMIZACIJA ČASOV VZORČENJA.....	51
3.4. ANALIZA FK IN FD PROFILOV .....	51
3.5. VREDNOTENJE MODELOV .....	53
3.5.1. Porazdelitev vrednosti $\eta$ .....	53
3.5.2. Točnost .....	54
3.5.3. Ožnje variabilnosti.....	54

3.5.4. Natančnost individualnih ocen parametrov .....	54
4. REZULTATI .....	56
4.1. REZULTATI SIMULACIJE S FK IN FK-FD MODELOM .....	57
4.2. IDENTIFIKACIJA PARAMETROV MODELA TOLERANCE.....	59
4.3. OPTIMIZACIJA ČASOV VZORČENJA.....	62
4.3.1. FK analiza.....	62
4.3.2. FK- FD analiza .....	64
4.4. NONMEM-ANALIZA .....	65
4.4.1. FK model .....	65
4.4.2. FK- FD model.....	75
5. RAZPRAVA.....	82
6. SKLEP .....	86
7. LITERATURA .....	87
8. DODATEK.....	96

## POVZETEK

Fentanil je močan sintetični opioidni agonist, ki ga uvrščamo med fenilpiperidine in je 50-100 krat močnejši od morfina. Uporablja se pri odraslih in otrocih zlasti za zdravljenje akutne postoperativne bolečine, za zdravljenje zmerne do hude kronične bolečine, ter za sedacijo pacientov. Bistvene razlike v anatomiji in fiziologiji odraslih in otrok lahko vodijo do pomembne razlike v varnosti in učinkovitosti zdravljenja s fentanilom. Za opioidne analgetike je značilen pojav tolerance in fizične odvisnosti, ki v primeru fentanila še vedno ni podrobno raziskan.

Cilj diplomske naloge je optimizacija klinične pediatrične raziskave. Simulacijo klinične raziskave smo izvajali s pomočjo modeliranja v programskem paketu ADAPT 5. Rezultate simulacij smo nato analizirali s programskim paketom NONMEM. Proučevali smo farmakokinetične lastnosti, ter odnos med farmakokinetiko in farmakodinamiko fentanila. Preverjali smo kako različni načrti izvedbe raziskave vplivajo na točnost in natančnost ocene farmakokinetičnih in farmakodinamičnih parametrov.

Proučevanju tolerance smo zaradi pomanjkljivih podatkov pristopili nekoliko drugače. Na podlagi raziskav Quilleta in Polacka, ter Tobiasa s sodelavci smo s podprogramom ID v programskem paketu ADAPT 5 poskušali določiti vrednosti parametrov modela tolerance za fentanil.

Rezultate analize farmakokinetičnih parametrov smo ovrednotili tako, da smo ocenjevali točnost in natančnost ocene FK parametrov pri populacijah z različnimi vrednostmi inter- in intraindividualne variabilnosti, ter pri različnih načinih vzorčenja (s tremi, štirimi in petimi odvzemi krvi na posameznega dojenčka). Rezultate analize farmakodinamičnih parametrov smo ovrednotili z določanjem točnosti in natančnosti ocene farmakodinamičnih parametrov za populacijo z 20% interindividualno in 10% intraindividualno variabilnostjo, pri naraščajočih hitrostih infuzije (30-300  $\mu\text{g/h}$ ).

Identificirali smo vrednosti parametrov za toleranco, ter smo razvili model za proučevanje tolerance.

Ugotovili smo, da so naši modeli uporabni za simulacijo kliničnega preizkušanja fentanila. Ocena FK parametrov je bila zadovoljiva, medtem ko je ocena FD parametrov težavnejša. Razviti model za proučevanje tolerance je uporaben pri različnih režimih odmerjanja fentanila.

## ABSTRACT

Fentanyl is strong acting opioid agonist with phenylpiperidine structure and clinical potency of 50 to 100 times that of morphine. It is a drug of choice for treating acute postoperative pain in children and adults, for treating moderate to severe chronic pain and for sedation of patients. Substantial differences in anatomy and physiology in adults and children can lead to significant differences in safety and efficacy of fentanyl. Opioid analgesics cause tolerance and physical dependence, which in the case of fentanyl are still not explored in detail.

Our goal is optimization of the design of a pediatric clinical trial with fentanyl. Optimization has been carried out using modeling using software package ADAPT 5. Simulated clinical trials were then analyzed by software package NONMEM. We were studying pharmacokinetics and relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics of fentanyl. We aimed to explore how different study designs affect accuracy and precision of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameter estimates.

Tolerance to fentanyl was modeled based on the results of Quillet and Polack and Tobias et al. We used subprogramme ID in software package ADAPT 5 to determine the values of model parameters for fentanyl tolerance.

Results of analysis were evaluated by determining accuracy and precision of estimated pharmacokinetic parameters in populations with various inter- and intraindividual variability and for various blood sampling schemes (with three, four and five blood draws in each infant). Results of analysis by pharmacokinetic-pharmacodynamic model were evaluated by determining accuracy and precision of estimated pharmacodynamic parameters within population with 20% interindividual and 10% intraindividual variability, at increasing rate of infusion (30-300  $\mu\text{g}/\text{h}$ ).

We identified parameters of the fentanyl tolerance model.

We can conclude that the developed models are useful for simulations of clinical trials with fentanyl. Estimation of pharmacokinetic parameters was satisfactory, while estimation of pharmacodynamic parameters was more problematic. Developed model for tolerance can be used for studying tolerance to fentanyl with various dosing regimens.

## ABECEDNI SEZNAM OKRAJŠAV

BIS	bispektralni indeks
C	koncentracija učinkovine
$C_e$	koncentracijo aktivne oblike učinkovine na mestu delovanja
$C_i$	koncentracija hipotetičnega parcialnega agonista
$C_{\text{threshold}}$	koncentracijski prag
$C_{50}$	koncentracija učinkovine pri kateri je učinek enak 50% maksimalnega učinka
CL	očistek
E	učinek
EEG	elektroencefalogram
$E_{\text{fixed}}$	stalni učinek, ki ga lahko dosežemo
$E_{\text{max}}$	maksimalni učinek
$E_0$	bazni učinek v odsotnosti učinkovine
FD	farmakodinamika
FK	farmakokinetika
$I_{\text{max}}$	maksimalni učinek parcialnega agonista
$k_{\text{cp}}$	hitrostna konstanta porazdeljevanja iz centralnega v periferni prostor
$k_{\text{pc}}$	hitrostna konstanta porazdeljevanja iz periferne v centralni prostor
$K_d$	konstanta ravnotežja
$k_{\text{el}}$	hitrostna konstanta eliminacije
$k_{\text{in}}$	hitrostna konstanta ko učinkovina stimulira nastajanje farmakološkega odgovora
$k_{\text{out}}$	hitrostna konstanta ko učinkovina inhibira nastajanje farmakološkega odgovora
$k_t$	hitrostna konstanta prehoda parcialnega agonista v in iz prostora tolerance
P-gp	P-glikoprotein
R	farmakološki odgovor
$R_{\text{tot}}$	skupno število interakcijskih mest
Q	distribucijski očistek
$t_{1/2-\alpha}$	razpolovna doba distribucijske faze
$t_{1/2-\beta}$	razpolovna doba eliminacijske faze



---

$t_{1/2-ke0}$	razpolovna doba prehoda v prostor učinka
$V_1$	volumen centralnega prostora
$V_2$	volumen perifernega prostora
$\gamma$	operacijski faktor
$\sigma_{slope}$	koeficient intraindividualne variabilnosti

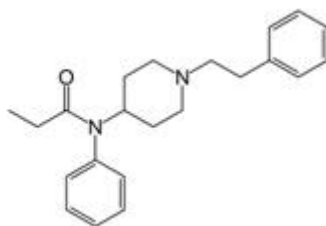
## 1. UVOD

Zdravljenje z zdravili pri otrocih je problematično, saj večina zdravil, ki se uporabljajo pri otrocih, v okviru kliničnega razvoja ni bila ustrezno preskušena na tej populaciji. Gre torej za obliko nenamenske (off-label) uporabe zdravil. Novorojenci so za preučevanje varnosti in učinkovitosti zdravil še posebno težavna skupina bolnikov, saj je skaliranje farmakokinetičnih in farmakodinamičnih lastnosti, ki so bile ugotovljene na odrasli populaciji in otrocih na to skupino bolnikov težavno. Posebno problematiko pri proučevanju na novorojencih predstavljajo tudi etična merila. Tej skupini bolnikov, moramo zato v razvoju zdravil posvetiti še posebno pozornost (1).

V neonatalnem obdobju se zelo hitro in v velikem obsegu spreminjajo fiziološke lastnosti, populacija pa je zelo heterogena glede starosti, teže, bolezenskih stanj in terapevtskih indikacij. Samo bolezensko stanje, zlasti pri kritično bolnih, lahko vpliva na vezavo učinkovine na receptor in na postreceptorsko prevajanje farmakološkega signala, torej na farmakodinamiko (FD) zdravilne učinkovine. Vpliva pa lahko tudi na distribucijo zdravilne učinkovine v telesu, pretok krvi skozi jetra in ledvica ter jeterno in ledvično funkcijo in zato na časovni potek koncentracije zdravilne učinkovine v telesu, torej na njeno farmakokinetiko (FK). Pri raziskovanju teh vplivov smo omejeni z številom in volumnom krvnih vzorcev. Zato morajo biti študije FK na novorojencih še posebej skrbno načrtovane, da se doseže cilj, ki ga zasledujemo, pri tem pa so seveda pomembna tudi etična merila. Zaradi množice različnih vplivov na interindividualno variabilnost v FK in FD moramo pri načrtovanju teh raziskav uporabiti metode multivariatne analize, ki običajno vključuje tudi razvoj populacijskega FK-FD modela (2).

Uporaba močnih analgetikov za anestezijo v neonatalnem obdobju je postala zelo razširjena (3). Opioidni analgetiki znižujejo raven plazemskih koncentracij  $\beta$ -endorfinov (4) in izboljšujejo izide operativnih postopkov (5). Fentanil se na podlagi izkušenj pri zdravljenju odraslih in otrok pogosto uporablja tudi za analgezijo in sedacijo novorojencev, ki potrebujejo mehansko ventilacijo (6).

## 1.1. FARMAKOKINETIKA IN FARMAKODINAMIKA FENTANILA



Slika 1. Struktura fentanila

Fentanil (*N*-(1-(2-feniletel)-4-piperidinil)-*N*-fenilpropanamid) je močan sintetični opioidni agonist, ki ga uvrščamo med fenilpiperidine in je 50-100 krat močnejši od morfina. Visoka lipofilnost mu omogoča lažji dostop do centralnih opioidnih receptorjev in ima zaradi tega od 50 do 100 krat močnejše delovanje kot morfin. Njegovi glavni značilnosti sta hiter nastop in kratko trajanje učinka. Pri večkratnem dajanju fentanila pride do njegove akumulacije in zakasnjene okrevanja po anesteziji (7). Ker ohranja kardiovaskularno stabilnost, se fentanil uporablja kot splošni anestetik, še posebej pri operacijah srca in za blaženje postoperativne bolečnine pri novorojencih (8).

O dejavnikih, ki vplivajo na metabolizem fentanila pri hudo bolnih novorojencih, še vedno nimamo dovolj podatkov. Fentanil se iz organizma odstranjuje z *N*-dealkilacijo in hidroksilacijo v jetrih, le 6% se ga izloča nespremenjenega skozi ledvica (9, 10). Metabolizem v jetrih je odvisen od aktivnosti encimov iz družine citokromov P450 (CYP) in pretoka krvi skozi jetra (11,12).

Pri odraslih FK fentanila lahko opišemo z dvoprostornim farmakokinetičnim modelom z naslednjimi vrednostmi parametrov: razpolovna doba distribucijske faze ( $t_{1/2-\alpha} = 0,04$  h), razpolovna doba eliminacijske faze ( $t_{1/2-\beta} = 2,0$  h), razpolovna doba časa ekvibracije FK z EEG meritvami FD (razpolovna doba prehoda v prostor učinka  $t_{1/2-ke0} = 0,1$  h), očistek ( $CL = 21$  ml/min/kg) in volumen centralnega prostora ( $V_1 = 0,37$  L/kg) (13).

Roth in sodelavci so proučevali FK pri 20 novorojencih, ki so bili mehansko ventilirani zaradi resnih težav z dihanjem (6). Kljub majhnemu številu pacientov, ki so bili vključeni v študijo, so ugotovili zelo visoko interindividualno variabilnost očistka. Po aplikaciji začetnega bolus odmerka od 5,0 do 12,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , so dajali fentanil s kontinuirano infuzijo s hitrostjo od 0,5 do 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Srednja vrednost očistka pri novorojencih, ki so stari

približno 34 tednov je bila  $12,5 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ , posamezne vrednosti očiščka pa so bile v območju od 2 do  $85 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ .

Za analgetični učinek tekom anestezije, je pri odraslih potrebna plazemska koncentracija fentanila od 1 do  $3 \text{ } \mu\text{g/L}$ , čeprav tudi pri odraslih obstaja značilna interindividualna variabilnost (7). Collins in sodelavci poročajo, da fentanil, kadar se uporablja kot edino anestetično sredstvo pri novorojencih, ki imajo podvezan "ductus arteriosus", povzroča ustrezno anestezijo pri koncentracijah med 7,7 in  $13,6 \text{ } \mu\text{g/L}$  (14). V študiji Rotha s sodelavci, v kateri so preučevali novorojence, ki so bili podvrženi mehanski ventilaciji, zaradi resnih težav z dihanjem, pa so ugotovili da se fentanil dobro prenaša in da omogoča ustrezno sedacijo pri srednji plazemski koncentraciji  $2 \text{ } \mu\text{g/L}$  (6). Plazemske koncentracije fentanila, ki so potrebne za doseg ustreznega učinka so torej odvisne tudi od bolezenskega stanja.

### 1.1.1. Stranski in neželeni učinki fentanila

Uporabnost fentanila v vsakem primeru omejuje hiter razvoj tolerance in odvisnosti, kar je bolj podrobno opisano v nadaljevanju.

Fentanil preko  $\mu$ -receptorjev povzroča od odmerka odvisno analgezijo, respiratorno depresijo in sedacijo, pri visokih odmerkih tudi nezavest (15). Zelo škodljiv učinek fentanila, pri pacientih, ki jim je potrebna ventilacijska podpora je rigidnost prsnega koša, ki se pri nedonošenčkih pojavi po posameznem odmerku  $3 \text{ } \mu\text{g/kg}$  ali več (16) in izgine po dajanju naloksona (2).

Fentanil povzroča ekvivalentno respiratorno depresijo kot morfin. Respiratorna depresija nastopi že po 5 minutah po aplikaciji in je prisotna že pri nizkih plazemskih koncentracijah. Respiratorna depresija, ki jo povzroča fentanil se občutno zveča ob sočasni aplikaciji sedativov, npr. midazolama. Respiratorna depresija se pojavi kot posledica zmanjšane občutljivosti na  $\text{pO}_2$ , kar privede do razvoja hipoksemije in apneje. Občutljivosti na  $\text{pCO}_2$  se ne spremeni. Zato se svetuje sočasna uporaba kisikove maske in spremljanje  $\text{pO}_2$  s pomočjo pulzne oksimetrije (15).

Malo je znanega o vplivu opioidov na dihalne reflekse. Preučevali so vpliv fentanila na dihalne odzive med draženjem larinksa pri s propofolom posredovani anesteziji (15). Polovica pacientov je dihala spontano, druga polovica pa je bila mehansko ventilirana tako,

da je bil  $p\text{CO}_2$  ob kocu izdiha 38 mmHg. Pri obeh skupinah je ob laringealnem dražljaju z aplikacijo vode na sluznico sledil forsirani izdih, sopihanje, kašelj in kratkotrajni laringospazem. S tremi kumulativnimi odmerki fentanila (50, 50 in 100  $\mu\text{g}$ ) so bili zgoraj omenjeni refleksi inhibirani, inhibicija pa je naraščala linearno z naraščajočo plazemsko koncentracijo fentanila. Po prvem odmerku je prišlo do apnee, vendar se je pri kumulativnih odmerkih skrajšal čas laringospazma. Zmanjšanje tovrstnih refleksov je med operacijo zaželjeno, vendar pa so ti varovalni refleksi življenskega pomena pri sedaciji pri ohranjeni zavesti.

Poskusi na izoliranem miokardu so pokazali od koncentracije odvisen negativni inotropni učinek fentanila. Zelo visoke koncentracije fentanila (višje od 10 ng/mL) so zmanjšale kontraktilnost miokarda za 50%, koncentracija 1 ng/ml pa ni imela bistvenega učinka. V klinični praksi tudi izredno visoki odmerki (75  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), po katerih dobimo plazemske koncentracije do 50 ng/ml, kažejo veliko hemodinamsko stabilnost. Pri pacientih, ki so prejeli odmerek 7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tekom indukcije anestezije, so opazili znižano srčno frekvenco, vendar brez sprememb srednjega arterijskega tlaka v primerjavi s kontrolno skupino. Odmerki med 20 in 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  so znižali srčno frekvenco, srednji arterijski tlak, pljučni in periferni upor za približno 15% pri pacientih s koronarno srčno boleznijo (15). Pri otrocih celo pri visokih odmerkih v obliki bolus injekcije ( $>10\mu\text{g}/\text{kg}$ ) fentanil ne povzroča pomembnih hemodinamskih sprememb (17, 18). Pri novorojencih fentanil inhibira odgovore, ki jih posredujejo baroreceptorji, kar onemogoča ustrezen odziv novorojencev na hitre spremembe v sistolnem tlaku krvi (19). V nekaterih raziskavah se je pokazalo da fentanil lahko potencira hipotenzivni učinek midazolama (20).

Ostali škodljivi učinki so zakasnjena eliminacija mekonija in povečane koncentracije bilirubina, kar je lahko posledica inhibitornega vpliva na gladke mišice (6).

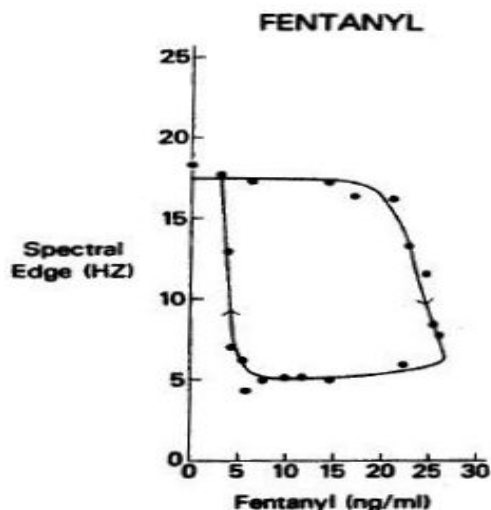
Fentanil predstavlja dobro izbiro v situacijah, ko želimo doseči podaljšani opioidni učinek, ni pa primeren v situacijah, ko je potrebno hitro zmanjšanje plazemskih koncentracij, po končani infuziji. Fentanil je tako primeren v situacijah, ko je potrebno postopno okrevanje od anestezije in ko je analgezijo potrebno vzdrževati daljši čas, na primer pri intubaciji traheje (22).

## **1.2. FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNI MODELI**

Z ocenjevanjem odnosa med odmerkom učinkovine, njenim časovnim potekom koncentracije v telesnih tekočinah in intenziteto farmakoloških učinkov, je omogočena racionalna uporaba učinkovin in načrtovanje režimov odmerjanja (22). Odmerek, ki je potreben za doseg določenega učinka je pogojen s FK in FD lastnostmi zdravila. Namen FK-FD modeliranja je utemeljitev modelov, s pomočjo katerih lahko določamo časovni potek farmakološkega učinka za različne režime odmerjanja. Modeli so v splošnem poenostavljeni opisi resničnih bioloških procesov in jih lahko uporabimo za smiselno zmanjševanje količine podatkov in za interpolacije, vendar je njihova glavna vrednost v tem da lahko ekstrapoliramo odnos med obstoječimi podatki, npr. ekstrapolacija odnosa odmerek-učinek za enkratno odmerjanje na odnos odmerek-učinek za večkratno odmerjanje, ali ekstrapolacija intravenskega odmerjanja na druge načine dajanja zdravila (23).

### **1.2.1. Razvoj FK- FD modela**

Pri številnih učinkovinah, pri katerih je nastop učinka neposreden in reverzibilen, so raziskovalci ugotovili da sta tudi v nestacionarnem stanju jakost in trajanje učinka v veliki meri odvisna in določena s koncentracijo učinkovine v telesu, oziroma s spreminjanjem koncentracije v krvni plazmi v odvisnosti od časa. V primeru, ko za takšne učinkovine poznamo odvisnost koncentracije od časa in pa odnos koncentracija-učinek, lahko predvidimo trajanje in intenziteto farmakoloških učinkov (22). Za številne učinkovine so prvotno mislili, da plazemska koncentracija učinkovine in časovni potek učinka nista povezana. Navidezna nepovezanost farmakološkega učinka in plazemske koncentracije učinkovine pa je v večini primerov posledica časovnega zamika med koncentracijo v plazmi in farmakološkim učinkom. Pri teh učinkovinah se lahko farmakološki učinek povečuje, ko se koncentracija učinkovine v plazmi že zmanjšuje, ali pa je učinek ohranjen tudi, ko je koncentracija učinkovine v plazmi že pod mejo določljivosti. Vzrok za časovni zamik je lahko počasna distribucija učinkovine v biofazo, ali pa počasen prenos farmakološkega signala. V tem primeru ima diagram odnosa koncentracija-učinek obliko histerezne zanke (23).



Slika 2. Odnos med plazemsko koncentracijo učinkovine in njenim farmakološkim učinkom v nestacionarnem stanju, ko je prisoten časovni zamik med učinkom in koncentracijo (24).

### 1.2.2. Farmakokinetični modeli

Spremembe plazemskih koncentracij s časom so določene s FK procesi distribucije, metabolizma in eliminacije, ter z absorpcijo učinkovine, v primeru, ko učinkovino dajemo ekstravaskularno (23). Čeprav se za FK-FD modeliranje uporabljajo tudi neparometrični in fiziološki FK modeli, so prostorni modeli še vedno med najbolj priljubljenimi, verjetno zaradi njihove praktičnosti in enostavnosti implementacije koncepta prostora učinka. V nadaljevanju se bomo zato osredotočili na FK-FD modeliranje, ki temelji na prostornih FK modelih (25).

### 1.2.3. Farmakodinamični modeli, ki temeljijo na stacionarnem stanju

FD analiza vključuje kvantifikacijo odnosa koncentracija-učinek. V idealnem primeru merimo koncentracijo učinkovine na mestu delovanja, oziroma tam kjer prihaja do interakcije z receptorskimi sistemi. V večini realnih primerov pa to ni možno. Zato najpogosteje merimo koncentracije učinkovin v dostopnih telesnih tekočinah, pod pogojem, da je koncentracija farmakološko aktivne oblike učinkovine na mestu delovanja

v neposredni zvezi s koncentracijo učinkovine v eni od dosegljivih telesnih tekočin in da sta te koncentraciji v stacionarnem stanju. Ko je razmerje med koncentracijo na mestu delovanja in koncentracijo v plazmi konstantno, ne glede na nivo plazemske koncentracije, je plazemska koncentracija učinkovine edina determinanta preučevanega učinka (23).

Učinek zdravila definiramo kot katerokoli, z zdravilom povzročeno spremembo fizioloških parametrov, glede na bazno linijo. Vrednost bazne linije je vrednost istega fiziološkega parametra v odsotnosti učinkovine. Vrednosti bazne linije niso nujno konstantne in se spreminjajo tekom dneva (cirkadialni ritem ali vnos hrane). Pojem učinek moramo jasno ločiti od pojma učinkovitost. Učinkovitost je vsota vseh terapevtsko ugodnih učinkov zdravila in je najbolj relevanten tarčni parameter FK-FD modeliranja. V številnih FK-FD študijah težko kvantificiramo učinkovitost, zato uporabljamo nadomestne kazalnike kot parametre učinka. V teh primerih moramo nujno dokazati, da uporabljeni nadomestni farmakodinamični parameter učinka dobro korelira z učinkovitostjo in nam daje veljavne rezultate (23).

V pogojih stacionarnega stanja, najpogosteje uporabljamo naslednje FD modele: model stalnega učinka (*ang.* fixed effect model), linearni model, log-linearni model,  $E_{\max}$ -model in sigmoidni  $E_{\max}$ -model (23).

### 1.2.3.1. Model stalnega učinka

Model stalnega učinka je uporaben v situacijah, ko je izmerjeni nadomestni kazalnik učinka dihotomna spremenljivka (učinek je, oz. ni prisoten). Gre za statistični pristop, ki temelji na logistični regresijski analizi. Ta model povezuje določeno koncentracijo učinkovine s statistično verjetnostjo, da se bo določeni učinek pojavil ali ne (23).

Najbolj enostaven primer modela stalnega učinka je model praga, kjer se učinek ( $E$ ) pojavi, ko koncentracija učinkovine ( $C$ ) doseže, oziroma preseže koncentracijski prag ( $C_{\text{threshold}}$ ) (26). Ko je koncentracijski prag presežen je učinek neodvisen od koncentracije (Enačba 1.1). Ototoksičnost pri zdravljenju z gentamicinom, naprimer, se pojavi v primeru, ko je plazemska koncentracija gentamicina vsaj 10 dni višja od 4  $\mu\text{g/L}$  (26).

$$E = \begin{cases} 0, & C < C_{\text{threshold}} \\ E_{\text{fixed}}, & C \geq C_{\text{threshold}} \end{cases}$$

*enačba 1.1*



Glede na to, da vrednosti koncentracijskega praga varirajo med pacienti, je verjetnost prisotnosti učinka pri določeni koncentraciji funkcija porazdelitve koncentracijskih pragov v populaciji. Na primer, pri plazemskih koncentracijah digoksina, ki znašajo 2,0 ng/mL, obstaja 50% verjetnost za pojav toksičnosti, pri koncentracijah 4,1 ng/mL je verjetnost toksičnosti 90% (27, 28).

Ta pristop je zlasti uporaben pri rutinski klinični obravnavi za približno oceno odnosa koncentracija-učinek (23).

### 1.2.3.2. Linearni model

Linearni model temelji na predpostavki direktne proporcionalnosti med koncentracijo in učinkom (Enačba 1.2), kjer je  $m$  koeficient proporcionalnosti in  $E_0$  bazni učinek v odsotnosti učinkovine.

$$E = m C + E_0 \qquad \text{enačba 1.2}$$

V praksi je linearni model redko uporaben (23).

### 1.2.3.3. Log-linearni model

Log-linearni model (enačba 1.3) je veliko bolj razširjen, kot linearni model.

$$E = m \log C + b \qquad \text{enačba 1.3}$$

V enačbi 1.3 je  $b$  odsek v diagramu  $E = f(\log C)$  in predstavlja učinek, ko je koncentracija enaka 1.

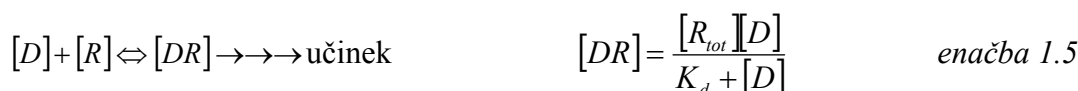
Log-linearni model je uporaben v številnih situacijah. Pravzaprav gre za poenostavitev  $E_{\max}$  modela, ki je primerna v območju med 20% in 80%  $E_{\max}$ , znotraj katerega sta učinek in logaritem koncentracije v linearnem odnosu (23).

### 1.2.3.4. Emax-model

Emax model je definiran z enačbo 1.4, kjer je  $E_{\max}$  maksimalni učinek, ki ga lahko dosežemo (intrinzična učinkovitost učinkovine),  $C_{50}$  pa koncentracija učinkovine pri kateri je učinek enak 50% maksimalnega učinka (intrinzična jakost učinkovine).

$$E = \frac{E_{\max} C}{C_{50} + C} \quad \text{enačba 1.4 (23)}$$

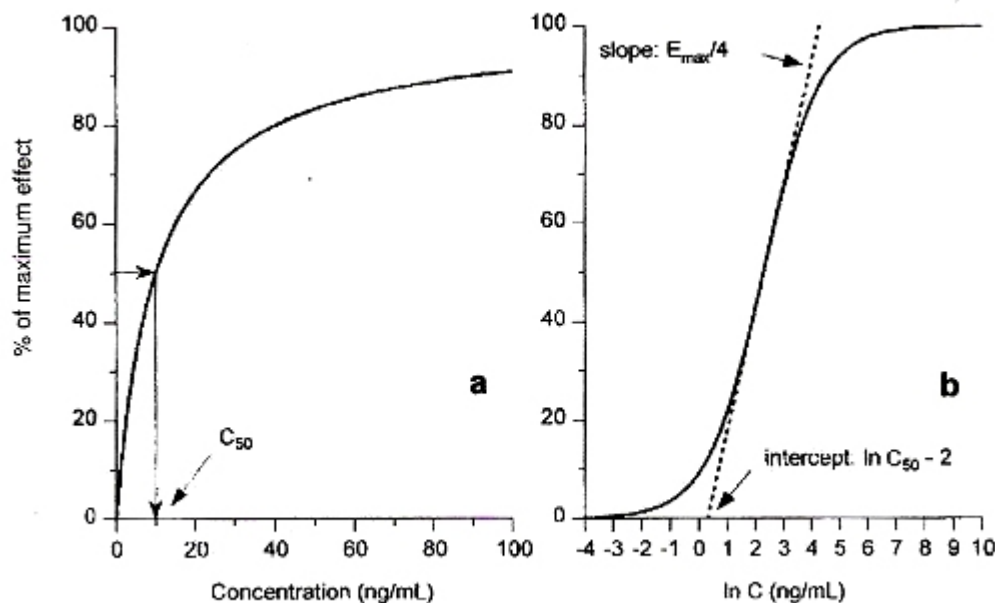
Enačba temelji na teoriji o zasedenosti receptorjev in je izpeljana iz proučevanja interakcije učinkovine (D) z receptorskim mestom (R) v ravnotežnem stanju (enačba 1.5), kjer je R lahko receptor, encim ali ionski kanalček,  $K_d$  konstanta ravnotežja,  $R_{\text{tot}}$  pa skupno število interakcijskih mest (29).



Glede na enačbo 1.5 je učinek odvisen od števila zasedenih interakcijskih mest DR, maksimalni učinek pa dosežemo takrat ko so zasedena vsa receptorska mesta ( $R_{\text{tot}}$ ).  $K_d$  je koncentracija, pri kateri je zasedena polovica interakcijskih mest in je zaradi tega v zvezi s  $C_{50}$ . Prenosna funkcija med DR in učinkom pa je odvisna od prenosa farmakološkega signala.

$E_{\max}$ -model opisuje zvezo koncentracija-učinek v širokem območju koncentracij, ki segajo od ničtega učinka v odsotnosti zdravila, vse do maksimalnega učinka, kadar so koncentracije veliko večje kot  $C_{50}$  ( $C \gg C_{50}$ ). Če imamo še bazni učinek (učinek v odsotnosti učinkovine), enačbo 1.4 nadomestimo z enačbo 1.6:

$$E = E_0 + \frac{E_{\max} C}{C_{50} + C} \quad \text{enačba 1.6}$$



Slika 3. Prikaz odvisnosti farmakološkega učinka od koncentracije učinkovine za  $E_{max}$ -model v linearnem (levo) in semilogaritemskem (desno) diagramu.

Iz semilogarotemskega prikaza (Slika 3) je jasno, da je v območju od 20% do 80% maksimalnega učinka, odnos med učinkom in logaritmom koncentracije linearen. To je v skladu z log-linearnim modelom (enačba 1.3). Naklon premice v lineranem območju je enak  $E_{max}/4$ , odsek na x-osi je  $\ln C_{50} - 2$  in odsek na y-osi je  $b = E_{max}(2 - \ln C_{50})/4$  (30). Pri koncentracijah izven območja koncentracij, ki povzročijo med 20% in 80% maksimalnega učinka, se  $E_{max}$ -model bistveno razlikuje od log-linearnega modela. V linearnem prikazu odziva  $E_{max}$ -modela pa je razvidno, da pri koncentracijah, ki so nižje od  $C_{50}$  ( $C \ll C_{50}$ ), dobimo premico z naklonom  $m = 0,5E_{max}/C_{50}$ . Zato lahko rečemo, da sta log-linerani in linearni model posebni obliki  $E_{max}$ -modela.

$E_{max}$ -model, ki je predstavljen z enačbo 1.4 je primeren v situacijah, ko se učinek povečuje s povečevanjem koncentracije učinkovine. Analogno temu, inhibitorne učinke opišemo z enačbo 1.7:

$$E = E_0 - \frac{E_{max} C}{C_{50} + C}$$

enačba 1.7

Če maksimalni učinek  $E_{\max}$  popolnoma izniči učinek bazne linije  $E_0$ , se enačba 1.7 poenostavi v enačbo 1.8:

$$E = E_0 \left( 1 - \frac{C}{C_{50} + C} \right) \quad \text{enačba 1.8}$$

V skladu z receptorsko teorijo, s pomočjo  $E_{\max}$ -modela, lahko opišemo tudi bolj kompleksne primere (prisotnost kompetitivnih ali nekompetitivnih agonistov in antagonistov) (23).

### 1.2.3.5. Sigmoidni Emax-model

Sigmoidni  $E_{\max}$  model dobimo z razširitvijo  $E_{\max}$  modela.

$$E = \frac{E_{\max} C^\gamma}{C_{50}^\gamma + C^\gamma} \quad \text{enačba 1.9}$$

Teoretično, če z enačbo 1.9 opisujemo interakcijo  $\gamma$ -molekul z enim interakcijskim mestom, dobimo enačbo podobno enačbi 1.5. Vendar, v večini primerov,  $\gamma$  ne predstavlja število molekul in se uporablja zgolj kot operacijski faktor, ki omogoča boljše prileganje modela eksperimentalnim podatkom.

Sigmoidni  $E_{\max}$ -model je najbolj uporaben od vseh predstavljenih FD modelov (23).

Zaključimo lahko, da obstaja nekaj relativno enostavnih farmakodinamičnih modelov s pomočjo katerih lahko opišemo odnos med koncentracijo zdravilne učinkovine in učinkom v stacionarnem stanju. Katerega izmed modelov bomo izbrali v določeni situaciji je odvisno od številnih faktorjev (vrsta zdravilne učinkovine, farmakološki odgovor, ki ga merimo, prisotnost placebo učinka, možnost pozročitve maksimalnega učinka-ali je pri maksimalnem učinku nivo toksičnosti sprejemljiv).

### 1.2.4. Farmakodinamični modeli v nestacionarnem stanju

V pogojih nestacionarnega stanja, se koncentracija učinkovine v plazmi spreminja s časom, v odvisnosti od farmakokinetičnih procesov. Zato običajno ne dosežemo ravnotežja med koncentracijo učinkovine v plazmi in njeno koncentracijo na mestu delovanja. Poleg tega, so v proces nastanka učinka lahko vpleteni še drugi vmesni procesi, ki so posredniki pri nastajanju učinka po vezavi učinkovine na ustrezno receptorsko mesto (prenos farmakološkega signala). To lahko privede do časovne disociacije med plazemskimi koncentracijami in učinkom. S pomočjo ustrezne povezave farmakokinetike in farmakodinamike, lahko napovemo odnos odmerka-koncentracija, potem pa tudi odnos koncentracija-učinek. Povezava je omogočena z uporabo integriranih FK-FD modelov (23).

### 1.2.5. Vrste FK- FD modelov

Na podlagi načina povezovanja plazemske koncentracije in mehanizma, ki je odgovoren za določeni učinek, ter časovne odvisnosti parametrov, ki opisujejo farmakodinamično komponento modela, se FK-FD modeli delijo v štiri osnovne skupine:

- Model neposredne in posredne povezave (*ang.* direct link model in indirect link model)
- Model neposrednega in posrednega odgovora (*ang.* direct response model in indirect response model)
- Mehka in trdna povezava FK-FD modela (*ang.* soft link model in hard link model)
- Časovno odvisni in časovno neodvisni model (*ang.* time-invariant model in time-variant model) (23)

#### 1.2.5.1. Model neposredne in posredne povezave

Povezava med plazemsko koncentracijo in koncentracijo na mestu delovanja je lahko neposredna ali posredna. Zaradi spreminjanja plazemskih koncentracij učinkovine v nestacionarnem stanju, se ravnotežje med plazemsko koncentracijo učinkovine in koncentracijo na mestu delovanja ne vzpostavi. Vzpostavitev ravnotežja je odvisna od

distribucijskih procesov, zato v odnosu med učinkom in koncentracijo nastane časovni zamik. Krivulja učinek-koncentracija kaže obliko histerezne zanke (smer je nasprotna smeri urnega kazalca).

### ***Model neposredne povezave***

Model neposredne povezave uporabimo v primerih, ko se ravnotežje med koncentracijo učinkovine v plazmi in koncentracijo učinkovine na mestu delovanja vzpostavi zelo hitro, koncentracija na mestu delovanja je zato direktno proporcionalna koncentraciji v plazmi ob kateremkoli času, kljub pogoju nestacionarnega stanja. Čas v katerem izmerimo maksimalno koncentracijo, je tudi čas maksimalnega učinka. Farmakodinamični odgovor je zato neposredno odvisen od koncentracije učinkovine v centralnem prostoru. V takšnih situacijah grafični prikaz odvisnosti učinka od plazemske koncentracije ne kaže obliko histerezne zanke. Če so farmakokinetične lastnosti opisane s pomočjo večprostornega farmakokinetičnega modela, učinek ni nujno v neposredni zvezi s koncentracijo v centralnem prostoru. Pri proučevanju odnosa med FK in FD za digoksin so ugotovili da je učinek v neposredni zvezi s koncentracijo digoksina v perifernem prostoru (31).

### ***Model posredne povezave***

Posredno povezavo potrebujemo, če obstaja časovna disociacija med spremembami koncentracije in učinka. Koncept modela posredne povezave je vpeljava dodatnega hipotetičnega prostora učinka ( $C_e$ ), ki predstavlja koncentracijo aktivne oblike učinkovine na mestu delovanja. S kinetičnim modelom ga povezuje proces prvega reda s hitrostno konstanto  $k_{e0}$ , vrednost katere je odvisna od časovnega zamika med FK in FD ( $dC_e/dt = k_{e0} C_p(t) - k_{e0} C_e(t)$ ).

Koncept prostora učinka se pogosto uporablja pri FK-FD modeliranju različnih zdravil. Mehanizem, s katerim sta povezani plazemska koncentracija in učinek je neznan- "black box". S pomočjo ocenjevanja koncentracij in učinkov, ki jih dosežemo z aplikacijo različnih odmerkov, ugotovljamo odnos med koncentracijo in učinkom, ter preverjamo njegovo veljavnost. Potem lahko model ekstrapoliramo na druge terapevtske primere.

### 1.2.5.2. Model neposrednega in posrednega odgovora

Razlikujemo dva osnovna načina posredovanja učinka zdravila: 1) neposredni odgovor, kjer interakcija učinkovine z receptorsko strukturo povzroča učinek neposredno, in 2) posredni odgovor, kjer vezava učinkovine na receptorsko strukturo povzroči modulacijo fiziološkega dejavnika, od katerega je učinek odvisen.

#### *Model neposrednega odgovora*

Značilnost modelov neposrednega odgovora je direktna povezava med koncentracijo učinkovine v prostoru učinka in učinkom, brez časovnih zamikov. Vmesni procesi, ki povezujejo koncentracijo v prostoru učinka in opazovani učinek so dovolj hitri, da ne vplivajo na odnos.

Modeli neposrednega odgovora lahko obsegajo tudi model posredne povezave, kot je model s hipotetičnim prostorom učinka, kljub temu, da obstaja časovna zakasnitev med spremembami plazemske koncentracije in učinka (32, 33). To velja pod pogojem, da je časovna zakasnitev posledica distribucijskih procesov v hipotetični prostor učinka in da ne obstaja zakasnitev med koncentracijo aktivne oblike učinkovine v hipotetičnem prostoru in učinkom.

Običajno imamo na voljo premalo podatkov, ki bi nam omogočili jasno razlikovanje med vzroki, ki so odgovorni za nastanek histerezne zanke pri grafičnem prikazu odvisnosti učinka od koncentracije. Iz vrednosti plazemskih koncentracij in meritev učinka ne vemo, ali gre za distribucijo učinkovine, ali mehanizem indirektnega odgovora. Lahko pa iz oblike odnosa med koncentracijo in učinkom sklepamo kateri izmed obeh procesov je verjetnejši .

Vsi FK-FD modeli neposrednega odgovora povezujejo učinek neposredno s koncentracijo, ne glede na to ali je za učinek odgovorna koncentracija učinkovine v plazmi, v perifernem farmakokinetičnem prostoru ali v hipotetičnem prostoru učinka. Odnos med koncentracijo v farmakokinetičnem prostoru in učinkom pa opišemo z enim izmed predhodno opisanih farmakodinamičnih modelov za stacionarno stanje (23).

***Model posrednega odgovora***

Model posrednega odgovora lahko uporabimo za učinkovine, ki delujejo tako da inhibirajo ali stimulirajo fiziološke procese, ki sodelujejo pri nastanku opazovanega farmakološkega odgovora (R). Zato se tudi pri modelu posrednega odgovora na grafu, ki prikazuje odvisnost koncentracije od učinka, lahko pojavi histerezna zanka. Če mehanizem vsaj delno poznamo, lahko razčlenimo povezavo med farmakokinetičnim in farmakodinamičnim modelom v diskretne dele s fiziološko osnovo (34).

Odvisno od tega, ali učinkovina inhibira ali stimulira nastajanje ali izginevanje (hitrostni konstanti  $k_{in}$  in  $k_{out}$ ) farmakološkega odgovora (R), obstajajo štiri različni podtipi modela, pri katerih je učinek zdravila posredovan z modificiranim  $E_{max}$ -modelom (enačbe 1.10 do 1.13).

1) INHIBICIJA  $k_{in}$

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \left( 1 - \frac{C}{C_{50} + C} \right) - k_{out} R \quad \text{enačba 1.10}$$

2) INHIBICIJA  $k_{out}$

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \left( 1 - \frac{C}{C_{50} + C} \right) R \quad \text{enačba 1.11}$$

3) STIMULACIJA  $k_{in}$

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} \left( 1 + \frac{E_{max} C}{C_{50} + C} \right) - k_{out} R \quad \text{enačba 1.12}$$

4) STIMULACIJA  $k_{out}$

$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - k_{out} \left( 1 + \frac{E_{max} C}{C_{50} + C} \right) R \quad \text{enačba 1.13}$$

**1.2.5.3. Model mehke in trne povezave FK-FD modela*****Model z mehko povezavo***

Pri modelu z mehko povezavo, uporabimo tako FK kot tudi FD meritve za določitev oblike povezave med njima. Pretok informacij je dvosmeren, saj tudi FD profil vsebuje informacijo o FK profilu.



### ***Model s trdno povezavo***

Pri modelih s trdno povezavo se farmakodinamični podatki ne uporabljajo za opis modela. Namesto tega se farmakokinetični podatki kombinirajo z dodatnimi informacijami, pridobljenimi iz *in vitro* raziskav, kot je vezavna afiniteta do receptorjev, encimov ali ionskih kanalčkov. Modeli s trdno povezavo so po definiciji modeli neposredne povezave, kar se tiče modela odgovora so lahko direktni ali indirektni.

#### **1.2.5.4. Časovno odvisni in časovno neodvisni modeli**

Vsi modeli o katerih smo govorili predpostavljajo, da se le izmerjene koncentracije in opazovani učinki spreminjajo s časom, in da so farmakodinamični parametri konstantni. Za te modele rečemo da so časovno neodvisni.

Časovno odvisni modeli so opisani s časovno-odvisno farmakodinamiko, oz. eden ali več farmakodinamičnih parametrov se spreminja s časom, posledično tudi zveza med koncentracijo na mestu delovanja in učinkom. Časovno odvisen model se uporablja za opis tolerance (23).

Biofazna distribucijska kinetika je zelo pomemben del FK-FD analize učinkovin, ki delujejo v CZS. Običajno jo opisujemo z enoprostornim biofaznim distribucijskim modelom, znanim kot model prostora učinka. Pri tem modelu predpostavimo, da sta hitrost nastopa učinka in čas prekinitve učinka odvisna od količine učinkovine na mestu delovanja (35). Konstanta  $k_{e0}$  opisuje hitrost porazdelitve učinkovine med krvjo in mestom delovanja. Danes so znani tudi bolj kompleksni modeli, ki opisujejo porazdeljevanje učinkovine v biofazo. Pri opioidih je proces porazdeljevanja v biofazo kompleksnejši, predvsem zaradi interakcij s prenašalnimi proteini in razlike v lipofilnosti med posameznimi učinkovinami (36). V raziskavah transporta fentanila v modelu *in situ* perfundiranih možganov so pokazali, da efluks fentanila poteka preko P-gp prenašalca (37). Pravtako sta substrata za P-gp tudi morfin in loperamid. Za preučevanje razlik v kinetiki porazdelitve med opioidi pa je potreben *in vivo* model in kvantitativne meritve učinka z validiranimi metodami. Dosedanje raziskave so pokazale, da je ustrezen nadomestni kazalnik učinka opioidov kvantitativna analiza povečanja frekvence v območju delta elektroencefalograma (EEG) (38, 39).

### 1.3. BIS

Bispektralni indeks (BIS) je sistem, ki na podlagi analize EEG meri globino anestezije s pomočjo lestvice od 0 do 100 (0 pomeni smrt, 100 pa normalno stanje). Sistem je bil validiran pri otrocih, ki so dobili splošno anestezijo med operacijo (40). Sistem je zelo uporaben za določanje stopnje sedacije in titracijo odmerkov anestetikov. Glavna omejitev sistema je interindividualna variabilnost pri dojenčkih oz. mlajših otrocih (41).

Globina anestezije je težko merljiva, saj je odvisna od koncentracije anestetika na mestu delovanja, od povezave med odmerkom in učinkom anestetika in od jakosti neželenih učinkov. Zaradi teh omejitev, so dolgo proučevali različne možnosti nadzora globine anestezije. Razvoj je tekkel od spremljanja odzivov avtonomnega živčevja do metod, ki temeljijo na merjenju EEG. Klasično spremljanje EEG je v operacijski dvarani pogosto tehnično nemogoče, saj se EEG pri uporabi različnih anestetikov razlikuje. Dodatna omejitev je tudi izkušnost EEG strokovnjaka (42).

Algoritem BIS temelji na Fourierjevem fenomenu, ki pravi, da lahko vsako kompleksno krivuljo sestavimo s seštevanjem preprostih harmoničnih krivulj. S Fourierjevo transformacijo razčlenimo kompleksni EEG posnetek in ga izrazimo kot spekter njegovih frekvenčnih komponent (43).



Slika 4. Elektrodni sistem za merjenje BIS-a

Za razumevanje BIS je potrebno poznati stanje, glede na stanje budnosti. Pri budnem človeku z zaprtimi očmi prevladujejo valovi alfa. V plitvi anesteziji začnejo prevladovati valovi beta, ki pa jih je z naraščajočo globino anestezije vse manj. Tu prevladujejo valovi delta in theta. Ob odsotnosti delovanja možganov se pojavi izoelektrična linija (42).

Algoritem BIS je kompleksen sistem, ki nima merske enote. Bispektralna analiza je statistična tehnika, ki omogoča študij nelinearnih pojavov (EEG). Z njo ovrednotimo povezave med harmoničnimi komponentami EEG. Pri monitorju BIS so združene

procesirane časovne in frekvenčne spremenljivke EEG v en sam indeks hipnotičnega stanja (bispektralni indeks). Omenjene komponente so združene, tako da dobimo optimalno povezavo med EEG in učinki anestetikov (44). BIS je številčno procesiran in klinično ovrednoten parameter (45). Bispektralna analiza razkriva torej fazno povezavo med dvema vrstama valov, kot npr med delta in theta.

Vrednost BIS nastaja v treh korakih v resničnem času. Pri prvem koraku se EEG s predprocesiranjem vsako sekundo razčlenjuje, hkrati se prepoznavajo in razčlenjujejo deli, ki vsebujejo motnje. V drugem koraku se izračuna bispektralni indeks iz lastnosti EEG, pridobljenih iz prejšnjega koraka. Nazadnje se vrednost bispektralnega indeksa dokončno popravi še z izračunom odstotka suprimiranega EEG iz delov EEG brez motenj. Študije so pokazale neodvisnost indeksa BIS od vrste hipnotika (44). Pri razvoju indeksa BIS so empirično določali uporabne lastnosti EEG s pomočjo analize več kot 5000 oseb, ki so dobile enega ali več anestetikov, pomirjeval in opioidov, katerih globina anestezije je bila določena s standardnimi lestvicami (45). Budni bolniki, ki prej niso dobili zdravil, imajo vrednost BIS okoli 93, neodzivni pa postanejo pri vrednostih med 80-75 (44, 45, 46). Pri vrednostih pod 60 je možnost odzivnosti v smislu prebujanja med anestezijo praktično nična. Pri vrednostih 40 je izbruhov možganske dejavnosti vse manj, dokler pri vrednosti 0 dobimo izolirano. V tem območju gre za pregloboko anestezijo in čezmerno odmerjanje hipnotikov, s čimer se samo stopnjujejo njihovi neželni učinki. Na podlagi teh podatkov se za sediranje priporočajo vrednosti med 65 in 85, za splošno anestezijo pa med 45 in 60. Vrednost BIS dobro korelira z odmerkom hipnotika ne glede na njegovo vrsto z nekaj izjemami. Podatki o vplivu opioidnih analgetikov na BIS pa si precej nasprotujejo. Znano je npr. da remifentanil v kombinaciji s stalnim odmerkom propofola ne glede na njegov odmerek ne vpliva na vrednosti BIS. Razlaga je verjetno posledica tega, da opioidi delujejo subkortikalno na noradrenergične poti (42).

Veliko anesteziologov odmerja anestetike do popolnega izginotja refleksov, kar pomeni v večini primerov preveliko odmerjanje. Vloga BIS je torej neprekinjeno spremljanje globine anestezije v resničnem času ter preprečevanje prevelikega in premajhnega odmerjanja hipnotikov. Tako na eni strani preprečimo možnost prebujanja med kirurškim posegom, na drugi strani pa posledice pregloboke anestezije, kot so dolgo prebujanje, nestabilnost obtočil, slabost, bruhanje in na koncu tudi smrt (42).

Pediatrične študije so dokazale, da se BIS vrednosti pri dojenčkih in majhnih otrocih razlikujejo od tistih pridobljenih pri starejših otrocih in odraslih. To je posledica slabše

stopnje razvoja živčevja pri mlajših. Eeg-Olofsson je opisal 4 stopnje razvoja možganov pri otrocih glede na električne potenciale (fetalni, neonatalni, prehodni in zreli) (47). Zato je pri določevanju stopnje sedacije BIS potrebno validirati pri različnih starostih bolnikov, da se lahko metoda uvede v vsakdanjo klinično prakso. Pravtako na rezultat BIS vpliva izbor anestetikov. Treba je upoštevati še vpliv sočasnega zdravljenja z analgetiki. Ker je BIS rezultat aktivnosti možganske skorje, imajo le tiste učinkovine, ki zmanjšujejo delovanje možganske skorje vpliv na rezultat BIS (48).

Malviya in sodelavci so zbrali podatke iz 4 neodvisnih študij in naredili sekundarno analizo podatkov pri kateri so skušali poiskati povezavo med rezultati BIS, starostjo in uporabljenim sedativom. Ugotavljali so ali se pri opazovanih globinah sedacije vrednosti BIS pri dojenčkih in mlajših otrocih razlikujejo in ali so vrednosti BIS pri opazovanih globinah sedacije odvisne od uporabljenega anestetika. Vsem otrokom so izmerili BIS signale po priporočilih proizvajalca. Otroke so opazovali ob dolčenih časovnih intervalih in jim določili stopnjo sedacije z validirano skalo od 1-5. Zbrani so bili tudi sledeči podatki: demografski podatki, tip uporabljenih sedativov in analgetikov. Rezultati so bili ustrezno statistično ovrednoteni (49). V analizo podatkov so zajeli 983 opazovanj BIS pri 128 otrocih; izključeni so bili tisti, ki so dobivali opioide in ketamin, ker so prejšnje študije ugotovile, da imata ti dve zdravili signifikanten vpliv na BIS. Ugotavljali so tudi občutljivost in specifičnost BIS za vsako starostno skupino pri vsakem nivoju sedacije. Analiza rezultatov je pokazala, da je BIS občutljiv in specifičen za blage oblike sedacije in da je slabo občutljiv za globoko sedacijo.

Tudi nekatere druge študije so opisale spremenjeno odzivnost na govorne in bolečinske dražljaje, kljub nespremenjenim BIS vrednostim. Korelacija med BIS in UMSS je slaba pri kombinirani terapiji opioidov in sedativov. Študije kažejo tudi, da dodatek opioidov zniža odmerke sedativov za vzpostavitev anestezije. BIS dobro diferencira med ekstremi sedacije, manj pa je zanesljiv pri srednjih vrednostih sedacijskega spektra.

## **1.4. TOLERANCA**

Toleranca je pojav, ki označuje zmanjšanje farmakološkega odgovora po večkrat ponovljeni ali dalj časa trajajoči aplikaciji zdravila. Po izvoru je lahko prirojena ali pridobljena. Pri prirojeni toleranci imamo lahko zaradi različnih genetskih dejavnikov

zmanjšano občutljivost ali celo neobčutljivost. V večini situacij, prirojeno toleranco lahko opazimo že po aplikaciji prvega odmerka (50). Nasprotno temu, se pridobljena toleranca razvije kot posledica ponavljane aplikacije zdravila in jo lahko na podlagi prevladujočih mehanizmov razdelimo v tri večje skupine: farmakokinetična, farmakodinamična ali naučena.

Farmakokinetična toleranca se pojavi, ko se porazdelitev ali metabolizem zdravila spremeni po določenem času. Običajno jo opazimo pri učinkovinah, ki so induktorji ali inhibitorji specifičnega metabolnega encima ali transportnega sistema, kar vodi do znižanja koncentracije aktivne oblike učinkovine v biofazi. Farmakodinamična toleranca je večinoma posredovana s farmakodinamičnimi mehanizmi in se kaže kot zmanjšanje odgovora po posamezni aplikaciji učinkovine ali tekom ponavljane aplikacije v krajšem časovnem intervalu (50).

Posredniki akutne tolerance so predvsem farmakodinamični mehanizmi, kar rezultira v zmanjšanje odgovora po posamezni aplikaciji učinkovine, ali po ponavljani aplikaciji tekom krajšega časovnega intervala. Za razliko od akutne tolerance, je kronična toleranca posredovana bodisi s farmakokinetičnimi ali farmakodinamičnimi mehanizmi in rezultira z dolgoročnim zmanjšanjem odgovora pri konstantni sistemski izpostavljenosti. Razvoju kronične tolerance lahko sledi tudi razvoj navzkrižne tolerance znotraj posameznega farmakološkega razreda, kar pomeni da bo zamenjava zdravila s primerljivo učinkovino rezultirala z zmanjšanim farmakološkim odgovorom (50). Arnolds in sodelavci so bili med prvimi, ki so preučevali problematiko tolerance tekom podaljšane opioidne aplikacije, na enotah za intenzivno nego na pediatrični kliniki. Pri novorojencih, ki so dobivali fentanil za sedacijo tekom zunajtelesne membranske oksigenacije, so raziskovalci opazili od časa odvisno povečanje zahtev po fentanilu, za doseg željenega nivoja sedacije. Prvi dan so jim dajali infuzijo s hitrostjo  $11,6 \pm 6,9 \mu\text{g/kg/h}$ , osmi dan pa so za doseg enakega učinka hitrost infuzije povečali na  $52,5 \pm 19,4 \mu\text{g/kg/h}$  (51, 52). Obstajajo dokazi na živalih, da kontinuirana uporaba opioidov veliko hitreje povzroča toleranco, kot občasna aplikacija z vmesnimi prekinitvami (53). Razvoj tolerance vodi v zahteve po višjih odmerkih in lahko povzroča odtegnitveni sindrom pri prekinitvi dajanja učinkovine. Zaradi velike variabilnosti učinkov fentanila pri novorojencih je aplikacija fentanila težavna in je potrebno individualno določanje odmerka, glede na klinično sliko. Toleranca se pojavi po nekaj dni trajajoči infuziji in predstavlja glavno omejitev uporabe fentanila, kadar je zahtevana podaljšana sedacija (2).

V Arnoldsovih preskusih je 57% novorojencev kazalo abstinenčni sindrom po prekinitvi infuzije fentanila. Zdi se da novorojenci, ki so dobili končni (kumulativni) odmerek, ki je bil višji kot 1,6 mg/kg, ali ki so bili podvrženi zunajtelesni membranski oksigenaciji več kot pet dni, imajo značilno večjo verjetnost za razvoj abstinenčnega sindroma (54). Katz in sodelavci so naredili raziskavo v kateri je sodelovalo 23 otrok, starih od enega tedna do 22 mesecev, ki so bili podvrženi mehanski ventilaciji. Pri odmerkih fentanila, ki so bili višji kot 2,5 mg/kg ali pri infuziji, ki so jo dajali več kot 9 dni, lahko s 100% verjetnostjo pričakujemo razvoj odtegnitvenega sindroma (55). Lahko zaključimo da je odtegnitveni sindrom odvisen tako od odmerka kot tudi trajanja terapije.

### **1.4.1. Farmakokinetični mediatorji opioidne tolerance**

Teorija zasedenosti receptorjev pravi da je farmakološki odgovor proporcionalen frakciji tarčne receptorske populacije, ki je zasedena pri določeni koncentraciji zdravila (56). Ko se koncentracija zdravila v bližini receptorja poveča, se poveča tudi verjetnost vezave na receptor in verjetnost za nastanek učinka. Odnos med časovnim potekom nastanka učinka in kinetiko porazdelitve je v splošnem zelo kompleksen, kar nam dokazujejo časovna neuskklajenost farmakološkega odgovora in sistemske farmakokinetike. Vrsta faktorjev, vključno s počasnim vzpostavljanjem ravnotežja med tarčnim receptorjem in krvjo ali zakasnitev farmakološkega odgovora po vezavi na receptor, lahko povzroči kinetično-dinamične disociacije (50).

#### **1.4.1.1. Metabolični in distribucijski mediatorji tolerance**

Razlike v absorpciji, distribuciji in metabolizmu so vir visoke stopnje variabilnosti v koncentracijah zdravil in posledično visoke stopnje variabilnosti med učinki, ki jih zdravila povzročajo znotraj populacije. Opioidi v velikem obsegu podlegajo 1. in 2. fazi biotransformacije, zato polimorfizmi v citokromih P450 (CYPs) in uridin-5'-difosfat-glukuronil transferazi (UGT) močno vplivajo na delovanje opioidov. To je eden od razlogov za nastanek različnih učinkov znotraj populacije. Npr. v odvisnosti od kombinacije alelov visoko polimorfne CYP2D6, paciente razdelimo v štiri skupine fenotipov: šibki, srednji, hitri in ultra hitri presnavljalci (57). Obstaja nekaj dokazov da ima

indukcija ekspresije encimov pomembnejšo vlogo pri razvoju tolerance, kot pa sami biotransformacijski procesi (58, 59). Vendar, še vedno nimamo dovolj dokazov s katerimi bi lahko potrdili to predpostavko, ker pri dalj časa trajajoči aplikaciji metadona ali morfina ni spremembe razmerja koncentracij starševske učinkovine in metabolita, kar kaže na to, da ne gre za avtoindukcijo (60, 61). Nastanek metabolitov lahko vpliva na razvoj tolerance preko farmakodinamičnih mehanizmov, vendar nimamo dovolj dokazov s katerimi bi potrdili časovno odvisne spremembe očistka opioidnih metabolitov (50).

Poleg metabolizma, ima pomembno vlogo tudi transport učinkovin do receptorskega mesta in določa obseg izpostavljenosti receptorjev učinkovini in posledično tudi farmakološki odgovor. Mnogi pogosto uparabljeni opioidi so substrati prenašalca P-glikoproteina. Gre za od ATP odvisni transmembranski protein, ki ga pri ljudeh kodira gen *MDR1* (62). P-gp se izraža v številnih tkivih, v katerih ima zaščitno vlogo, ker omejuje absorpcijo iz prebavnega trakta ali penetracijo v organe kot so testisi ali možgani. Po drugi strani pa deluje kot ekskretorni transportni sistem v ledvicah in jetrih (63). P-gp regulira sekrecijo centralno sintetiziranih opioidnih peptidov in nevrottransmitterjev iz možganov v sistemsko cirkulacijo (64). Študije, ki so bile izvedene na miših z izbitim genom za P-gp so odkrile da P-gp zmanjšuje porazdelitveni koeficient med možgani in serumom ( $K_p, \text{brain}$ ) in protibolečinske učinke fentanila, metadona in loperamida. Pozitivna regulacija P-gp lahko omeji penetracijo v CŽS in onemogoči protibolečinske učinke nekaterih opioidov (65).

Raziskovalci so ugotovili da pri izpostavljanju transgenih miši rifampicinu, akutnem P-gp inhibitorju in dolgoročnem P-gp induktorju, pozitivna regulacija P-gp v možganskem kapilarnem endoteliju oslabi protibolečinsko delovanje metadona za 70%. V isti študiji je bilo ugotovljeno da so opioidi substrati in induktorji P-gp, kronična terapija pa lahko rezultira v povečani ekspresiji P-gp v krvno-možganski barieri, s posledičnim zmanjšanjem penetracije v CŽS in zmanjšanjem protibolečinskega delovanja (66). Po kronični terapiji z morfinom in oksikodonom so ugotovili da je povečanje P-gp ekspresije skromno, vendar indukcija P-gp v krvno-možganski barieri še vedno ostaja eden od možnih mehanizmov na katerih temelji opioidna toleranca. To minimalno povečanje ekspresije (2-krat) skupaj z zanemarljivim povečanjem aktivnosti, kaže na to, da opioidno posredovana P-gp pozitivna regulacija, vsaj pri živalskih eksperimentih, ne vpliva na opioidno protibolečinsko toleranco v takšni meri, da jo lahko razlikujemo od populacijske FK-FD variabilnosti (67). Raziskovalci so tudi preverjali če je toleranca rezultat nastanka metabolitov, ki se akumulirajo v sistemski cirkulaciji tekom časa. Metaboliti vplivajo na farmakološki

odgovor na enega od dveh možnih načinov: s tekmovanjem s starševsko učinkovino za vezavo na receptor (antagonizem ali delni agonizem), ali z negativno regulacijo receptorskega sistema. Pri ljudeh, morfin metabolizirajo jetra s pomočjo UGT2B7 v morfin-3-glukuronid (M3G) in morfin-6-glukuronid (M6G). Čeprav se morfin večinoma metabolizira v M3G (~5:3 M3G:M6G), ta metabolit ne prispeva k protibolečinskemu delovanju. Nasprotno temu, je M6G nenavaden metabolit 2.faze, zato ker je biološko aktiven, izkazalo se je celo, da ima 3 do 4 krat večjo jakost kot morfin (68).

Nekatere študije so pokazale da M3G kot protibolečinska učinkovina nima bistvenega pomena, vendar vpliva na odzivnost organizma na morfin. Zato je časovno odvisna akumulacija M3G lahko odgovorna za razvoj morfinske tolerance. Skrbna preiskava vpliva M3G na morfinsko protibolečinsko delovanje pri podganah je pokazala, da akutna izpostavljenost M3G, pri koncentracijah, ki so podobne tistim pri farmakološko relevantnih odmerkih morfina, ne zmanjšuje antinociceptivno delovanje morfina do stopnje, ki bi bila pomembna (69, 70). Vendar, koncentracije M3G, ki daleč presežejo tiste potrebne za doseganje farmakološkega odgovora starševske učinkovine, lahko povzročijo nevroekscitacijske odgovore, ki nasprotujejo analgetičnim učinkom, ki so povzročeni z vezavo morfina na opioidne receptorje. Ta nevroekscitacija nam razlaga z M3G-povezano zmanjšanje morfinskega protibolečinskega učinka (71). Odsotnost naloksonske reverzibilnosti nam potrjuje da so ekscitatorni odgovori neodvisni od opioidnih receptorjev. Ena od možnih razlag je ta, da je ekscitacija posredovana preko interakcij z NMDA (N-metil-D aspartat) in GABA ( $\gamma$ -amino-butirojska kislina) receptorji (71, 72). Zaključimo lahko da M3G lahko vpliva na protibolečinsko delovanje in razvoj tolerance, čeprav preko mehanizmov, ki ne potekajo preko  $\mu$ -opiodnih receptorjev .

#### **1.4.2. Farmakodinamski mediatorji opioidne tolerance**

Funkcionalna ali farmakodinamična toleranca je, za razliko od metabolne ali farmakokinetične tolerance, zmanjševanje učinka zdravila s časom kljub konstantnim koncentracijam na mestu delovanja, njena značilnost je histerezna zanka, ki poteka v smeri urnega kazalca v diagramu učinka v odvisnosti od koncentracije (50). V  $E_{max}$ -modelu toleranco najlažje opišemo s časovno odvisnim zmanjševanjem  $E_{max}$ , če je vpletena



negativna regulacija receptorjev in časovno odvisno zmanjševanje  $C_{50}$ , če sumimo da gre za desenzitizacijo receptorjev (73).

Izkazalo se je, da so številne farmakodinamične spremembe zelo pomembne pri razvoju opioidne tolerance. Te prilagoditve vključujejo genetsko predispozicijo, različne podtipе receptorjev, razvoj navzkrižne tolerance, spremenjeno afiniteto do receptorjev, spremembe sekundarnih mediatorjev kot je cikel NO-sintetaze in spremembe v transkripciji (50).

#### **1.4.2.1. Spremembe, ki potekajo preko $\mu$ -opioidnih receptorjev**

Biološki učinki, ki so značilni za opioide so posledica vezave agonista na opioidni receptor, kar povzroči spremembe v prevajanju signalov, s tem pa se upočasni prevajanje bolečine po nevronih. Trije glavni tipi opioidnih receptorjev so  $\mu$ ,  $\delta$  in  $\kappa$  (74). Farmakološke študije z ligandi opioidnih receptorjev pri miših, ki so jim izbili gene za opioidne receptorje kažejo, da so opioidni receptorji  $\mu$  (MOR) primarni posredniki terapevtskih in stranskih učinkov, ki jih povezujemo z opioidi (75).

Opioidni receptorji sodijo v družino receptorjev, ki so vezani na G-proteine. Po vezavi liganda na receptor pride do inhibicije adenilatne ciklaze (AC), posledično pa se zmanjša vsebnost cAMP v celici. Vsi trije podtipi receptorjev izražajo svoje učinke tudi na ionske kanalčke preko neposredne vezave G-proteina na kanalček. Na ta način opioidi pospešujejo odpiranje kalijevih kanalčkov in inhibirajo odpiranje napetostno odvisnih kalcijevih kanalčkov. Membranski učinki zmanjšujejo ekscitacijo nevronov (ker povečana prevodnost za  $K^+$  povzroča hiperpolarizacijo membrane) in sproščanje transmitterjev (zaradi inhibicije vstopa  $Ca^{2+}$ ). Na celičnem nivoju je njihov skupni učinek inhibitorjen. V nekaterih nevronskih poteh opioidi delujejo supresivno na inhibitorne internevrone in na ta način ojačujejo aktivnost nevronov. Na celičnem nivoju imajo vsi trije podtipi receptorjev zelo podobne učinke (76).

Kronična uporaba opioidov povzroča superaktivacijo AC, spremembe v prevodnosti ionskih kanalčkov, povečano sproščanje neurotransmitterjev in vpliva na ekspresijo nekaterih genov. Te spremembe so posledica sprememb v fosforilaciji in ekspresiji CREB-a (cAMP-responsive element binding protein) (77, 78). Lahko rečemo da je protibolečinski učinek posledica kompleksnega zaporedja inhibitornih efektov, ki so različni v primeru akutne in kronične izpostavljenosti opioidom.

Poleg sprememb v signaliziranju, opioidno toleranco povezujemo tudi z zmanjševanjem odzivnosti in ekspresije receptorjev v plazemski membrani. Učinek nekaterih, vendar ne vseh opioidov, je odvisen od fosforilacije s pomočjo G-protein receptorske kinaze (GRK) (79). Fosforilacija receptorjev je prva stopnja desenzitizacije in internalizacije MOR. Sledi ji vezava  $\beta$ -arestina na receptorski kompleks, kar povzroči disociacijo receptorja in G-proteina. Disociacija povzroča desenzitizacijo receptorja, kar rezultira v zmanjšano učinkovitost agonista (80). Vloga  $\beta$ -arestina v desenzitizaciji receptorjev je bila ugotovljena v raziskavi na miših, kjer je ugotovljeno, da povzroča pomanjkanje  $\beta$ -arestina boljše in dalj časa trajajočo analgezijo in manj protibolečinske tolerance.  $\beta$ -arestin vpliva na toleranco tudi z aktivacijo adaptorskih proteinov, ki povezujejo receptorski kompleks s klaritinom, kar rezultira z endocitozo. Po internalizaciji, se receptor povrne v plazemsko membrano kot resenzitiziran receptor ali pa je s pomočjo GPRC-associated sorting protein (GASP) poslan v lizosome, kjer poteče njegova razgradnja (81).

Morfinska opioidna toleranca temelji na drugačnih mehanizmih, kot ostali opioidi. Kljub izjemnim naporom, ki se vlagajo da bi razumeli mehanizme opioidne tolerance, natančen mehanizem njenega razvoja še vedno ni znan (82).

#### 1.4.2.2. Polimorfizmi $\mu$ -opioidnih receptorjev

Variabilnost analgetičnih učinkov znotraj populacije lahko razložimo z opioidno farmakogenetiko. Pri humanem genu, ki kodira MOR (*OPRM1*) je identificiranih več kot 100 polimorfizmov enega nukleotida (SNP, *ang.* single nucleotide polymorphisms), ki vplivajo na odzivnost na opioide, potencial zlorabe in razvoj tolerance (83). Od vseh SNP, je najbolj raziskan polimorfizem A118G v genu *OPRM1*, ki spremeni aminokislinsko zaporedje na mestu 40. Asparagin zamenja asparaginska kislina kar privede do eliminacije zunajceličnega N-glikozilacijskega mesta (84). Ta sprememba zmanjšuje analgetične učinke alfentanila in M6G (85). V *in vitro* študijah z morfinom, fentanilom in metadonom so ugotovili, da takšne spremembe nimajo za posledico spremembo vezavne afinitete. Kljub podrobnim študijam, vpliv polimorfizmov *OPRM1* na vezavno afiniteto, signalne poti in prevodnost ionskih kanalov ni popolnoma jasen. Te spremembe lahko delno vplivajo na razvoj tolerance znotraj populacije (84).

### 1.4.2.3. Opioidni receptorji $\delta$ in $\kappa$

Opioidni receptorji  $\delta$  in  $\kappa$  so tudi mediatorji protibolečinskega učinka, vendar v veliko manjši meri kot MOR. Po daljši izpostavljenosti opioidom se tudi pri  $\kappa$ -opioidnih receptorjih (KOR) pojavi toleranca (86). Toleranca se razvije kot posledica fosforilacije s pomočjo GRK, kar povzroči internalizacijo receptorja (87). Defosforilacija je običajen mehanizem ponovnega vzpostavljanja občutljivosti receptorja, vendar KOR zahtevajo regeneracijo in ponovni nastanek receptorskega kompleksa za regeneracijo protibolečinskega delovanja (88). Na koncu se ekspresija KOR zmanjša, kar rezultira z zmanjšanim farmakološkim odgovorom po dalj časa trajajoči izpostavljenosti opioidom.  $\delta$ -opioidni receptorji (DOR), podobno kot KOR, razvijajo toleranco preko fosforilacije in internalizacije receptorja (89). Čeprav tem receptorjem posvečamo manj pozornosti, je vezava opioidov na DOR in KOR pomembna za protibolečinsko delovanje in razvoj tolerance (50).

### 1.4.2.4. Navzkrižna toleranca

Navzkrižna toleranca se običajno razvije kot posledica dalj časa trajajoče izpostavljenosti eni učinkovini, s posledičnim zmanjšanjem učinka druge, strukturno podobne učinkovine, iz istega farmakološkega razreda. Čeprav se pri opioidih navzkrižna toleranca pogosto javlja, je redko absolutna, kar nam dokazuje izboljšanje tolerance z zamenjavo morfina s hidromorfonom ali oksikodonom, še posebej pri terapiji bolečine pri rakavih obolenjih (90). Razvoj nepopolne tolerance lahko razlagamo z obratnosorazmernim odnosom med intrinzično opioidno učinkovitostjo in toleranco, ker zamenjava morfina s fentanilom, ki je veliko močnejši in se veže na večje število receptorjev, učinkovito izboljšuje protibolečinsko terapijo (91).

### 1.4.2.5. Prispevek NMDA-receptorjev k razvoju opioidne tolerance

Poleg neposrednega delovanja opioidov, so pri protibolečinskemu delovanju in pri razvoju opioidne tolerance vpleteni tudi neurotransmiteriji dopamin, serotonin in glutamin (92). Posebno zanimiv je na NMDA občutljiv glutamatni receptor. Prepletено delovanje MOR in NMDA receptorskih sistemov je posledica kolokalizacije obojih v centralnih tkivih (93).

Pod normalnimi pogoji se  $Mg^{2+}$  veže na receptorski kanalček NMDA receptorskega sistema in preprečuje vstop  $Ca^{2+}$  ionov. Majhne spremembe v koncentracijah glutamata in anorganskih ionov v sinaptični špranji lahko začasno izpodrinejo  $Mg^{2+}$  in omogočajo influks  $Ca^{2+}$  ionov, ki se vežejo in aktivirajo nevronske NO-sintazo (nNOS), CaM in PSD-95 kompleks, ki pretvarja L-Arg v L-Cit in dušikov oksid (NO). Topna gvanilat ciklaza (sGC) s pomočjo NO sodeluje pri pretvorbi GTP v cGMP, ki je mediator tolerance. Kronična izpostavljenost opioidom, stimulira delovanje NMDA receptorjev, s povečevanjem intracelularnih koncentracij  $Ca^{2+}$ , NO in cGMP, kar prispeva k razvoju opioidne tolerance. Uporaba NMDA receptorskih antagonistov, ali inhibitorjev nastanka NO iz L-arginina dokazano poveča protibolečinske učinke, toleranca pa se pojavi nekoliko kasneje (94). Izmed teh dveh pristopov je uporaba antagonistov NMDA receptorjev v predkliničnih in kliničnih raziskavah izkazala večji potencial pri zmanjšanju opioidne tolerance.

Eden od alternativnih pristopov, ki bi lahko bil učinkovit pri terapiji bolečine, je vpliv na periferne NMDA in/ali opioidne receptorje. Na ta način bi dosegli protibolečinski učinek, zmanjšali pa bi obseg centralno posredovanih stranskih učinkov. MOR so prisotni v številnih perifernih tkivih, vključno z tankim in debelim črevesjem, ledvicami, pljuči, vranico, testisi, jajčniki in maternico (95). Gostota OR in NMDA receptorjev na perifernih senzornih aksonih se tekom vnetja poveča, iz tega lahko zaključimo da ti receptorji sodelujejo pri posredovanju periferne antinocicepcije (96). Ugotovili so tudi, da periferno aplicirani opiodi prispevajo tako k protibolečinskemu učinku, kakor tudi k razvoju tolerance, ki jo lahko zmanjšamo s sočasno aplikacijo antagonistov NMDA receptorjev, ki ne prehajajo v centralni živčni sistem (50).

### **1.4.3. FK-FD modeli za opis opioidne tolerance**

#### **1.4.3.1. Princip „Black-box“**

Čeprav je jasno da k razvoju tolerance prispevajo kompleksne biokemične, celične in homeostatske spremembe, FK-FD modeli, vključno s tistimi, ki opisujejo toleranco kot časovno odvisno izgubo intrinzične učinkovitosti ali jakosti, pogosto uporabljajo "black-box" pristop, ki upošteva časovno odvisne spremembe razmerja učinek-koncentracija, ne

upošteva pa specifičnih bioloških mehanizmov. Takšni empirični modeli ponavadi kažejo široko uporabnost in jih lahko uporabimo za opis številnih scenarijev tolerance (97).

Ta model v primeru morfina temelji na predpostavki, da v biotransformacijskem procesu prvega reda, nastaja hipotetični inhibitor, ki je lahko reverzni agonist (enačba 1.14), kompetitivni antagonist (enačba 1.15), nekompetitivni antagonist (enačba 1.16) ali delni agonist (enačba 1.17).

$$E = \frac{E_{\max} C_e^y}{C_{50}^y + C_e^y} - \frac{I_{\max} C_i^y}{C_{50i}^y + C_i^y} \quad \text{enačba 1.14}$$

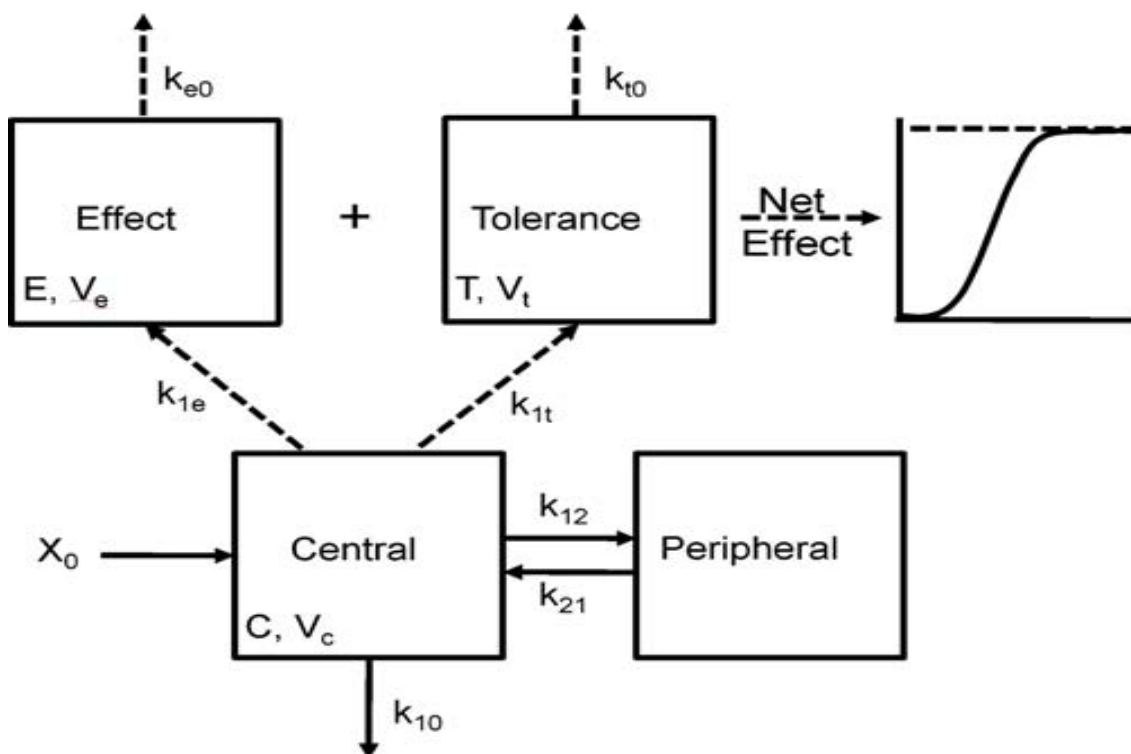
$$E = \frac{E_{\max} C_e^y}{C_e^y + \left( C_{50}^y / C_{50i}^y \right) C_i^y + C_{50}^y} \quad \text{enačba 1.15}$$

$$E = \frac{E_{\max} C_{50i}^y C_e^y}{C_{50}^y C_{50i}^y + C_e^y C_{50i}^y + C_i^y C_{50}^y + C_e^y C_i^y} \quad \text{enačba 1.16}$$

$$E = \frac{E_{\max} C_{50i}^y C_e^y + I_{\max} C_i^y C_{50}^y}{C_{50}^y C_{50i}^y + C_e^y C_{50i}^y + C_i^y E C_{50}^y} \quad \text{enačba 1.17}$$

S pomočjo FK-FD modelov lahko opišemo časovni potek izgube in ponovnega nastanka farmakološkega učinka. Da bi lahko opredelili, kateri od zgoraj naštetih modelov je najprimernejši za opis razvoja tolerance, moramo imeti podatke, ki opisujejo tako zmanjšanje učinka, kakor tudi podatke o ponovnem povečanju učinka.

Časovna odvisnost koncentracij morfina po večkratni aplikaciji bolusnih intravenskih injekcij je predstavljena z dvoprostornim FK modelom (Slika 5), katerega centralni volumen je  $V_c$ , prehajanje učinkovine med centralnim in perifernim prostorom je opisano s hitrostnima konstantama  $k_{12}$  in  $k_{21}$ , eliminacija iz centralnega prostora pa s hitrostno konstantno prvega reda  $k_{10}$  (50). Odvisnost protibolečinskega učinka od časa je opisana s pomočjo pristopa, ki so ga razvili Porchet in sodelavci (98), kjer konstanti prvega reda,  $k_{1e}$  in  $k_{1t}$  povežeta centralni prostor s prostorom učinka in prostorom tolerance, z volumni  $V_e$  in  $V_t$ . Izguba učinka je opisana s konstantama prvega reda  $k_{e0}$  in  $k_{t0}$ .



Slika 5. Shema FK-FD modela za razvoj tolerance s hipotetičnim inhibitorjem (50).

Kot lahko vidimo iz primerov, nam "black-box" modeliranje tolerance omogoča pridobitev zelo uporabnih informacij o dinamiki sistema, ki ga proučujemo, s pomočjo njega lahko opišemo časovno-odvisno izgubo in povrnitev učinka in lahko predvidimo učinek pri različnih načinih aplikacije učinkovine. Z identifikacijo parametrov modela lahko toleranco tudi kvantitativno opredelimo. Taki modeli pa nam ne razkrijejo specifičnih mehanizmov na katerih temelji razvoj tolerance za konkretno učinkovino.

#### 1.4.3.2. Mehanistični pristop

Ko poznamo specifične fiziološke spremembe, ki vodijo do časovno-odvisne izgube farmakološkega učinka, jih lahko preučujemo znotraj mehanističnih FK-FD modelov.

Odnos med koncentracijami morfina v krvi in možganskem tkivu, produkcijo NO v možganih in razvoj tolerance na protibolečinsko delovanje je opisan s kompleksnim FK-FD modelom. V tem modelu so koncentracije morfina v krvi in možganih predstavljene s pomočjo dvoprostornega FK modela. Za opis z morfinom povezanih sprememb v nastajanju NO, z morfinom povezanega povečanja praga za električno stimulacijo in z NO povezanimi znižanji pragov za električno stimulacijo, je bil uporabljen večkomponenten

FD model. Ta relativno zapleten FK-FD model je strukturno podoben „black-box“ modelu, vendar namesto hipotetične strukture, temelji na eksperimentalnih meritvah parametrov (koncentracija NO v možganih). Model je raziskovalcem omogočil dober opis spreminjanja protibolečinskega delovanja morfina, tekom in po prekinitvi dajanja infuzije, v odvisnosti od koncentracije morfina v krvi in možganskem tkivu.

## 2. NAMEN DELA

Opioidi so temelj za zdravljenje zmerne in hude bolečine pri odraslih in otrocih. Njihovo odmerjanje je zlasti pri otrocih problematično zaradi velikih razlik v telesni sestavi, porazdeljevanju zdravila, njegovemu metabolizmu in izločanju, ter spremenljivosti v težavnosti bolezni, zaradi naglih razlik v razvoju živčevja ter razlik v izražanju receptorjev in opioidni farmakodinamiki. Izvedba kliničnih raziskav pri otrocih je težavna, saj je raziskovanje pogosto omejeno z etičnimi načeli. Toleranca in odvisnost se hitro razvijeta, kar omejuje njihovo uporabnost pri dolgotrajni analgeziji. Namen dela je optimizacija načrta klinične farmakološke raziskave fentanila. Preverjali bomo, če lahko na vzorcu 60 otrok, starosti do 2 leti z zadovoljivo točnostjo in natančnostjo ocenjujemo farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti fentanila. Raziskavo bomo optimizirali s pomočjo modeliranja s programskim paketom ADAPT 5. Modela za proučevanje FK in FK-FD lastnosti bomo utemeljili na osnovi literaturnih podatkov. Rezultate populacijskih simulacij, ki jih bomo dobili s pomočjo programskega paketa ADAPT 5, bomo analizirali s programskim paketom NONMEM.

K raziskavi farmakokinetičnih lastnosti ( $CL$ ,  $V_1$ ,  $Q$ ,  $V_2$ ) bomo pristopili tako, da bomo po zapisu FK modela v programskem paketu ADAPT 5, simulirali klinične raziskave za populacije z različnimi vrednostmi inter- in intraindividualne variabilnosti, za tri različna načrta vzorčenja krvi (s tremi, štirimi in petimi odvzemi na posameznega dojenčka). S tako zasnovano raziskavo želimo preveriti kako vrednosti inter- in intraindividualne variabilnosti, ter različni načini vzorčenja vplivajo na točnost in natančnost ocene FK parametrov.

S pomočjo programskega paketa ADAPT 5 in podprograma SAMPLE bomo optimizirali čase vzorčenja krvi za tri, štiri in pet odvzemov na posameznika in na podlagi d- optimalnosti določili časovne intervale za odvzem vzorcev.

K proučevanju farmakodinamičnih lastnosti ( $k_{e0}$ ,  $E_0$ ,  $E_{max}$ ,  $IC_{50}$ ,  $\gamma$ ) bomo pristopili tako da bomo po zapisu FK-FD modela v programskem paketu ADAPT 5, simulirali klinično raziskavo za populacijo z 20% interindividualno variabilnostjo in 10% intraindividualno variabilnostjo. Preverjali bomo točnost in natančnost lahko ocenimo farmakodinamičnih parametrov pri naraščajočih hitrostih infuzije.

Po pregledu literature smo ugotovili da je pojav tolerance in odtegnitvenega sindroma pri fentanilu. Na podlagi ugotovitev iz raziskav Quelleta in Polacka in Tobiasa s sodelavci



bomo s pomočjo programskega paketa ADAPT 5 in podprograma ID identificirali vrednosti parametrov tolerance.

V naši raziskavi bomo preverjali primernost različnih načrtov izvedbe raziskave, Končni cilj je razvoj metodologije za razvoj racionalnega, posamezniku prilagojenega režima odmerjanja z optimalnim razmerjem med učinkovitostjo in varnostjo.

### 3. METODE

S simulacijo smo preizkusili različne načine izvedbe klinične raziskave farmakokinetike in farmakodinamike fentanila pri otrocih. Otrokom bodo merili plazemske koncentracije fentanila in EEG, kot kazalec učinka. V raziskavo bo zajetih 60 otrok starosti do 2 leti. V simulacijah kliničnega preskušanja velikosti vzorca zato nismo spreminjali. Ugotoviti smo želeli kako točno in natančno lahko opredelimo FK in FD lastnosti fentanila na izbranem vzorcu za različne sheme vzorčenja krvi in merjenja EEG.

FK in FD časovne profile smo simulirali s programskim paketom ADAPT 5 (Biomedical Simulations Resource, University of Southern California, ZDA). Za simulacijo smo uporabili literaturne vrednosti FK in FD parametrov fentanila. V naslednjem koraku smo dobljene profile analizirali s programskim paketom NONMEM (Icon Development Solutions, ZDA). Ugotavljali smo kako dobro se vrednosti identificiranih parametrov ujemajo s parametri, ki smo jih uporabili za simulacijo, na populacijskem nivoju (vsi profili zajeti v analizo) in na individualnem nivoju (primerjava parametrov za posamezni profil). V programskem paketu ADAPT 5 smo razvili tudi simulacijski model za pojav tolerance in na osnovi literaturnih podatkov o potrebnem povečevanju odmerka fentanila za vzdrževanje enakega učinka na EEG ocenili približne vrednosti parametrov.

Podatke o FK parametrih fentanila pri odraslih smo pridobili iz literature (13): razpolovna doba distribucijske faze ( $t_{1/2-\alpha} = 0,04$  h), razpolovna doba eliminacijske faze ( $t_{1/2-\beta} = 2,0$  h), razpolovna doba časa ekvilibracije FK z EEG meritvami FD (razpolovna doba prehoda v prostor učinka  $t_{1/2-ke0} = 0,1$  h), očistek ( $CL = 21$  ml/min/kg) in volumen centralnega prostora ( $V_1 = 0,37$  L/kg)

V naslednjem koraku smo farmakokinetične parametre fentanila za odraslega alometrično skalirali na dojenčka (10 kg). Literaturne vrednosti sekundarnih farmakokinetičnih parametrov fentanila za odraslega smo zato v prvem koraku uporabili za izračun (enačbe 3.1 do 3.5) primarnih parametrov (hitrostne konstante eliminacije in porazdelitve ( $k_{el}$ ,  $k_{cp}$  in  $k_{pc}$ )). Iz vrednosti teh pa smo nato izračunali distribucijski očistek (Q) in volumen porazdelitve za stranski prostor ( $V_p$ ) z enačbami 3.6 do 3.7.

$$\lambda_1 = \ln 2 / t_{1/2d}$$

*enačba 3.1*

$$\lambda_2 = \ln 2 / t_{1/2el} \quad \text{enačba 3.2}$$

$$k_{el} = CL / V_1 \quad \text{enačba 3.3}$$

$$\lambda_1 = \left( (K_{el} + K_{cp} + K_{pc}) + \sqrt{(K_{el} + K_{cp} + K_{pc})^2 - 4K_{el}K_{pc}} \right) / 2 \quad \text{enačba 3.4}$$

$$\lambda_2 = \left( (K_{el} + K_{cp} + K_{pc}) - \sqrt{(K_{el} + K_{cp} + K_{pc})^2 - 4K_{el}K_{pc}} \right) / 2 \quad \text{enačba 3.5}$$

$$Q = K_{cp} * V_c \quad \text{enačba 3.6}$$

$$V_2 = Q / K_{pc} \quad \text{enačba 3.7}$$

Z alometričnim skaliranjem (enačbi 3.8 in 3.9) smo določili vrednosti parametrov za 10 kg dojenčka. Pri skaliranju volumna ( $V_1$  in  $V_2$  smo uporabili alometrični eksponent 1, za skaliranje očiska (CL in Q) pa alometrični eksponent 0,75).

$$V_{(10kg)} = V_{odrasli} * \left( \frac{10kg}{70kg} \right) \quad \text{enačba 3.8}$$

$$CL_{(10kg)} = CL_{odrasli} * \left( \frac{10kg}{70kg} \right)^{0.75} \quad \text{enačba 3.9}$$

FD podatke smo pridobili iz raziskave (24) v kateri so spremljali koncentracijo in učinek fentanila na EEG pri 12 odraslih moških pri kirurškem posegu. Pacienti so bili normalne telesne teže in niso imeli kardiovaskularnih, nevroloških, jeternih, ledvičnih ali pljučnih bolezni, ki bi lahko vplivale na odnos mer FK in FD fentanila. Vsi so dobili 0,2 mg glikopirolata in 1 mg pankuronija za preprečevanje bradikardije in rigidnosti prsnega koša. Bazno linijo EEG so snemali 5 minut, nato so pacientom začeli dajati i.v. infuzijo fentanila s hitrostjo 150  $\mu\text{g}/\text{min}$ . Infuzija je bila prekinjena v trenutku, ko so se na EEG začeli pojavljati  $\delta$ -valovi (stadij 3, valovi s frekvenco  $\leq 4$  Hz in amplitudo  $\geq 50$   $\mu\text{V}$ ).

Vzorci arterijske krvi so bili odvzeti na vsakih 0.5-1.0 min v času trajanja infuzije in na 2-4 min po prekinitvi infuzije, vse dokler se EEG ni povrnil na bazni nivo. Dobljenih je bilo približno 25 vzorcev na vsakega pacienta. FD parametre (enačba 4.0) so ocenjevali z nelinearno regresijsko analizo.

$$E = E_o - E_{\max} Ce^\gamma / C_{50}^\gamma + Ce^\gamma \quad \text{enačba 3.10}$$

Zaradi časovne zakasnitve (pojav histerezne zanke) v grafu, ki prikazuje odvisnost učinka od plazemske koncentracije so uporabili FK-FD model posredne povezave (dvoprostorni FK model s hipotetičnim prostorom učinka, ki je prikazan na *Sliki 6*. Določili so naslednje vrednosti FD parametrov: razpolovna doba prehoda učinkovine iz centralnega prostora v hipotetični prostor učinka ( $t_{1/2ke0} = 6,4$  min), učinek bazne linije ( $E_0 = 19,2$  Hz), maksimalni učinek ( $E_{max} = 14,1$  Hz), operacijski faktor, ki omogoča boljše prileganje modela eksperimentalnim podatkom ( $\gamma = 4,9$ ),  $C_{50}$  pa koncentracija učinkovine pri kateri je učinek enak 50% maksimalnega učinka ( $C_{50} = 6,9$  ng/mL).

### **3.1 SIMULACIJA FK IN FD PROFILOV**

Za FK in FK-FD simulacijo smo uporabili programski paket ADAPT 5. Razvoj simulacijskega modela je potekal v naslednjih korakih.

1. Model smo zapisali v obliki diferencialnih enačb;
2. Sistem diferencialnih enačb smo nato zapisali v simbolno v FORTRAN podprogramu;
3. V subrutino VARMOD smo zapisali model za rezidualno (intraindividualno) varianco;
4. Izračunali smo vrednosti interindividulane variance za vse parametre in jih zapisali v subrutino POPINIT podprograma
5. V subrutini OUTPUT smo zapisali izraze za odvisne spremenljivke (pri FK modelu je odvisna spremenljivka koncentracija, pri FK-FD pa koncentracija in učinek)
6. Fortran podprogram smo v programskem paketu ADAPT 5 povezali z modulom SIM.

#### **3.1.1. Simulacija z uporabo FK modela**

Za simulacijo FK profilov smo uporabili populacijsko simulacijo. Uporabili smo ocenjene srednje vrednosti FK parametrov za dojenčke (10 kg). Ker inter- in intraindividualna variabilnost FK fentanila pri dojenčkih nista opisani, smo ju v simulacijah sistematično spreminjali v območju med 10 in 40% za interindividulno in 5 ter 10% za intraindividualno variabilnost. Na ta način smo simulirali 8 različnih situacij kot je

prikazano v Preglednici I. Za vsako kombinacijo inter- in itraindividualne variabilnosti smo simulacijo ponovili petkrat z različnimi semeni za inicializacijo generatorja naključnih števil. Hitrost infuzije je bila v vseh simulacijah 30 µg/h.

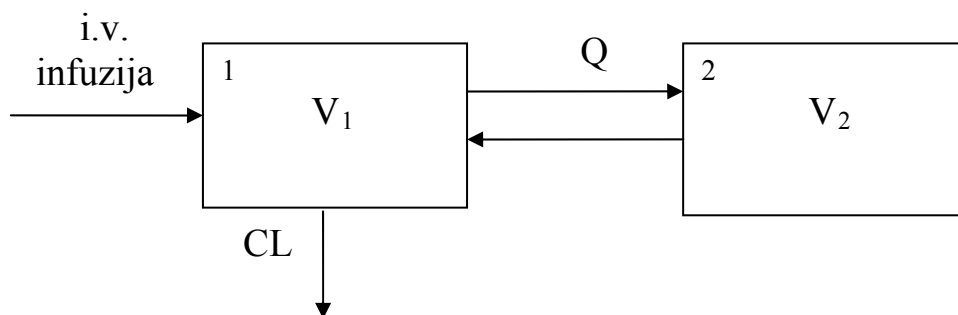
Preglednica I. Načrt za simulacijo klinične raziskave farmakokinetike fentanila z različnimi kombinacijami inter- in intraindividualne variabilnosti. Simulacijo smo za vsako kombinacijo inter- in intraindividualne variabilnosti ponovili petkrat z različnimi semeni za inicializacijo generatorja naključnih števil.

	Populacija							
	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>INTERINDIVIDUALNA VARIABILNOST [%]</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>40</b>	<b>40</b>
<b>INTRAINDIVIDUALNA VARIABILNOST [%]</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>10</b>
<b>Seme<sup>a</sup></b>	Oznaka simulirane klinične raziskave							
<b>1234</b>	1a	2a	3a	4a	5a	6a	7a	8a
<b>5678</b>	1b	2b	3b	4b	5b	6b	7b	8b
<b>9012</b>	1c	2c	3c	4c	5c	6c	7c	8c
<b>7890</b>	1d	2d	3d	4d	5d	6d	7d	8d
<b>4567</b>	1e	2e	3e	4e	5e	6e	7e	8e

<sup>a</sup>Seme za inicializacijo generatorja naključnih števil

Preizkusili smo tri različne načrte vzorčenja krvi (s tremi, štirimi in petimi odvzemi krvi na posameznega dojenčka). Časovne intervale vzorčenja smo optimirali z uporabo modula SAMPLE v programskem paketu ADAPT 5. Ker je v klinični praksi odzvem vzorcev ob točno določenih časih lahko problematičen smo namesto posameznih dočk raje definirali časovne intervale za vzorčenje. Izbor časa vzorčenja znotraj posameznega intervala pri posameznem bolniku je bil naključen.

Za simulacijo FK podatkov smo uporabili dvoprostorni model (*Slika 6.*)



Slika 6. Shema dvoprostornega farmakokinetičnega modela fentanila. Prostor 1 je centralni prostor z volumnom  $V_1$ , prostor 2 pa periferni prostor z volumnom  $V_2$ . CL in Q sta eliminacijski in distribucijski očistek.

Model smo zapisali z diferencialnima enačbama (3.10 in 3.11), kjer je  $X$  količina učinkovine v prostoru, pri čemer se indeks 1 nanaša na centralni prostor, indeks 2 pa na periferni prostor.

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = -\left(\frac{CL}{V_1} + \frac{Q}{V_1}\right)x_1(t) + \frac{Q}{V_2}x_2(t) \quad \text{enačba 3.11}$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = \frac{Q}{V_1}x_1(t) - \frac{Q}{V_2}x_2(t) \quad \text{enačba 3.12}$$

Sistem diferencialnih enačb smo nato zapisali v FORTRAN podprogram razumljiv paketu ADAPT. FK parametre smo definirali z indeksirano spremenljivko P (enačbi 3.13 in 3.14)

$$XP(1) = -(P(1) + P(4)) / P(2)X(1) + P(4) / P(5)X(2) \quad \text{enačba 3.13}$$

$$XP(2) = P(4) / P(2)X(1) - P(4) / P(5)X(2) \quad \text{enačba 3.14}$$

Za izračun intraindividualne variance ( $\sigma^2$ ,  $V(1)$ ) smo uporabili proporcionalen model napake (enačbi 3.15 in 3.16), kjer sta  $\sigma_{\text{slope}}$  in  $PV(1)$  koeficient intraindividualne variabilnosti.

$$\sigma^2 = (\sigma_{\text{slope}}y(t))^2 \quad \text{enačba 3.15}$$

$$V(1) = (PV(1)Y(1))^{**2} \quad \text{enačba 3.16}$$

Z enačbo 3.17 smo izračunali še vrednosti interindividualne variance posameznih FK parametrov in jih zapisali v subrutino POPINIT.

$$Pcov(X,X) = [P(X) * CV]^2 \quad \text{enačba 3.17}$$

Izhod modela (plazemska koncentracija) smo izračunali tako, da smo količino v centralnem prostoru delili z volumnom centralnega prostora (enačba 17 in enačba 18.):

$$y(t) = X_1(t) / V_1 \quad \text{enačba 3.18}$$

$$Y(1) = X(1) / P(2) \quad \text{enačba 3.19}$$

### 3.1.2. Simulacija z uporabo FK - FD modela

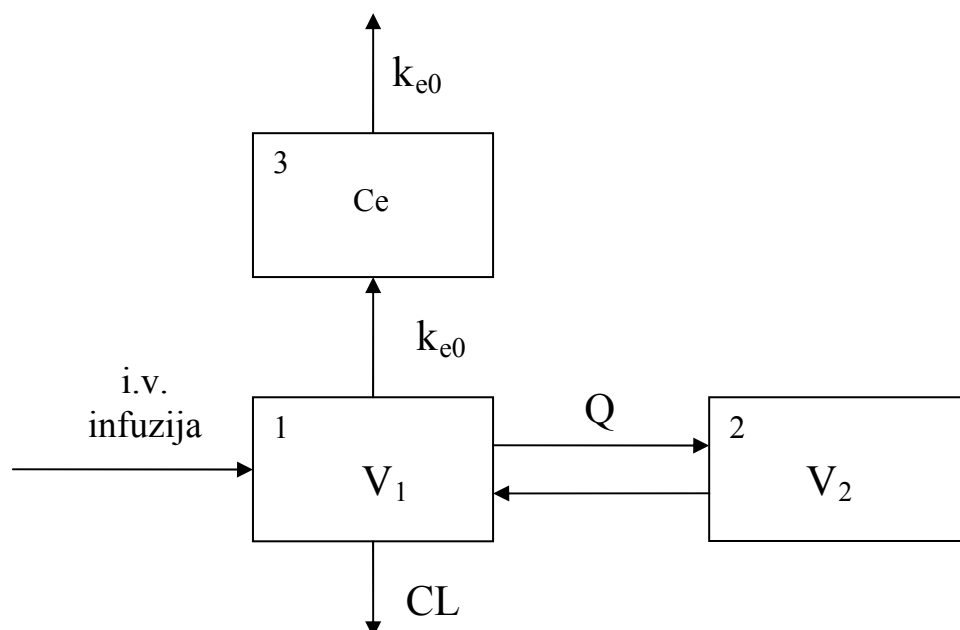
V praksi je zaradi pojava tolerance potrebno povečati odmerek fentanila že po približno treh dneh dajanja fentanila. Odnos med FK in FD fentanila smo zato simulirali za različne hitrosti infuzije fentanila v območju med 30 in 300  $\mu\text{g/h}$  (30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300  $\mu\text{g/h}$ ). Za populacijsko simulacijo smo uporabili modul SIM iz programskega paketa ADAPT 5. Inter- in intraindividualno variabilnost smo nastavili na 20 in 10%. Simulacijo smo za vsako hitrost infuzije ponovili petkrat z različnimi semeni za inicializacijo generatorja naključnih števil (preglednica II).

Preglednica II. Načrt za simulacijo klinične raziskave farmakokinetike in farmakodinamike fentanila. Simulacijo smo za vsako hitrost infuzije ponovili petkrat z različnimi semeni za inicializacijo generatorja naključnih števil.

POPULACIJA 4 (20% interindividualna variabilnost, 10% interindividualna variabilnost)											
Hitrost infuzije [µg/h]	Oznaka podatkov	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
<sup>b</sup> Seme	a	1234									
	b	5678									
	c	9012									
	d	7890									
	e	4567									

<sup>b</sup>Seme za inicializacijo generatorja naključnih števil

Za preučevanje odnosa med koncentracijo fentanila in učinkom na EEG smo farmakokinetičnemu modelu dodali še hipotetični prostor učinka in dobili triprostorni model prikazan na Sliki 7.



*Slika 7.* Farmakokinetično-farmakodinamični model fentanila s hipotetičnim prostorom učinka. Prostor 1 je centralni prostor z volumnom  $V_1$ , prostor 2 je periferni prostor z volumnom  $V_2$ , prostor 3 je hipotetični prostor učinka, s koncentracijo učinkovine  $C_e$ , prehod učinkovine med centralnim in perifernim prostorom je opisan z distribucijskim očistkom  $Q$ , učinkovina se iz centralnega prostora eliminira z očistkom  $CL$ , v prostor učinka pa prehaja s hitrostno konstatno  $k_{e0}$ .



FK-FD model smo zapisali z diferencialnimi enačbami za prostore 1, 2 in 3 (enačbe 3.20, 3.21 in 3.22):

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = -\left(\frac{CL}{V_1} + \frac{Q}{V_1}\right)x_1(t) + \frac{Q}{V_2}x_2(t) \quad \text{enačba 3.20}$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = \frac{Q}{V_1}x_1(t) - \frac{Q}{V_2}x_2(t) \quad \text{enačba 3.21}$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt} = K_{eo} \frac{x_1}{V_1} - K_{eo}X_3 \quad \text{enačba 3.22}$$

Sistem diferencialnih enačb smo nato zapisali v FORTRAN podprogram razumljiv paketu ADAPT 5 (enačbe 3.23, 3.24, 3.25):

$$XP(1) = -(P(1) + P(4)) / P(2)X(1) + P(4) / P(5)X(2) \quad \text{enačba 3.23}$$

$$XP(2) = P(4) / P(2)X(1) - P(4) / P(5)X(2) \quad \text{enačba 3.24}$$

$$XP(3) = P(6) / P(2)X(1) - P(6)X(3) \quad \text{enačba 3.25}$$

Za izračun intraindividualne variance ( $\sigma^2$ ,  $V(1)$ ) smo uporabili proporcionalen model napake (enačbi 3.26 in 3.27), kjer sta  $\sigma_{slope}$  in  $PV(1)$  koeficient intaindividualne variabilnosti.

$$\sigma^2 = (\sigma_{slope}y(t))^2 \quad \text{enačba 3.26}$$

$$V(1) = (PV(1)Y(1))^{**2} \quad \text{enačba 3.27}$$

Vrednosti interindividualne variance parametrov smo izračunali z enačbo 3.28 in jih zapisali v subrutino POPINIT.

$$Pcov(X,X) = [P(X) * CV]^2 \quad \text{enačba 3.28}$$

Definirali smo še izhoda iz modela, ki predstavljata plazemsko koncentracijo fentanila ( $Y(1)$ ) in frekvenco delta valov v EEG ( $Y(2)$ ) (enačbi 3.29. in 3.30) in ju z (enačbama 3.31 in 3.32), zapisali v subrutino OUTPUT FORTRAN podprograma.

$$y(t) = X_1(t)/V_1 \quad \text{enačba 3.29}$$

$$E = E_0 - \frac{E_{\max} C_e^\gamma}{C_{50}^\gamma + C_e^\gamma} \quad \text{enačba 3.30}$$

$$Y(1) = X(1)/P(2) \quad \text{enačba 3.31}$$

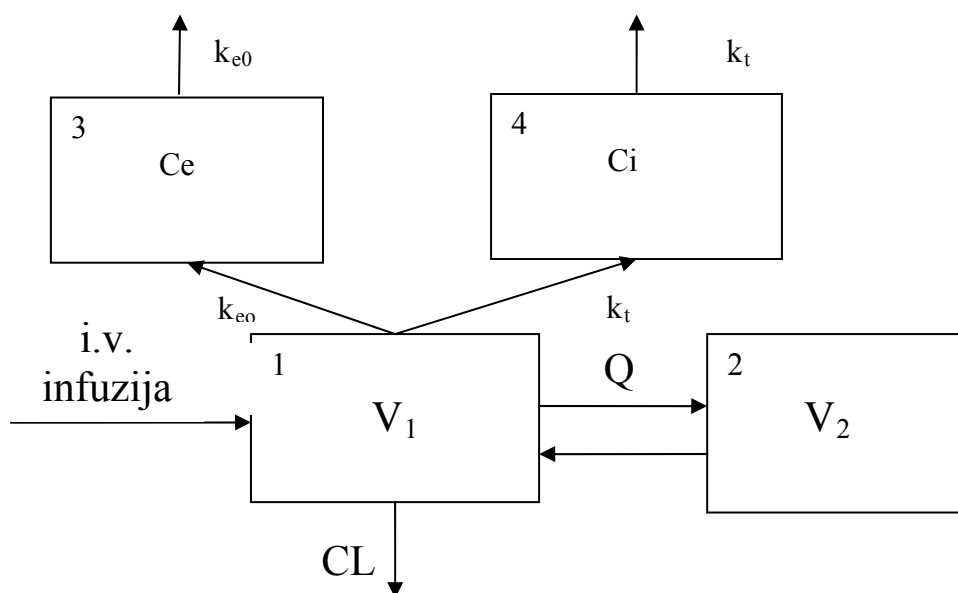
$$Y(2) = P(7) + P(8) - P(8)X(3)**P(10)/(P(9)**P(10) + X(3)**P(10)) \quad \text{enačba 3.32}$$

## 3.2. MODEL TOLERANCE

Model za razvoj tolerance na fentanil smo razvili na osnovi raziskave, ki sta jo naredila Quillet in Polack (11). Proučevala sta odnos med FK in FD pri podganah po intravenskem dajanju morfina s kontinuirano infuzijo. V raziskavi sta morfin dajala podganam z i.v. infuzijo tekom 12h. Želeli sta doseči pet različnih koncentracij v stacionarnem stanju (C<sub>ss</sub>), zato sta uporabila različne hitrosti infuzije. Merila sta koncentracijo morfina in protibolečinski učinek. Skupine podgan sta proučevala še naslednjih 18 dni po prekinitvi 12-urne morfinske infuzije in primerjala farmakološke učinke s tistimi, ki so nastali 15 minut po i.v. bolusu. Rezultate sta opisala z modelom, ki je predstavljen na sliki 8.

Model, ki smo ga uporabili za opis tolerance na fentanil predpostavlja nastanek hipotetičnega inhibitorja, ki je parcialni agonist, z zelo nizko intrinzično aktivnostjo in visoko afiniteto.

Približne vrednosti parametrov modela smo določili na osnovi raziskave (99) v kateri so raziskovalci tekom 5 dni kontinuiranega dajanja fentanila z infuzijo hitrost infuzije povečevali tako, da so vzdrževali enak učinek na parameter BIS. Za ohranjenje konstantne vrednosti BIS so morali v petih dneh odmerok fentanila povečati trikrat kot je prikazano v preglednici 3.



Slika 8. Shematski prikaz FK-FD modela tolerance na fentanil. FK-FD modelu je dodan hipotetični prostor tolerance v katerem je koncentracija hipotetičnega parcialnega agonista fentanila enaka  $C_i$  (prostor 4). Prehod parcialnega agonista v in iz prostora tolerance poteka s hitrostno konstanto  $k_t$ .

Preglednica III. Dnevni odmerek midazolama in fentanila, ki je potreben za vzdrževanje željenega nivoja sedacije tekom pet dnevnega zdravljenja s fentanilom (BIS članek).

DAN	ODMEREK MIDAZOLAMA [μg]	ODMEREK FENTANILA [μg]	BIS
1	230.4	4056	32
2	254.4	6560	28
3	288	8664	31
4	326.4	11368	34
5	460.8	13172	35

Z uporabo podprograma ID (*ang. Identification*) iz programskega paketa ADAPT 5, ter podatkov, ki so prikazani v preglednici 3, smo identificirali vrednosti parametrov modela tolerance. Vhodni podatki za identifikacijo so zbrani v preglednici IV.

Preglednica IV. Vhodni podatki za identifikacijo parametrov modela tolerance. Hitrost infuzije smo spreminjali vsakih 24 ur, pri čemer se učinek, izmerjen na sredini dnevnega intervala, ni spreminjal.

Časovni interval [h]	Hitrost infuzije [ $\mu\text{g/h}$ ]	Čas meritve EEG [h]	Frekvenca delta valov v EEG [Hz]
0 - 24	169	12	9.27
24 - 48	273	36	9.27
48 - 72	361	60	9.27
72 - 96	474	84	9.27
96 - 120	549	108	9.27

Za začetne vrednosti parametrov modela tolerance smo uporabili naslednje vrednosti, ki smo jih izbrali na osnovi ugotovljenih vrednosti za toleranco na morfin pri podganah ( $k_t = 0.01 \text{ h}^{-1}$ ,  $I_{\max}(\text{parcialni agonist}) = I_{\max}(\text{fentanil}) \cdot 0.1$ ,  $C_{50i} \sim 85\% C_{50}(\text{fentanil})$ )

Model za toleranco smo zapisali z diferencialnimi enačbami za prostore 1, 2, 3 in 4 (enačbe 3.33, 3.34, 3.35 in 3.36):

$$\frac{dx_1}{dt} = -\frac{CL+Q}{V_1}x_1 + \frac{Q}{V_2}x_2 \quad \text{enačba 3.33}$$

$$\frac{dX_2}{dt} = \frac{Q}{V_1}x_1 - \frac{Q}{V_2}x_2 \quad \text{enačba 3.34}$$

$$\frac{dX_3}{dt} = \frac{k_{e0}}{V_1}x_1 - k_{e0}X_3 \quad \text{enačba 3.35}$$

$$\frac{dX_4}{dt} = \frac{k_{lt}}{V_1}x_1 - k_{lt}X_4 \quad \text{enačba 3.36}$$

Sistem diferencialnih enačb smo nato zapisali v FORTRAN podprogram razumljiv paketu ADAPT 5 (enačbe 3.37, 3.38, 3.39, 3.40):

$$XP(1) = -(P(1) + P(4)) / P(2)X(1) + P(4) / P(5)X(2) \quad \text{enačba 3.37}$$

$$XP(2) = P(4) / P(2)X(1) - P(4) / P(5)X(2) \quad \text{enačba 3.38}$$

$$XP(3) = P(6) / P(2)X(1) - P(6)X(3) \quad \text{enačba 3.39}$$

$$XP(4) = P(11) / P(2)X(1) - P(11)X(4) \quad \text{enačba 3.40}$$

Za izračun intraindividualne variance ( $\sigma^2$ ,  $V(1)$ ) smo uporabili proporcionalen model napake (enačbi 3.42 in 3.42), kjer sta  $\sigma_{slope}$  in  $PV(1)$  koeficient intraindividualne variabilnosti.

$$\sigma^2 = (\sigma_{slope}y(t))^2 \quad \text{enačba 3.41}$$

$$V(1) = (PV(1)Y(1))^{**2} \quad \text{enačba 3.42}$$

Vrednosti interindividualne variance parametrov smo izračunali z enačbo 3.43 in jih zapisali v subrutino POPINIT.

$$Pcov(X,X) = [P(X) * CV]^2 \quad \text{enačba 3.43}$$

Definirali smo še izhod iz modela, ki predstavlja frekvenco delta valov v EEG ( $Y(1)$ ) (enačba 3.44) in ga zapisali (enačba 3.45) v subrutino OUTPUT FORTRAN podprograma.

$$E = E_0 - \frac{E_{\max} C_{50i}^y C_e^\gamma + I_{\max} C_i^\gamma C_{50}^\gamma}{C_{50}^\gamma C_{50i}^\gamma + C_e^\gamma C_{50i}^\gamma + C_i^\gamma C_{50}^\gamma} \quad \text{enačba 3.44}$$

$$E = P(7) + P(8) - \frac{(P(8)P(12)**P(10)P(4)**P(10) + P(13)X(5)**P(10)P(9)**P(10))}{(P(9)**P(10)P(12)**P(10) + X(4)**P(10)P(12)**P(10) + X(5)**P(10) + P(9)**P(10))}$$

$$\text{enačba 3.45}$$

### **3.3. OPTIMIZACIJA ČASOV VZORČENJA**

S pomočjo podprograma SAMPLE iz programskega paketa ADAPT 5, s katerim je mogoča D-optimizacija, smo optimirali čase vzorčenja za najbolj natančno oceno parametrov FK. Optimizacijo smo izvedli za 3, 4 in 5 odvzetih vzorcev na pacienta. Dodatno smo meritev BIS simulirali še neposredno pred začetkom infuzije fentanila (bazna linija).

### **3.4. ANALIZA FK IN FD PROFILOV**

Za analizo FK in FK-FD profilov smo uporabili metodo nelinearnega modeliranja mešanih učinkov s programskim paketom NONMEM (*ang. Nonlinear Mixed Effects Modeling*). Program je bil prvič izdelan leta 1979, razvit pa je bil na Kalifornijski univerzi v San Francisku (UCSF). Trenutno je v uporabi novejša različica NONMEM, verzija 6 in 7 (Icon Development, Ellicott city, Maryland).

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 (100)

Pri razvoju populacijskih farmakokinetičnih modelov običajno uporabljamo nelinearno modeliranje mešanih učinkov. Na ta način na podlagi meritev pridobljenih na skupini bolnikov ocenimo povprečne vrednosti farmakokinetičnih in farmakodinamičnih parametrov in njihovo variabilnost. Model v tem primeru predstavlja orodje za učenje in razumevanje odnosov med odmerkom zdravila in njegovo učinkovitostjo ali toksičnostjo v telesu. Farmakokinetično modeliranje lahko uporabimo pri načrtovanju terapije, pri čemer prispevamo k učinkovitosti razvojnega procesa. Postopek modeliranja priznava tudi FDA (101).

Populacijski farmakokinetični pristop smo uporabili za oceno farmakokinetično-farmakodinamičnih lastnosti. Pri tem smo sočasno analizirali podatke vseh oseb, kljub temu pa nam je model omogočil razlikovanje med interindividualnimi in intraindividualnimi podatki. Sočasno smo ocenili tudi srednje vrednosti farmakokinetičnih parametrov in variabilnosti le-teh.

Med najbolj pomembne cilje populacijske farmakokinetike prištevamo razvoj modela s sočasnimi spremenljivkami, ki podaja zvezo med parametri modela in drugimi sočasnimi spremenljivkami, ki opišejo demografske in bolezenske dejavnike, ter dejavnike okolja in so značilne za posameznika. Zveza med parametrom in takšno spremenljivko razloži zakaj se farmakokinetični profil med posamezniki razlikuje (102).

V nelinearnem modeliranju mešanih učinkov se izraz *mešani* nanaša na kombinacijo stalnih in naključnih učinkov. Populacijski farmakokinetični model je sestavljen iz dveh podmodelov: strukturnega in statističnega. S pomočjo strukturnega podmodela smo opisali trend podatkov (npr. dvoprostorni model) z uporabo parametrov stalnih učinkov. S pomočjo statističnega podmodela pa smo opisali interindividualno in rezidualno variabilnost (naključne učinke).

Pri ocenjevanju parametrov modela pridobimo ocene stalnih učinkov in ocene naključnih učinkov. Pri tem minimiziramo vrednost objektivne funkcije. Postopek minimizacije se izvaja z uvajanjem numeričnega iskanja v prostoru parametrov, in se začne pri začetnih ocenah. Med postopkom minimizacije se objektivna funkcija računa za večje število točk v prostoru parametra in število teh ocen je merilo postopka minimizacije.

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 največja. Večje kot je verjetje, boljše je ujemanje modela s podatki.

V postopku minimizacije nižja vrednost objektivne funkcije pomeni boljše ujemanje modela s podatki. Največje verjetje je doseženo, ko je dosežen minimum objektivne funkcije. NONMEM izračuna srednje vrednosti, variance in morebitne kovariance posameznih FK in FD parametrov. Funkcijo verjetja je sicer težko oceniti zaradi nelinearnega vstopa naključnih učinkov v model. NONMEM v tem primeru uvaja aproksimacijo, ki se izraža skozi postopek linearizacije naključnih učinkov. Na voljo so tri metode: prva metoda je FO (ang. *first order*), kjer linearizacija temelji na na razvoju prvega člena Taylorjeve vrste okoli populacijske ocene parametra. S to metodo določimo

samo ocene populacijskih parametrov, individualne parametre pa dobimo posteriorno kot empirične Bayesove ocene. Druga metoda je FOCE (*ang. first order conditional estimation*), ki predstavlja izboljšavo prve metode in se od FO razlikuje v tem, da razvoj Taylorjeve vrste izvede okoli predhodne ocene individualnih PK in PD vrednosti parametrov. Tretja metoda, ki je še bolj izpopolnjena FOCE metoda, vključuje interakcijo med interindividualnimi in intraindividualnimi naključnimi učinki, in se imenuje FOCEI (*ang. first order conditional estimation with interaction*). Slednja se od FOCE razlikuje v načinu obravnavanja rezidualne napake. Med postopkom računanja OFV se zaradi vključene interakcije ohrani odvisnost modela od rezidualne napake na  $\eta$  vrednostih, kar pomeni da je rezidualna napaka ovrednotena na podlagi napovedi, ki temelji na ocenjenih parametrih. Ocena parametrov s FOCEI metodo je boljša od tipične ocene parametrov, ki interakcije ne upošteva.

V NONMEM knjižnici (PREDDP) imamo na voljo tudi različne podprograme s skupnim imenom ADVAN, ki predstavljajo različne farmakokinetične modele, ter podprograme s skupnim imenom TRANS, ki ponujajo različne načine parametrizacije farmakokinetičnih modelov.

## **3.5. VREDNOTENJE MODELOV**

### **3.5.1. Porazdelitev vrednosti $\eta$**

Farmakokinetični in farmakodinamični parametri se razlikujejo med posamezniki v populaciji. Znale, oziroma tiste lastnosti, ki jih lahko opazujemo, izmerimo, in so vzrok variabilnosti imenujemo stalni učinki in se v NONMEM označujejo z malo grško črko *theta*,  $\theta$ . Stalne učinke lahko napovedujemo s pomočjo modela, medtem ko naključnih učinkov ne moremo napovedati vnaprej. Ločimo dva vira naključnih variabilnosti v bioloških vzorcih. Prvi vir variabilnosti je razlika med osebki v populaciji, ki jo opredelimo kot interindividualno variabilnost. Drugi vir variabilnosti pa je rezidualna napaka, in se nanaša na razliko v oceni opazovanega znaka, ki jo dobimo z merjenjem. Ta vir variabilnosti imenujemo intraindividualna variabilnost (103). Naključne spremenljivke torej opisujejo razlike med osebki. Odstopanja eksperimentalno določenih parametrov od povprečja poljubnega parametra v celotni populaciji so v NONMEM definirani z malo



grško črko *eta*,  $\eta$ , zato  $\eta$  predstavlja statistični podmodel za interindividualno variabilnosti.  $\eta$  je slučajna spremenljivka s povprečjem 0 in varianco  $\omega^2$ .

### 3.5.2. Točnost

Točnost ali pravilnost rezultatov je merilo za ujemanje rezultatov z dejansko vrednostjo. Pri tem smo ugotavljali odstopanje povprečja rezultatov znotraj določene populacije od dejanske vrednosti. Točnost ocen FK parametrov ( $CL$ ,  $V_1$ ,  $Q$ ,  $V_2$ ) in FD parametrov ( $k_{e0}$ ,  $E_0$ ,  $E_{max}$ ,  $C_{50}$ ,  $\gamma$ ) ter inter- in intraindividualne variabilnosti smo preverjali tako, da smo ocene primerjali z dejanskimi vrednostmi, ki smo jih uporabili za simulacijo v ADAPT 5. Točnost ocen smo izračunali z enačbo 3.46, kjer je  $X_i$  ocenjena vrednost parametra in  $X_t$  teoretična (prava) vrednost parametra.

$$\text{Točnost [\%]} = (X_i/X_t) * 100$$

*enačba 3.46*

### 3.5.3. Oženje variabilnosti

Oženje variabilnosti (shrinkage) nam pove kako natančno lahko na osnovi danih podatkov ocenimo varianco. Ocenimo ga s pomočjo enačbe 3.47, kjer je  $SD(P_i)$  standardni odklon individualnih ocen parametra  $P_i$ ,  $\omega$  pa ocena interindividualne variabilnosti tega parametra dobljena z NONMEM.

$$\text{Oženje} = 1 - \frac{SD(P_i)}{\omega}$$

*enačba 3.47*

### 3.5.4. Natančnost individualnih ocen parametrov

Natančnost individualnih ocen FK in FD parametrov smo opredelili z RMSE (*ang. Root Mean Square Error*). RMSE smo izračunali z enačbo 3.48, kjer je  $X_{it}$  teoretična (prava) vrednost parametra pri osebi  $i$ ,  $X_i$  pa ocenjena vrednost parametra pri isti osebi,  $n$  je število vseh pacientov, ki so zajeti v analizo.

$$RMSE = \sqrt{\left[ \frac{\sum_{i=1}^n \left( \frac{X_{it} - X_i}{X_i} \right) * 100\%}{n} \right]^2}$$

*enačba 3.48*

## 4. REZULTATI

V Preglednici V so zbrane vrednosti FK in FD parametrov fentanila, ki smo jih uporabili za simulacijo klinične raziskave.

Preglednica V. Vrednosti FK in FD parametrov parametrov, ki smo jih uporabili za simulacijo klinične raziskave.

Parameter	Literaturna vrednost (odrasli)	Izračun po formuli	Alometrično skaliranje za 10kg težkega otroka	Uporabljena vrednost
$t_{1/2-\alpha}$	2.40 min <sup>(13)</sup>	/	/	0.04 h
$t_{1/2-\beta}$	2.00 h <sup>(13)</sup>	/	/	2.00 h
$V_1$	0.37 L/kg <sup>(13)</sup>	/	0.37 * 10	3.70 L
$V_2$	/	$Vd=Q/Kpc$	$Vd(10kg)=Vd(odrasli)*(10kg/70kg)$	26.2 L
CL	88.2 L/h <sup>(13)</sup>	/	$CL(10kg)=CL(odrasli)*(10kg/70kg)**0.75$	20.5 L/h
Q	/	$Q=Kcp*Vc$	$Q(10kg)=Q(odrasli)*(10kg/70kg)**0.75$	75.26 L/h
$\lambda_1$	/	$\lambda_1=\ln 2/t_{1/2d}$	/	17.329 h <sup>-1</sup>
$\lambda_2$	/	$\lambda_2=\ln 2/t_{1/2el}$	/	0.347 h <sup>-1</sup>
kel	/	$Kel=CL/V1$	/	
$Kcp$	/	$\lambda_1=\{(Kel+Kcp+Kpc)+SQRT[(Kel+Kcp+Kpc)**2-4*Kel*Kpc]\}/2$	/	12.505 h <sup>-1</sup>
$Kpc$	/	$\lambda_2=\{(Kel+Kcp+Kpc)-SQRT[(Kel+Kcp+Kpc)**2-4*Kel*Kpc]\}/2$	/	1.766 h <sup>-1</sup>
$E_0$	19.2 Hz <sup>(24)</sup>	/	/	19.2 Hz
$C_{50}$	6.9 ng/mL <sup>(24)</sup>	/	/	6.9 µg/L
$\gamma$	4.9 <sup>(24)</sup>	/	/	4.9
$E_{max}$	14.1 Hz <sup>(24)</sup>	/	/	14.1 Hz
$t_{1/2keo}$	0.107 h <sup>(13)</sup>	/	/	0.107 h
$k_{eo}$	/	$Keo=\ln 2/t_{1/2keo}$	/	7.0 h <sup>-1</sup>

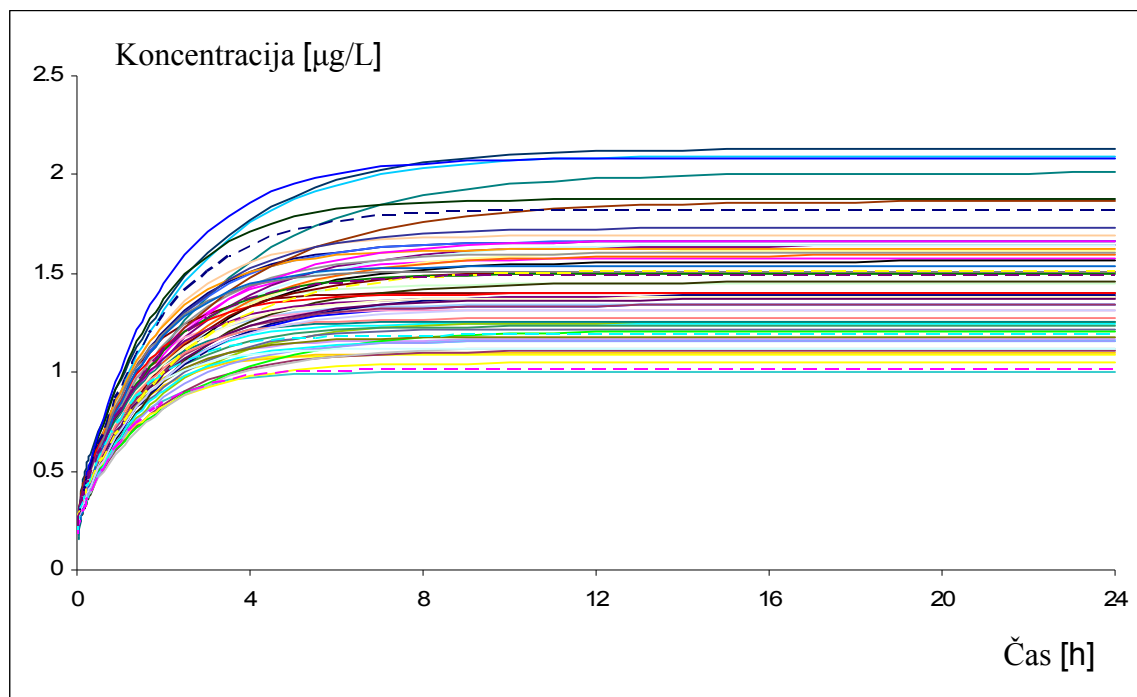
Vrednosti interindividualne variance FK in FD parametrov so zbrane v preglednici VI.

Preglednica VI. Vrednosti interindividualne variance FK in FD parametrov.

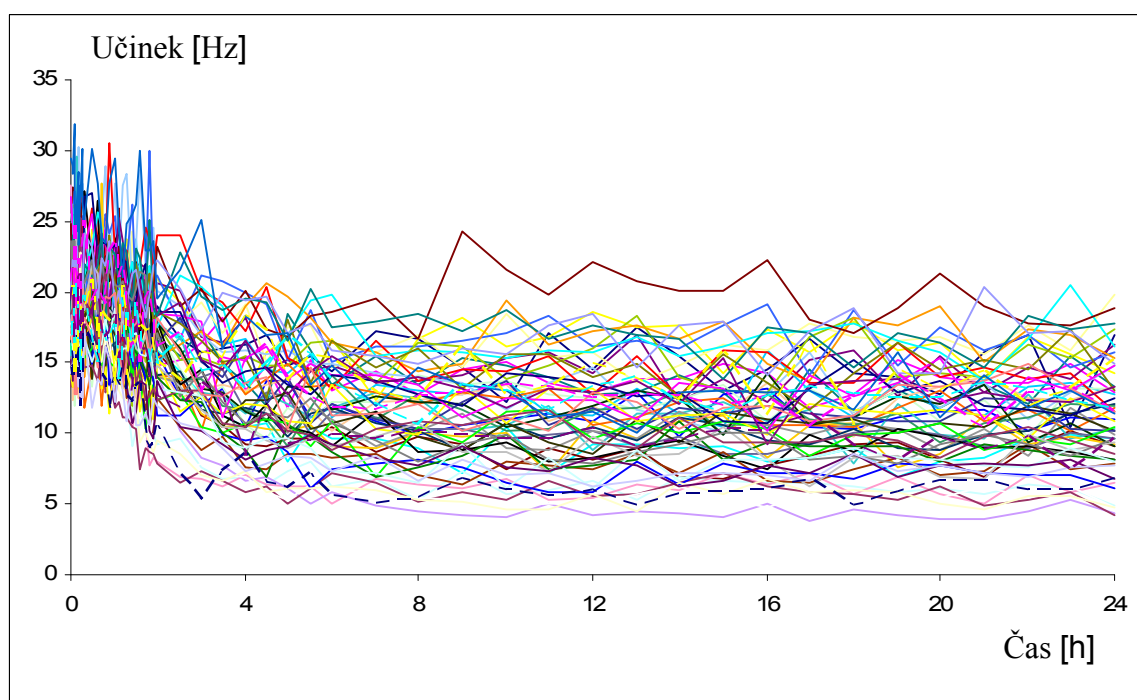
		INTERINDIVIDUALNA VARIABILNOST [%]			
		10	20	30	40
PARAMETER	VREDNOSTI PARAMETROV	KOVARIANCA			
CL	20.5	4.20	16.81	37.82	67.24
V <sub>1</sub>	3.7	0.14	0.55	1.23	2.19
Q	75.3	56.70	226.80	510.31	907.21
V <sub>2</sub>	26.2	6.86	27.46	61.78	109.83
K <sub>e0</sub>	6.5	0.42	1.69	3.80	6.76
E <sub>0</sub> -E <sub>max</sub>	5.1	0.26	1.04	2.34	4.16
e <sub>max</sub>	14.1	1.99	7.95	17.89	31.81
C <sub>50</sub>	6.9	0.48	1.90	4.28	7.62
γ	4.9	0.24	0.96	2.16	3.84

#### **4.1. REZULTATI SIMULACIJE S FK IN FK - FD MODELOM**

Na slikah 9 in 10 so prikazani rezultati populacijske simulacije FK in FD fentanila za situacijo 4a (hitrost infuzije 30 µg/h, interindividualna variabilnost 20%, intraindividualna variabilnost 10%).



Slika 9. Rezultati populacijske simulacije FK fentanila po intravenski infuziji 30  $\mu\text{g/h}$  pri 60 otrocih (situacija 4a, interindividualna variabilnost 20%, intraindividualna variabilnost 10%).

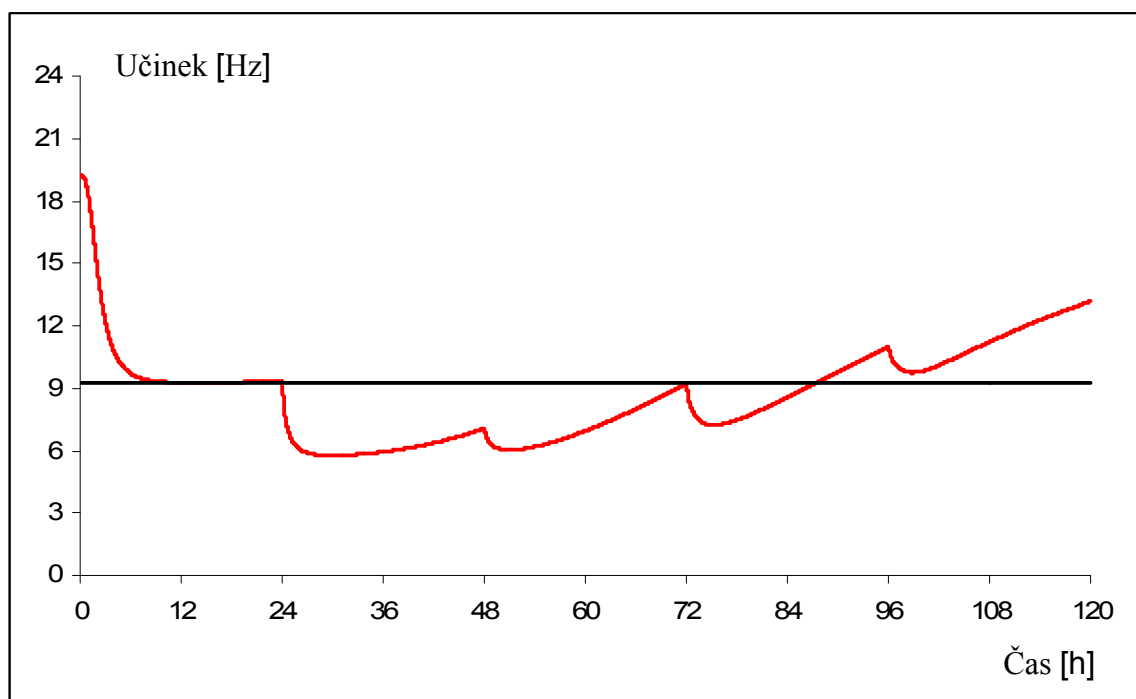


Slika 10. Simulacija farmakodinamike fentanila (učinek na EEG) po intravenski infuziji 150  $\mu\text{g/h}$  pri 60 otrocih (situacija 4a, interindividualna variabilnost 20%, intraindividualna variabilnost 10%).

## 4.2. IDENTIFIKACIJA PARAMETROV MODELA TOLERANCE

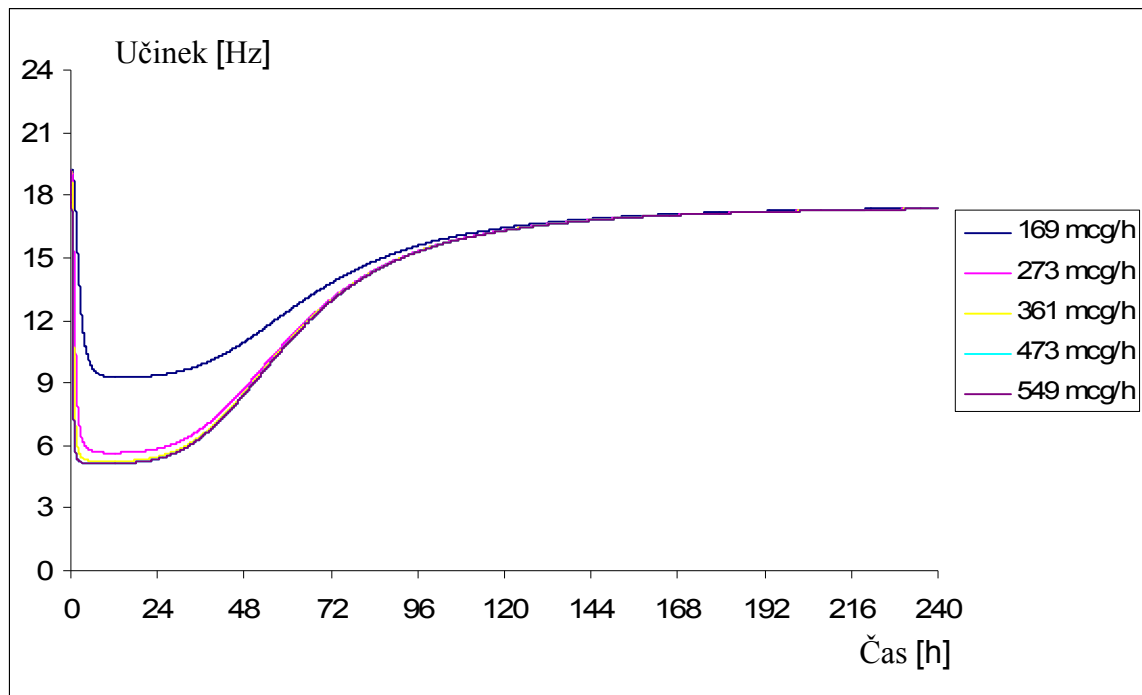
Kot začetne vrednosti parametrov modela tolerance, uporabili naslednje vrednosti  $k_{1t} = 0.01 \text{ h}^{-1}$ ,  $C_{50i} = 5.00 \text{ } \mu\text{g/L}$  in  $I_{\max} = 1.410 \text{ Hz}$ . Na osnovi vhodnih podatkov, ki so podani v Preglednici IV, smo ugotovili, da je jakost hipotetičnega agonista fentanila ( $C_{50i}$ ) enaka  $3.172 \text{ } \mu\text{g/L}$ . Vrednosti parametrov  $k_{1t}$  in  $I_{\max}$  nismo ocenjevali.

Na sliki 11. je prikazan rezultat simulacije učinka fentanila na EEG po intravenski infuziji  $169 \text{ } \mu\text{g/h}$  prvi dan,  $273 \text{ } \mu\text{g/h}$  drugi dan,  $361 \text{ } \mu\text{g/h}$  tretji dan  $474 \text{ } \mu\text{g/h}$  četrti dan in  $549 \text{ } \mu\text{g/h}$  peti dan. Vidimo lahko, da je kljub povečevanju hitrosti infuzije, zaradi pojava tolerance, učinek fentanila na EEG približno enak.

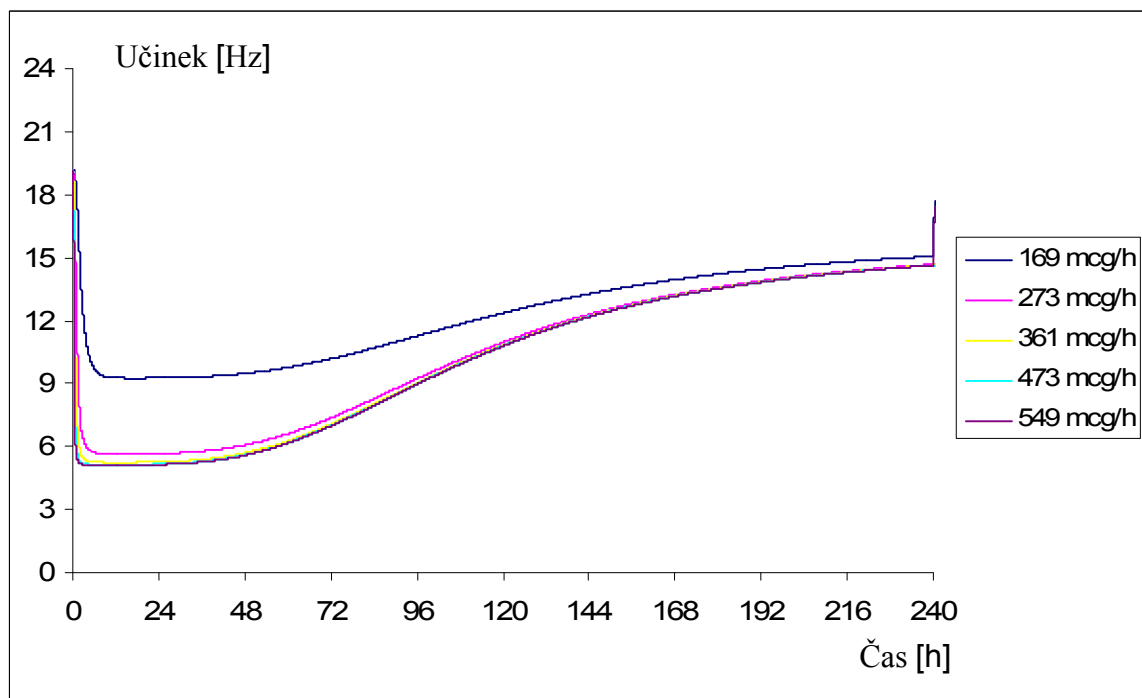


Slika 11. Odziv modela tolerance na fentanil po intravenski infuziji 5 dni.  $k_{1t} = 0.01 \text{ h}^{-1}$ ,  $C_{50i} = 3.172 \text{ } \mu\text{g/L}$  in  $I_{\max} = 1.410 \text{ Hz}$ .

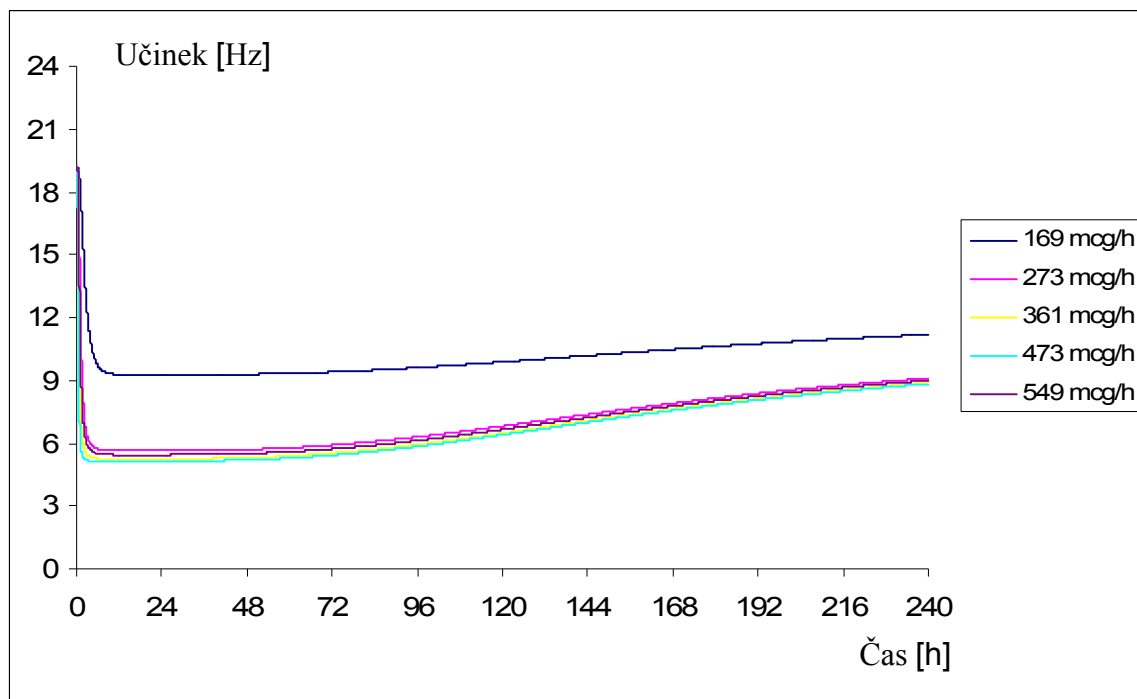
Na slikah 12.-15. so prikazani rezultati simulacije tolerance na fentanil za 5 različnih hitrosti infuzije in 4 različne vrednosti parametra  $C_{50i}$ .



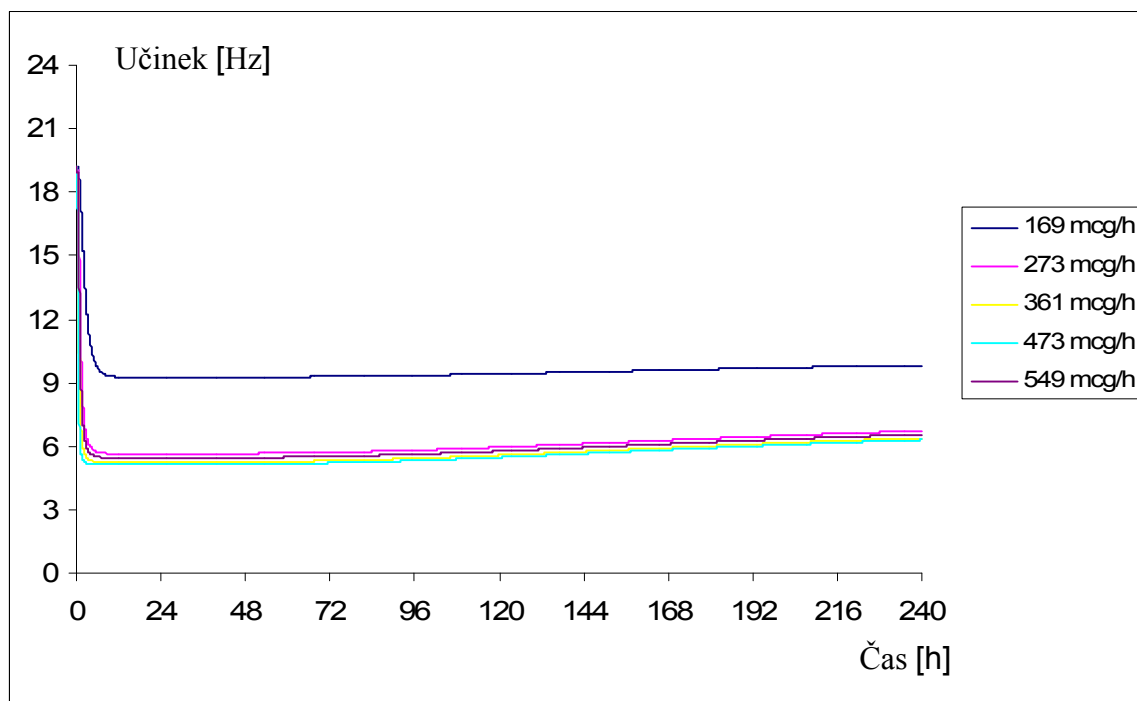
Slika 12. Odziv modela tolerance na fentanil po intravenski infuziji 10 dni.  $C_{50i} = 3.172 \mu\text{g/L}$ .



Slika 13. Odziv modela tolerance na fentanil po intravenski infuziji 10 dni.  $C_{50i} = 5 \mu\text{g/L}$ .



Slika 14. Odziv modela tolerance na fentanil po intravenski infuziji 10 dni.  $C_{50i}=7.5 \mu\text{g/L}$



Slika 15. Odziv modela tolerance na fentanil po intravenski infuziji 10 dni.  $C_{50i} = 10 \mu\text{g/L}$



## 4.3. OPTIMIZACIJA ČASOV VZORČENJA

### 4.3.1. FK analiza

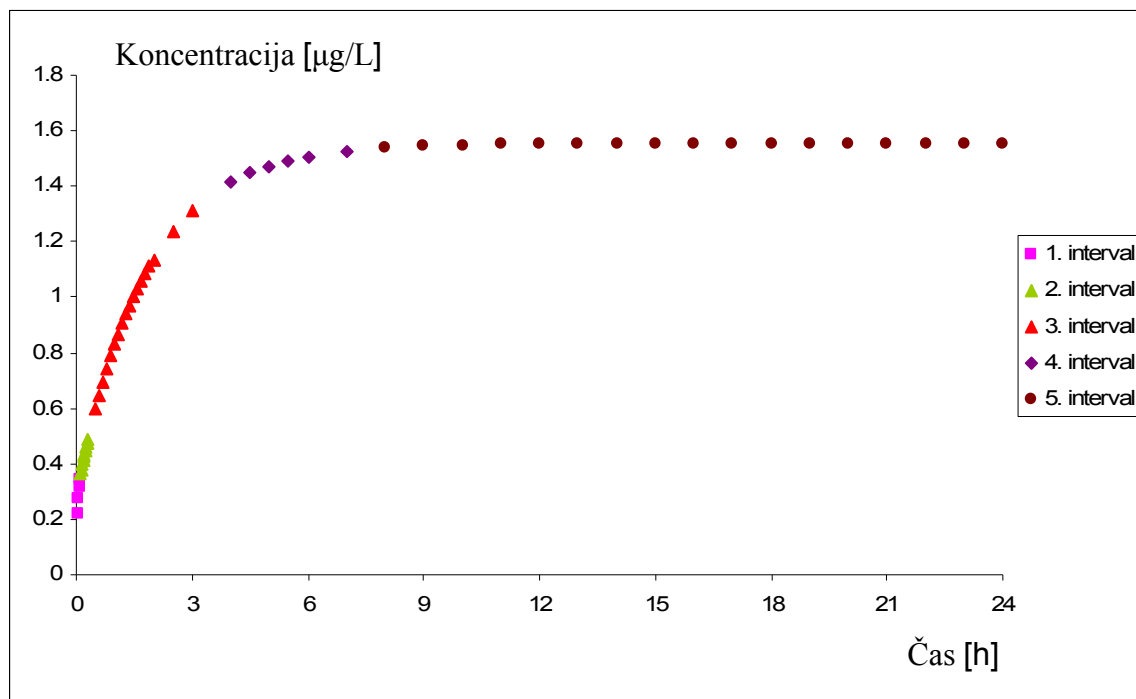
S pomočjo podprograma SAMPLE v paketu ADAPT 5 smo optimirali čase jemanja štirih in petih vzorcev za opredelitev farmakokinetike fentanila pri otrocih. D-optimalni časi odvzema vzorcev za eksperimentalni načrt s štirimi in petimi odvzemi krvi na posameznega pacienta so prikazani v preglednici VII.

Preglednica VII. D-optimalni časi odvzema vzorcev za analizo farmakokinetike fentanila pri otrocih po dolgotrajni intravenski infuziji za eksperimentalni načrt s štirimi in petimi odvzemi krvi na posameznega pacienta.

	Čas (h)	
	4 odvzemi vzorcev	5 odvzemov vzorcev
1.vzorec	0.0025	0.0017
2.vzorec	0.24	0.14
3.vzorec	1.5	1.4
4.vzorec	21	15
5.vzorec	/	20

D-optimizacija vzorčenja za eksperimentalni načrt s tremi odvzemi vzorcev ni možna, ker je število parametrov večje od števila meritev.

Na podlagi D-optimalnih časov odvzemov vzorcev smo definirali časovne intervale za odvzem vzorcev. Pri tem smo upoštevali tudi dnevni ritem in čase vzorčenja prilagodili tako, da je bil v čim manjši meri moten nočni spanec.



Slika 16. Prikazani so časovni intervali znotraj katerih smo simulirali več točk. Znotraj posameznega časovnega intervala smo vzorčili le enkrat. Za ponazoritev načina vzorčenja smo uporabili rezultat simulacij pri hitrosti infuzije 30 µg/h (situacija 1a, interindividualna variabilnost 10%, intraindividualna variabilnost 5%).

V preglednici VIII. je prikazan način vzorčenja eksperimentalni načrt s tremi, štirimi in petimi odvzemi na posameznega bolnika.

Preglednica VIII. Časovni intervali odvzemov krvi za analizo farmakokinetike za eksperimentalni načrt s tremi, štirimi in petimi odvzemi na posameznega bolnika.

Število odvzemov krvi	Interval 1 [h] 0.04 - 0.10	Interval 2 [h] 0.12 - 0.30	Interval 3 [h] 0.50 - 2.00	Interval 4 [h] 3.00-7.00	Interval 5 [h] 8.00 -24.00
3	/	1. vzorec	2. vzorec	/	3. vzorec
4	1. vzorec	2. vzorec	3. vzorec	/	4. vzorec
5	1. vzorec	2. vzorec	3. vzorec	4. vzorec	5. vzorec

### 4.3.2. FK- FD analiza

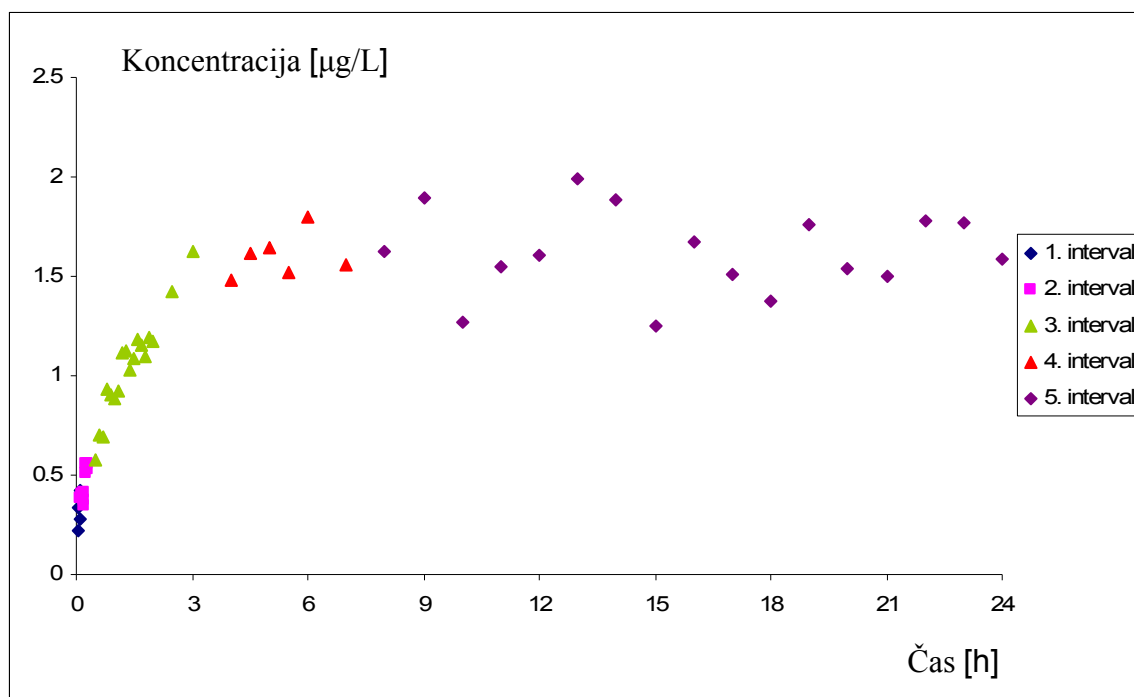
Ker s petimi vzorci ni bilo možno dovolj točno opisati profil učinka, smo za preučevanje EEG določili šest časovnih intervalov. Pri simulaciji odnosa med FK in FD fentanila smo učinek fentanila na EEG simulirali tudi za čas 0 (bazna linija).

V preglednici IX. je prikazan način vzorčenja pri preučevanju EEG.

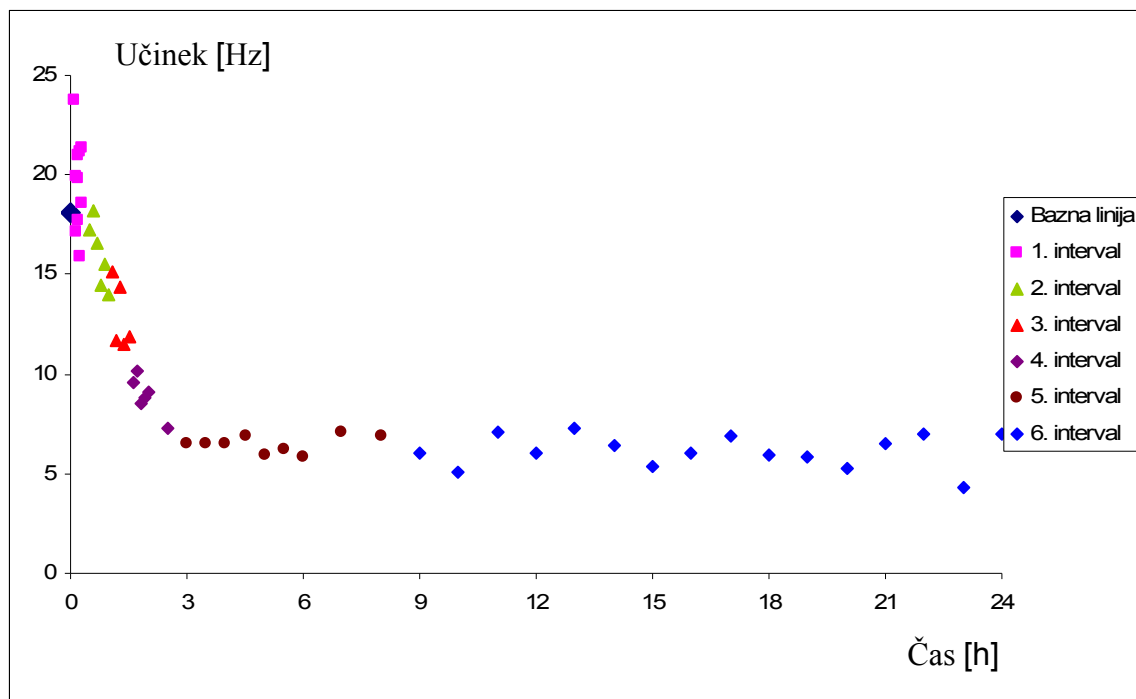
Preglednica IX. Časovni intervali odvzemov krvi za analizo farmakodinamike.

	Bazna linija	Interval 1	Interval 2	Interval 3	Interval 4	Interval 5	Interval 6
Čas [h]	0	0.12-1.3	0.5-1.0	1.1-1.5	1.6-2.5	3.0-8.0	9.0-24.0
Odvzemi krvi	1.vzorec	2.vzorec	3.vzorec	4. zorec	5.vzorec	6.vzorec	7.vzorec

Na sliki 17. je prikazan primer časovnega profila koncentracije in 5 časovnih intervalov za vzorčenje krvne plazme pri simuliranem posamezniku (interindividualna variabilnost 20%, intraindividualna variabilnost 10%). Časovni potek simuliranega EEG za istega posameznika je prikazan na sliki 18.



Slika 17. Časovni intervali odvzemov krvi za analizo farmakokinetike. Za ponazoritev časovnih intervalov smo uporabili rezultat simulacij za situacijo 4a (interindividualna variabilnost 20%, intraindividualna variabilnost 10%), pri hitrosti infuzije 30 µg/h



Slika 18. Časovni intervali meritev EEG za analizo farmakodinamike. Za ponazoritev časovnih intervalov smo uporabili rezultat simulacij za populacijo 4a (interindividualna variabilnost 20%, intraindividualna variabilnost 10), pri hitrosti infuzije 300  $\mu\text{g/h}$

## 4.4. NONMEM-ANALIZA

### 4.4.1. FK model

V preglednicah X do XVII so prikazani rezultati populacijske FK analize z NONMEM simuliranih raziskav za populacije 1 do 8. Prikazani so povprečni rezultati analize petih simuliranih setov podatkov za vsako kombinacijo inter- in intraindividualne variabilnosti.

Določili smo tudi točnost ocen parametrov glede na parametre, ki smo jih uporabili pri simulaciji z ADAPT 5.

Preglednica X. Povprečne vrednosti populacijskih farmakokinetičnih parametrov v analizi simuliranih profilov populacije 1 (10% interindividualna variabilnost, 5% rezidualna variabilnost) za eksperimentalni načrt s tremi, štirimi in petimi odvzemi krvi na posameznega pacienta.

Parameter		Prave vrednosti	Tri vzorčenja na dan		Štiri vzorčenja na dan		Pet vzorčenj na dan	
			Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)
Struktura modela ( $\theta$ )	CL (L/h)	<b>20.5</b>	20.4	99.4	20.4	99.4	20.4	99.4
	V <sub>1</sub> (L)	<b>3.70</b>	3.74	101.0	3.67	99.1	3.67	99.1
	Q (L/h)	<b>75.3</b>	73.6	97.8	74.3	98.6	74.3	98.6
	V <sub>2</sub> (L)	<b>26.2</b>	26.0	99.4	26.1	99.5	26.1	99.5
Rezidualna variabilnost	$\sigma$ (CV %)	<b>5.0</b>	0.5	10.1	0.1	2.8	0.1	2.0
Interindividualna variabilnost	$\omega_{CL}$ (%)	<b>10.0</b>	9.4	93.8	9.4	94.0	9.4	94.0
	$\omega_{V_1}$ (%)	<b>10.0</b>	3.2	32.4	9.1	91.5	9.2	92.2
	$\omega_Q$ (%)	<b>10.0</b>	9.2	92.1	9.5	94.6	9.5	95.0
	$\omega_{V_2}$ (%)	<b>10.0</b>	10.0	99.7	10.3	102.8	10.3	102.9
Oženje	$\eta_{Cl}$	/	-0.005	/	-0.005	/	-0.005	/
	$\eta_{V_1}$	/	0.871	/	0.871	/	0.871	/
	$\eta_Q$	/	0.056	/	0.056	/	0.056	/
	$\eta_{V_2}$	/	0.022	/	0.022	/	0.022	/
	$\epsilon_{shrinkage}$	/	0.868	/	0.868	/	0.868	/

Preglednica XI. Povprečne vrednosti populacijskih farmakokinetičnih parametrov v analizi simuliranih profilov populacije 2 (10% interindividualna variabilnost, 10% rezidualna variabilnost) za eksperimentalni načrt s tremi, štirimi in petimi odvzemi krvi na posameznega pacienta.

Parameter		Prave vrednosti	Tri vzorčenja na dan		Štiri vzorčenja na dan		Pet vzorčenj na dan	
			Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)
Struktura modela ( $\theta$ )	CL (L/h)	<b>20.5</b>	13.5	99.4	20.4	99.4	20.4	99.4
	$V_1$ (L)	<b>3.70</b>	3.70	82.5	3.7	99.1	3.7	99.1
	Q (L/h)	<b>75.3</b>	31.2	102.7	74.2	98.6	74.2	98.6
	$V_2$ (L)	<b>26.2</b>	11.3	101.9	26.1	99.5	26.1	99.5
Rezidualna variabilnost	$\sigma$ (CV %)	<b>10.0</b>	9.2	8.1	0.8	8.1	0.1	1.0
Interindividualna variabilnost	$\omega_{CL}$ (%)	<b>10.0</b>	9.2	92.8	9.3	92.8	9.4	94.0
	$\omega_{V_1}$ (%)	<b>10.0</b>	9.8	91.6	9.2	91.6	9.2	92.0
	$\omega_Q$ (%)	<b>10.0</b>	8.7	71.0	7.1	71.0	9.5	94.9
	$\omega_{V_2}$ (%)	<b>10.0</b>	57.1	90.3	9.0	90.3	10.3	102.9
Oženje	$\eta_{Cl}$	/	0.001	/	-0.008	/	-0.008	/
	$\eta_{V_1}$	/	0.728	/	0.018	/	-0.003	/
	$\eta_Q$	/	0.228	/	0.000	/	-0.007	/
	$\eta_{V_2}$	/	0.082	/	-0.006	/	-0.008	/
	$\epsilon_{shrinkage}$	/	0.801	/	0.887	/	0.943	/

Preglednica XII. Povprečne vrednosti populacijskih farmakokinetičnih parametrov v analizi simuliranih profilov populacije 3 (20% interindividualna variabilnost, 5% rezidualna variabilnost) za eksperimentalni načrt s tremi, štirimi in petimi odvzemi krvi na posameznega pacienta.

Parameter		Prave vrednosti	Tri vzorčenja na dan		Štiri vzorčenja na dan		Pet vzorčenj na dan	
			Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)
Struktura modela ( $\theta$ )	CL (L/h)	<b>20.5</b>	20.6	100.7	20.1	98.1	20.1	98.1
	$V_1$ (L)	<b>3.70</b>	3.3	88.1	3.6	97.5	3.6	97.2
	Q (L/h)	<b>75.3</b>	74.9	99.5	72.5	96.3	72.5	96.3
	$V_2$ (L)	<b>26.2</b>	26.0	99.2	25.7	97.9	25.7	98.0
Rezidualna variabilnost	$\sigma$ (CV %)	<b>5.0</b>	1.6	32.5	0.2	3.8	0.2	3.8
Interindividualna variabilnost	$\omega_{CL}$ (%)	<b>20.0</b>	16.8	84.0	18.6	93.2	18.7	93.3
	$\omega_{V1}$ (%)	<b>20.0</b>	27.2	136.1	18.0	90.0	18.3	91.5
	$\omega_Q$ (%)	<b>20.0</b>	11.3	56.5	18.7	93.7	18.8	94.2
	$\omega_{V2}$ (%)	<b>20.0</b>	17.0	85.1	20.4	102.2	20.5	102.3
Oženje	$\eta_{Cl}$	/	-0.002	/	-0.009	/	-0.008	/
	$\eta_{V1}$	/	0.631	/	0.006	/	-0.005	/
	$\eta_Q$	/	0.266	/	-0.005	/	-0.008	/
	$\eta_{V2}$	/	0.065	/	-0.007	/	-0.008	/
	$\epsilon_{shrinkage}$	/	0.747	/	0.927	/	0.959	/

Preglednica XIII. Povprečne vrednosti populacijskih farmakokinetičnih parametrov v analizi simuliranih profilov populacije 4 (20% interindividualna variabilnost, 10% rezidualna variabilnost) za eksperimentalni načrt s tremi, štirimi in petimi odvzemi krvi na posameznega pacienta.

Parameter		Prave vrednosti	Tri vzorčenja na dan		Štiri vzorčenja na dan		Pet vzorčenj na dan	
			Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)
Struktura modela ( $\theta$ )	CL (L/h)	20.5	20.0	97.5	20.1	97.9	20.1	98.1
	$V_1$ (L)	3.7	2.3	61.1	3.6	97.2	3.6	97.2
	Q (L/h)	75.3	79.8	105.9	73.1	97.0	72.5	96.3
	$V_2$ (L)	26.2	27.1	103.6	25.7	98.1	25.7	98.0
Rezidualna variabilnost	$\sigma$ (CV %)	10	1.3	13.2	0.2	1.5	0.1	0.9
Interindividualna variabilnost	$\omega_{CL}$ (%)	20	18.3	91.4	16.8	84.0	18.7	93.3
	$\omega_{V1}$ (%)	20	13.0	64.8	16.6	83.0	18.4	91.8
	$\omega_Q$ (%)	20	18.4	92.2	17.0	85.0	18.9	94.3
	$\omega_{V2}$ (%)	20	18.4	92.2	18.5	92.4	20.5	102.3
Oženje	$\eta_{Cl}$	/	-0.005	/	-0.008	/	-0.008	/
	$\eta_{V1}$	/	0.999	/	0.003	/	-0.006	/
	$\eta_Q$	/	0.026	/	-0.005	/	-0.008	/
	$\eta_{V2}$	/	0.023	/	-0.007	/	-0.008	/
	$\epsilon_{shrinkage}$	/	0.813	/	0.933	/	0.971	/



Preglednica XIV. Povprečne vrednosti populacijskih farmakokinetičnih parametrov v analizi simuliranih profilov populacije 5 (30% interindividualna variabilnost, 5% rezidualna variabilnost) za eksperimentalni načrt s tremi, štirimi in petimi odvzemi krvi na posameznega pacienta.

Parameter		Prave vrednosti	Tri vzorčenja na dan		Štiri vzorčenja na dan		Pet vzorčenj na dan	
			Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)
Struktura modela ( $\theta$ )	CL (L/h)	<b>20.5</b>	19.7	96.1	19.8	96.4	19.7	96.0
	$V_1$ (L)	<b>3.70</b>	3.4	92.3	3.6	97.5	3.5	93.8
	Q (L/h)	<b>75.3</b>	71.2	94.5	70.9	94.2	71.0	94.3
	$V_2$ (L)	<b>26.2</b>	25.3	96.7	24.7	94.3	25.0	95.3
Rezidualna variabilnost	$\sigma$ (CV %)	<b>5.0</b>	2.1	42.9	6.7	133.8	0.9	18.7
Interindividualna variabilnost	$\omega_{CL}$ (%)	<b>30.0</b>	26.6	88.6	27.3	91.1	27.5	91.8
	$\omega_{V1}$ (%)	<b>30.0</b>	17.1	57.0	17.4	58.0	21.7	72.2
	$\omega_Q$ (%)	<b>30.0</b>	24.0	80.1	28.5	94.9	28.9	96.2
	$\omega_{V2}$ (%)	<b>30.0</b>	22.9	76.2	5.9	19.6	29.8	99.4
Oženje	$\eta_{Cl}$	/	0.001	/	0.021	/	-0.006	/
	$\eta_{V1}$	/	0.728	/	0.417	/	0.192	/
	$\eta_Q$	/	0.159	/	0.114	/	-0.001	/
	$\eta_{V2}$	/	0.195	/	0.794	/	0.012	/
	$\epsilon_{shrinkage}$	/	0.815	/	0.377	/	0.834	/

Preglednica XV. Povprečne vrednosti populacijskih farmakokinetičnih parametrov v analizi simuliranih profilov populacije 6 (30% interindividualna variabilnost, 10% rezidualna variabilnost) za eksperimentalni načrt s tremi, štirimi in petimi odvzemi krvi na posameznega pacienta.

Parameter		Prave vrednosti	Tri vzorčenja na dan		Štiri vzorčenja na dan		Pet vzorčenj na dan	
			Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)
Struktura modela ( $\theta$ )	CL (L/h)	20.5	19.6	95.8	19.7	96.1	19.7	96.0
	$V_1$ (L)	3.70	2.3	61.5	3.56	96.1	3.5	94.7
	Q (L/h)	75.3	77.2	102.5	70.5	93.7	71.0	93.6
	$V_2$ (L)	26.2	26.5	101.3	25.1	95.6	25.0	95.6
Rezidualna variabilnost	$\sigma$ (CV %)	10.0	0.9	9.2	3.5	35.5	0.9	15.2
Interindividualna variabilnost	$\omega_{CL}$ (%)	30.0	27.6	92.2	27.1	90.5	27.5	92.5
	$\omega_{V1}$ (%)	30.0	3.8	12.8	23.4	78.0	21.7	73.5
	$\omega_Q$ (%)	30.0	28.1	93.8	27.8	92.7	28.9	95.4
	$\omega_{V2}$ (%)	30.0	28.6	95.3	18.2	60.7	29.8	81.6
Oženje	$\eta_{Cl}$	/	0.001	/	0.021	/	-0.006	/
	$\eta_{V1}$	/	0.728	/	0.417	/	0.192	/
	$\eta_Q$	/	0.159	/	0.114	/	-0.001	/
	$\eta_{V2}$	/	0.195	/	0.794	/	0.012	/
	$\epsilon_{shrinkage}$	/	0.815	/	0.377	/	0.834	/

Preglednica XVI. Povprečne vrednosti populacijskih farmakokinetičnih parametrov v analizi simuliranih profilov populacije 7 (40% interindividualna variabilnost, 5% rezidualna variabilnost) za eksperimentalni načrt s tremi, štirimi in petimi odvzemi krvi na posameznega pacienta.

Parameter		Prave vrednosti	Tri vzorčenja na dan		Štiri vzorčenja na dan		Pet vzorčenj na dan	
			Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)
Struktura modela ( $\theta$ )	CL (L/h)	20.5	19.3	94.0	19.2	93.7	19.1	93.3
	V <sub>1</sub> (L)	3.70	5.2	141.0	3.2	87.2	3.4	91.2
	Q (L/h)	75.3	54.6	72.5	71.0	94.3	68.2	90.6
	V <sub>2</sub> (L)	26.2	22.7	86.7	24.1	92.1	24.3	92.7
Rezidualna variabilnost	$\sigma$ (CV %)	5.0	6.8	136.9	3.0	60.7	1.1	22.5
Interindividualna variabilnost	$\omega_{CL}$ (%)	40.0	35.7	89.3	35.9	89.9	36.2	90.5
	$\omega_{V1}$ (%)	40.0	52.1	130.2	23.3	58.2	29.3	73.2
	$\omega_Q$ (%)	40.0	21.8	54.5	38.8	97.1	36.9	92.3
	$\omega_{V2}$ (%)	40.0	18.3	45.8	31.9	79.8	38.8	97.0
Oženje	$\eta_{Cl}$	/	0.016	/	0.002	/	-0.007	/
	$\eta_{V1}$	/	0.295	/	0.312	/	0.195	/
	$\eta_Q$	/	0.537	/	0.019	/	0.003	/
	$\eta_{V2}$	/	0.612	/	0.207	/	0.014	/
	$\epsilon_{shrinkage}$	/	0.525	/	0.708	/	0.833	/

Preglednica XVII. Povprečne vrednosti populacijskih farmakokinetičnih parametrov v analizi simuliranih profilov populacije 8 (40% interindividualna variabilnost, 10% rezidualna variabilnost) za eksperimentalni načrt s tremi, štirimi in petimi odvzemi krvi na posameznega pacienta.

Parameter		Prave vrednosti	Tri vzorčenja na dan		Štiri vzorčenja na dan		Pet vzorčenj na dan	
			Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)
Struktura modela ( $\theta$ )	CL (L/h)	20.5	19.2	93.9	19.3	94.1	19.2	93.7
	$V_1$ (L)	3.7	4.4	119.4	3.5	95.2	3.3	88.9
	Q (L/h)	75.3	60.9	80.8	70.0	93.0	70.3	93.3
	$V_2$ (L)	26.2	23.3	89.0	23.5	89.5	24.0	91.7
Rezidualna variabilnost	$\sigma$ (CV %)	10	7.8	77.7	9.5	94.8	3.0	29.6
Interindividualna variabilnost	$\omega_{CL}$ (%)	40	35.5	88.7	35.7	89.2	35.9	89.8
	$\omega_{V1}$ (%)	40	54.8	137.1	25.6	64.1	30.1	75.3
	$\omega_Q$ (%)	40	24.9	62.3	34.2	85.5	36.9	92.2
	$\omega_{V2}$ (%)	40	12.3	30.8	6.0	15.1	31.2	78.0
Oženje	$\eta_{Cl}$	/	0.016	/	0.002	/	-0.007	/
	$\eta_{V1}$	/	0.295	/	0.312	/	0.195	/
	$\eta_Q$	/	0.537	/	0.019	/	0.003	/
	$\eta_{V2}$	/	0.612	/	0.207	/	0.014	/
	$\epsilon_{shrinkage}$	/	0.525	/	0.708	/	0.833	/

V preglednici XVIII. so prikazane povprečne vrednosti natančnosti (RMSE) individualnih ocen parametrov analize petih simuliranih setov podatkov za vsako kombinacijo inter- in intraindividualne variabilnosti.

Preglednica XVIII. Povprečne vrednosti natančnosti ocen individualnih farmakokinetičnih parametrov v analizi simuliranih profilov za različne vrednosti inter- in intraindividualne variabilnosti pri eksperimentalnem načrtu s tremi, štirimi in petimi odvzemi krvi na posameznega bolnika.

<b>RMSE (%)</b>				
<b>POPULACIJA</b>	<b>3 vzorčenja</b>			
	<b>CL</b>	<b>V<sub>1</sub></b>	<b>Q</b>	<b>V<sub>2</sub></b>
1	0.04	29.77	8.41	3.89
2	0.27	28.25	8.78	4.61
3	5.82	46.52	17.57	10.51
4	0.28	53.69	15.60	8.46
5	1.13	58.87	19.71	12.06
6	0.43	68.81	22.89	10.76
7	4.20	119.60	35.21	27.87
8	4.18	96.05	29.72	32.07
	<b>4 vzorčenja</b>			
	<b>CL</b>	<b>V<sub>1</sub></b>	<b>Q</b>	<b>V<sub>2</sub></b>
1	0.01	0.39	0.20	0.05
2	0.01	0.90	0.37	0.10
3	0.01	1.55	0.41	0.14
4	1.87	2.19	2.20	2.02
5	4.01	21.71	15.52	25.98
6	2.37	11.23	6.99	13.12
7	2.03	16.20	22.56	10.63
8	13.99	28.36	28.89	34.31
	<b>5 vzorčenj</b>			
	<b>CL</b>	<b>V<sub>1</sub></b>	<b>Q</b>	<b>V<sub>2</sub></b>
1	0.00	0.15	0.07	0.02
2	0.00	0.21	0.08	0.02
3	0.00	0.46	0.10	0.04
4	0.00	0.17	0.04	0.01
5	0.43	5.68	5.87	1.48
6	1.09	6.23	4.38	6.31
7	0.36	8.12	6.25	2.18
8	2.21	16.64	16.31	11.35

#### **4.4.2. FK- FD model**

Na preglednicah XIX. do XXIII. so prikazani rezultati populacijske FK-FD analize za populacijo 4 (20% interindividualna variabilnost, 10% intraindividualna variabilnost), pri različnih hitrostih infuzije. Za analizo FK je bil v vseh primerih uporabljen eksperimentalni načrt s petimi odvzemi krvi na posameznega bolnika.

Preglednica XIX. Povprečne vrednosti populacijskih farmakodinamičnih parametrov fentanila v analizi simuliranih profilov za infuziji 30 in 60  $\mu\text{g/h}$ .

			HITROST INFUZIJE ( $\mu\text{g/h}$ )			
			30		60	
		Prave vrednosti	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti <sup>(c)</sup>	Točnost (%)	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti <sup>(d)</sup>	Točnost (%)
Struktura modela ( $\theta$ )	$k_{e0}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	7	2.1	29.6	0.5	7.9
	$E_0$ (Hz)	19.2	18.9	98.4	19.1	99.5
	$E_{\text{max}}$ (Hz)	14.1	4.6	32.7	2.2	15.7
	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{g/L}$ )	6.9	5.3	76.2	3.1	45.2
	$\gamma$	4.9	146.7	2994.5	18.4	376.0
Rezidualna variabilnost (učinek)	$\sigma$ (CV %)	10	10.1	100.7	9.8	97.9
Interindividualna variabilnost	$\omega_{k_{e0}}$ (%)	20	0 FIX	/	0 FIX	/
	$\omega_{E_0}$ (%)	20	15.6	78.0	16.1	80.5
	$\omega_{E_{\text{max}}}$ (%)	20	5.1	25.4	25.48	127.5
	$\omega_{\text{IC}_{50}}$ (%)	20	5.3	26.3	12.13	60.7
	$\omega_{\gamma}$ (%)	20	0 FIX	/	0 FIX	/
Oženje	$\eta_{k_{e0}}$	/	/	/	/	/
	$\eta_{E_0}$	/	0.021	/	0.019	/
	$\eta_{E_{\text{max}}}$	/	1.000	/	0.842	/
	$\eta_{\text{IC}_{50}}$	/	1.000	/	0.804	/
	$\eta_{\gamma}$	/	/	/	/	/

<sup>(c)</sup>Pri hitrosti infuzije 30  $\mu\text{g/h}$  je minimizacija vrednosti objektivne funkcija bila uspešna za primere a, b, c in e, zato aritmetična sredina predstavlja srednjo vrednost štirih ocen.

<sup>(d)</sup>Pri hitrosti infuzije 60  $\mu\text{g/h}$  je minimizacija vrednosti objektivne funkcija bila uspešna za primere a, b, d in e, zato aritmetična sredina predstavlja srednjo vrednost štirih ocen.

Preglednica XX. Povprečne vrednosti populacijskih farmakodinamičnih parametrov fentanila v analizi simuliranih profilov za infuziji 90 in 120 µg/h.

			HITROST INFUZIJE (µg/h)			
			90		120	
		Prave vrednosti	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti <sup>(e)</sup>	Točnost (%)	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti <sup>(f)</sup>	Točnost (%)
Struktura modela ( $\theta$ )	$k_{e0}$ ( $h^{-1}$ )	7	0.0	0.0	5.4	76.8
	$E_0$ (Hz)	19.2	17.1	89.2	19.0	99.0
	$E_{max}$ (Hz)	14.1	10.3	73.0	17.3	122.3
	$IC_{50}$ (µg/L)	6.9	22.1	320.8	7.6	110.0
	$\gamma$	4.9	0.0	0	4.2	85.4
Rezidualna variabilnost (učinek)	$\sigma$ (CV %)	10	10.1	100.6	9.9	99.1
Interindividualna variabilnost	$\omega_{ke0}$ (%)	20	0 FIX	/	0 FIX	/
	$\omega_{E_0}$ (%)	20	17.1	85.7	16.3	81.3
	$\omega_{E_{max}}$ (%)	20	10.3	51.5	15.9	79.6
	$\omega_{IC50}$ (%)	20	22.1	110.7	20.0	100.2
	$\omega_{\gamma}$ (%)	20	0 FIX	/	0 FIX	/
Oženje	$\eta_{ke0}$	/	/	/	/	/
	$\eta_{E_0}$	/	0.025	/	0.032	/
	$\eta_{E_{max}}$	/	0.853	/	0.672	/
	$\eta_{IC50}$	/	0.346	/	0.248	/
	$\eta_{\gamma}$	/	/	/	/	/

<sup>(e)</sup>Pri hitrosti infuzije 90 µg/h je minimizacije vrednosti objektivne funkcije bila uspešna za primera b in e, zato aritmetična sredina predstavlja srednjo vrednost dveh ocen.

<sup>(f)</sup>Pri hitrosti infuzije 120 µg/h je minimizacija vrednosti objektivne funkcije bila uspešna za primere a, b, d in e, zato aritmetična sredina predstavlja srednjo vrednost štirih ocen.



Preglednica XXI. Povprečne vrednosti populacijskih farmakodinamičnih parametrov fentanila v analizi simuliranih profilov za infuziji 150 in 180  $\mu\text{g/h}$ .

			HITROST INFUZIJE ( $\mu\text{g/h}$ )			
			150		180	
		Prave vrednosti	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti <sup>(g)</sup>	Točnost (%)	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti *	Točnost (%)
Struktura modela ( $\theta$ )	$k_{e0}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	7	4.1	58.3	6.9	98.2
	$E_0$ (Hz)	19.2	18.7	97.5	18.9	98.2
	$E_{\text{max}}$ (Hz)	14.1	13.8	98.0	12.5	88.8
	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{g/L}$ )	6.9	6.6	95.5	6.4	92.8
	$\gamma$	4.9	4.3	87.3	5.2	105.6
Rezidualna variabilnost (učinek)	$\sigma$ (CV %)	10	10.1	101.4	10.4	103.6
Interindividualna variabilnost	$\omega_{K_{e0}}$ (%)	20	0 FIX	/	0 FIX	/
	$\omega_{E_0}$ (%)	20	15.4	77.1	13.9	69.4
	$\omega_{E_{\text{max}}}$ (%)	20	19.0	95.0	21.7	108.3
	$\omega_{\text{IC}_{50}}$ (%)	20	19.0	95.0	16.6	83.0
	$\omega_{\gamma}$ (%)	20	0 FIX	/	0 FIX	/
Oženje	$\eta_{K_{e0}}$	/	/	/	/	/
	$\eta_{E_0}$	/	0.046	/	0.062	/
	$\eta_{E_{\text{max}}}$	/	0.425	/	0.304	/
	$\eta_{\text{IC}_{50}}$	/	0.218	/	0.216	/
	$\eta_{\gamma}$	/	/	/	/	/

<sup>(g)</sup>Pri hitrosti infuzije 150  $\mu\text{g/h}$  je minimizacija vrednosti objektivne funkcije bila uspešna za primere a, c, d in e, zato aritmetična sredina predstavlja srednjo vrednost štirih ocen.

Preglednica XXII. Povprečne vrednosti populacijskih farmakodinamičnih parametrov fentanila v analizi simuliranih profilov za infuziji 210 in 240  $\mu\text{g/h}$ .

			HITROST INFUZIJE ( $\mu\text{g/h}$ )			
			210		240	
		Prave vrednosti	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti <sup>(h)</sup>	Točnost (%)	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)
Struktura modela ( $\theta$ )	$k_{e0}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	7	5.3	75.0	6.8	96.6
	$E_0$ (Hz)	19.2	18.7	97.5	18.8	97.7
	$E_{\text{max}}$ (Hz)	14.1	13.3	94.3	13.5	95.6
	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{g/L}$ )	6.9	6.4	92.4	6.5	94.6
	$\gamma$	4.9	4.5	92.4	4.8	97.6
Rezidualna variabilnost (učinek)	$\sigma$ (CV %)	10	10.1	101.5	11.3	113.2
Interindividualna variabilnost	$\omega_{K_{e0}}$ (%)	20	0 FIX	/	0 FIX	/
	$\omega_{E_0}$ (%)	20	14.0	70.0	12.6	62.9
	$\omega_{E_{\text{max}}}$ (%)	20	18.2	91.1	16.5	82.5
	$\omega_{\text{IC}_{50}}$ (%)	20	19.3	96.7	19.6	97.9
	$\omega_{\gamma}$ (%)	20	0 FIX	/	0 FIX	/
Oženje	$\eta_{K_{e0}}$	/	/	/	/	/
	$\eta_{E_0}$	/	0.071	/	0.109	/
	$\eta_{E_{\text{max}}}$	/	0.186	/	0.170	/
	$\eta_{\text{IC}_{50}}$	/	0.155	/	0.134	/
	$\eta_{\gamma}$	/	/	/	/	/

<sup>(h)</sup>Pri hitrosti infuzije 210  $\mu\text{g/h}$  je minimizacija vrednosti objektivne funkcije bila uspešna za primere a, c, d in e, zato aritmetična sredina predstavlja srednjo vrednost štirih ocen.

Preglednica XXIII. Povprečne vrednosti populacijskih farmakodinamičnih parametrov fentanila v analizi simuliranih profilov za infuziji 270 in 300  $\mu\text{g/h}$ .

			HITROST INFUZIJE ( $\mu\text{g/h}$ )			
			270		300	
		Prave vrednosti	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti <sup>(h)</sup>	Točnost (%)	Aritmetična sredina ocenjenih vrednosti	Točnost (%)
Struktura modela ( $\theta$ )	$k_{e0}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	7	5.6	80.5	5.0	71.4
	$E_0$ (Hz)	19.2	19.0	99.0	19.0	98.9
	$E_{\max}$ (Hz)	14.1	13.7	96.8	13.8	97.9
	$IC_{50}$ ( $\mu\text{g/L}$ )	6.9	6.5	93.5	5.9	85.1
	$\gamma$	4.9	4.7	96.5	4.2	85.5
Rezidualna variabilnost (učinek)	$\sigma$ (CV %)	10	7.7	77.1	11.8	117.8
Interindividualna variabilnost	$\omega_{K_{e0}}$ (%)	20	0 FIX	/	0 FIX	/
	$\omega_{E_0}$ (%)	20	12.1	60.6	9.7	48.6
	$\omega_{E_{\max}}$ (%)	20	15.5	77.7	11.8	58.9
	$\omega_{IC_{50}}$ (%)	20	18.8	94.1	22.2	111.0
	$\omega_{\gamma}$ (%)	20	0 FIX	/	0 FIX	/
Oženje	$\eta_{K_{e0}}$	/	/	/	/	/
	$\eta_{E_0}$	/	0.119	/	0.160	/
	$\eta_{E_{\max}}$	/	0.213	/	0.265	/
	$\eta_{IC_{50}}$	/	0.134	/	0.116	/
	$\eta_{\gamma}$	/	/	/	/	/

<sup>(h)</sup>Pri hitrosti infuzije 270  $\mu\text{g/h}$  je minimizacija vrednosti objektivne funkcije bila uspešna za primere a, b d in e, zato aritmetična sredina predstavlja srednjo vrednost štirih ocen.

Preglednica XXIV. Povprečne vrednosti natančnosti ocen individualnih farmakodinamičnih parametrov fentanila v analizi simuliranih profilov za populacijo 4 (20% interindividualna variabilnost, 10% rezidualna variabilnost) za različne hitrosti infuzije.

Hitrost infuzije [ $\mu\text{g/h}$ ]	RMSE [%]				
	$k_{e0}$	$E_0$	$E_{\max}$	$C_{50}$	$\gamma$
<b>30</b>	79.8	17.6	67.9	91.1	2992.1
<b>60</b>	91.6	19.2	83.5	55.8	293.3
<b>90</b>	71.8	23.7	38.0	31.1	33.4
<b>120</b>	62.9	23.8	53.9	37.3	32.2
<b>150</b>	41.9	17.5	23.2	19.8	21.3
<b>180</b>	38.3	14.6	20.6	17.6	20.9
<b>210</b>	39.4	17.1	21.9	21.0	19.3
<b>240</b>	47.6	17.1	22.2	21.5	18.1
<b>270</b>	36.6	19.0	25.2	22.3	19.1
<b>300</b>	48.8	17.4	22.6	25.6	23.4

## 5. RAZPRAVA

Pri huje obolelih otrocih, ki so na zdravljenju v bolnišnici, je pogosto potrebna sedacija in analgezija. Sedacija in analgezija zmanjšata tesnobo, bolečino, vznemirjenje in psihološki stres pri teh otrocih, preprečita nenamerno odstranitev medicinskih naprav ter omogočita ujemanje z mehansko ventilacijo ter izvedbo invazivnih posegov, ki so potrebni (104).

Fentanil je močan sintetični opioidni agonist. Uporablja se pri odraslih in otrocih zlasti za zdravljenje akutne postoperativne bolečine, za zdravljenje zmerne do hude kronične bolečine in kot dodatek pri anesteziji. V pediatrični in neonatalni intenzivni terapiji se uporablja med umetnim-mehanskim predihavanjem otrok, ki se zdravijo zaradi odpovedi dihanja, cirkulacije, srca in drugih organskih sistemov, po poškodbah in večjih operativnih posegih. Njegovo odmerjanje je zlasti pri otrocih problematično tako zaradi velikih razlik v telesni sestavi, porazdeljevanju, metabolizmu in izločanju učinkovine kot tudi zaradi razlik v razvoju živčevja ter razlik v izražanju receptorjev in opioidni farmakodinamiki. V zadnjih dveh desetletjih so bile na tem področju narejene številne klinične študije, a je znanje iz opioidne analgezije pri otrocih še vedno nepopolno (105, 106).

Raziskave kažejo, da so razlike med bolniki v občutenju bolečine in učinkovanju opioidov genetsko pogojene. Pomemben vpliv na analgezijo, inducirano z opioidi, ima polimorfizem posameznih nukleotidov (SNP) A118G v genu *OPRM1*, ki kodira  $\mu$ -opioidne receptorje, ter polimorfizem Val158Met v *COMT* genu (107, 108, 109). Zanimivo je, da na učinkovitost opioidov bolj kot posamezen gen vpliva interakcija več genov, saj so najnižje odmerke morfina potrebovali posamezniki z *COMT* Met/Met in *OPRM1* AA genotipom (108).

Fentanil je tudi substrat P-GP. P-GP je pomembna komponenta krvno-možganske bariere, saj z aktivnim transportom omejuje vstop nekaterih opioidov v centralni živčni sistem. Ugotovili so, da naj bi fentanil tudi delno inhibiral aktivnost P-GP. Polimorfizem v *ABCB1* genu, ki kodira P-GP, vpliva na učinkovitost zdravljenja z opioidi (109, 110).

Za opioidne analgetike je značilen pojav tolerance in fizične odvisnosti. Pri toleranci aplikacija učinkovine sproži fiziološke spremembe zaradi katerih se s časom njena učinkovitost zmanjša (111,112). Pri fentanilu toleranca ni povezana s povečanim očistkom učinkovine kar nakazuje, da je mehanizem tolerance farmakodinamičen. Pri tej obliki tolerance se stopnja analgezije zmanjša kljub nespremenjenim plazemskim koncentracijam fentanila (113). Za fizično odvisnost so značilni odtegnitveni simptomi kot posledica nenadnega prenehanja terapije ali hitrega zmanjšanja odmerka (111). Pri fentanilu razvoj odtegnitvenih simptomov ni značilno povezan z maksimalno hitrostjo infuzije, pač pa s kumulativnim odmerkom ter trajanjem terapije. Pri otrocih starih od enega tedna do 22 mesecev so ugotovili 50% incidenco odtegnitvenih simptomov pri več kot 5-dnevni terapiji ali kumulativnem odmerku večjem od 1,5 mg/kg, 100% incidenco pa pri več kot 9-dnevni terapiji

ali kumulativnem odmerku, ki je bil večji od 2,5 mg/kg (113). Na razvoj tolerance pomembno vpliva čas zasedenosti opioidnih receptorjev z učinkovino. Toleranca se hitreje razvije pri kontinuirani infuziji kot pri infuziji s prekinitvami. Pri fentanilu so znaki in simptomi odtegnitvenega sindroma posledica aktivacije centralnega živčnega sistema, hiperaktivnosti simpatičnega živčnega sistema ter gastrointestinalnih motenj (112).

Z uporabo simulacije kliničnega preskušanja in FK-FD modeliranja smo sistematično proučevali primernost različnih eksperimentalnih načrtov za proučevanje odnosa med FK in FD fentanila pri dojenčkih, ki dobivajo fentanil v obliki kontinuirane intravenske infuzije. FK in FD profile smo simulirali na osnovi literaturnih vrednosti parametrov. Simulirane rezultate študij smo uporabili za optimizacijo načrta raziskave. Končni cilj načrtovane raziskave pa je razvoj metodologije za razvoj racionalnega, posamezniku prilagojenega režima odmerjanja z optimalnim razmerjem med učinkovitostjo in varnostjo.

Pri načrtovanju pediatričnih FK in FK-FD študij moramo posebno pozornost nameniti dejavnikom, kot so starost pediatrične skupine, terapevtski indeks, možnost zbiranja krvnih vzorcev in razpoložljivost občutljive analitične metode. Izvajali smo raziskavo, ki temelji na manjšem številu vzorčenj (3, 4 ali 5). Ker želimo v raziskavi spremljati tudi vpliv različnih genetskih dejavnikov na odnos med FK in FD fentanila smo se pri številu bolnikov vključenih v raziskavo omejili na 60, kar predstavlja kompromis med trajanjem raziskave in minimalnim številom vključenih bolnikov s polimorfnim alelom s frekvenco 10%, ki je potrebno za detekcijo klinično pomembnega vpliva.

Pri razvoju osnovnih modelov, smo se po pregledu literature o farmakokinetiki in farmakodinamiki fentanila odločili za dvoprostorni FK model, ter FK-FD model s prostorom učinka. V programskem paketu ADAPT 5 smo razvili tudi model za simulacijo tolerance na fentanil. Parametre tega modela smo določili na podlagi raziskav Quelloleta in Polacka (11) in Tobias in sodelavci (99). Quelloleta in Polacka sta preučevala pojav tolerance pri morfinu. Ugotovili so da morfinsko toleranco najboljšo opisuje model, ki predpostavlja nastanek parcialnega agonista z zelo nizko intrinzično aktivnostjo in visoko afiniteto. Tobias in sodelavci pa so proučevali toleranco na fentanil v klinični raziskavi na otrocih. Na podlagi predlagane strukture modela tolerance na morfin iz omenjene raziskave in rezultatov klinične raziskave tolerance na fentanil smo s podprogramom ID v programskem paketu ADAPT 5 poskušali določiti vrednosti parametrov modela tolerance za fentanil. Ugotovili smo, da lahko

toleranco na fentanil pri otrocih opišemo z naslednjimi vrednostmi parametrov  $k_{1t} = 0.01 \text{ h}^{-1}$ ,  $C_{50i} = 3.172 \text{ } \mu\text{g/L}$  in  $I_{\text{max}} = 1.41 \text{ Hz}$ . Vrednost  $k_{1t}$  kaže, da se toleranca pojavi po približno 4. dnevni dajanju fentanila, kar je skladno s kliničnimi izkušnjami. Ugotovljeni  $I_{\text{max}}$  predstavlja 17.6%  $E_{\text{max}}$ , kar se sklada s predhodno ugotovitvijo, da ima hipotetični parcialni agonist nizko intrinzično aktivnost.  $C_{50i}$  je približno 50% vrednost  $C_{50}$ , kar se prav tako sklada z rezultatom raziskave tolerance na morfin na živalskem modelu, kjer je bilo ugotovljeno, da je jakost hipotetičnega parcialnega agonista visoka. Razviti model je uporaben za proučevanje tolerance na fentanil za različne režime odmerjanja.

Raziskavo smo načrtovali tako, da bi dobili čim več informacij o FK in FK-FD parametrih (čim boljši točnost in natančnost). Preizkusili smo tudi primernost eksperimentalnih načrtov za različne vrednosti inter- in intraindividualne variabilnosti.

S pomočjo ADAPT-a smo optimizirali čase vzorčenja krvi za tri, štiri in pet odvzemov na posameznika in na podlagi d-optimalnosti določili časovne intervale za odvzem vzorcev.

S pomočjo populacijske FK analize smo preučevali kako različna inter- in intraindividualna variabilnost, ter število vzorcev vplivajo na točnost in natančnost ocen  $CL$ ,  $V_1$ ,  $Q$  in  $V_2$ . Ugotovili smo, da so ocene vseh štirih parametrov točnejše pri nižjih vrednostih interindividualne in intraindividualne variabilnosti. Točnost ocene FK parametrov pa je bila znotraj naslednjih intervalov:  $\text{točnost}_{(CL)} = (93-101)\%$ ,  $\text{točnost}_{(V_1)} = (62-141)\%$ ,  $\text{točnost}_{(Q)} = (73-106)\%$ ,  $\text{točnost}_{(V_2)} = (87-104)\%$ ,  $\text{točnost}_{(\omega(CL))} = (84-94)\%$ ,  $\text{točnost}_{(\omega(V_1))} = (13-137)\%$ ,  $\text{točnost}_{(\omega(Q))} = (55-97)\%$ ,  $\text{točnost}_{(\omega(V_2))} = (15-103)\%$ . Najtočnejša je bila ocena eliminacijskega očistka. Na točnost te ocene število vzorčenj ter inter- in intraindividualna variabilnost niso pomembno vplivali. Najnižja točnost pri oceni tega parametra je bila 93.7 %. Bolj problematična parametra sta  $V_1$  in  $V_2$ . Točnost ocen teh dveh parametrov je bila boljša pri večjem številu vzorcev.

Natančnost ocene FK in FD parametrov smo opredelili z izračunom parametra RMSE. Ugotovili smo da je natančnost boljša pri večjem številu vzorcev in nižji vrednosti inter in intraindividualne variabilnosti. Najboljšo natančnost smo dosegli pri oceni  $CL$ , najbolj problematičen pa je bil parameter  $V_1$ .

FK-FD model smo uporabili za simulacijo koncentracijskih profilov in profilov učinka, ki jih lahko pričakujemo pri različnih hitrostih infuzije. Pri FK-FD raziskavi smo preverjali kako točno in natančno ocenimo  $k_{e0}$ ,  $E_0$ ,  $E_{max}$ ,  $C_{50}$  in  $\gamma$  pri naraščajočih hitrostih infuzije (od  $30\mu\text{g/h}$  do  $300\mu\text{g/h}$ ), za populacijo 60 otrok z 20% interindividualno variabilnostjo in 10% intraindividualno variabilnostjo. Pričakovano je bila točnost ocene  $E_0$  neodvisna od hitrosti infuzije. Točnost ocen  $E_{max}$ ,  $IC_{50}$  in  $\gamma$  pa so bile zadovoljive le pri hitrostih infuzije, ki so bile višje od  $150\mu\text{g/h}$ . Pri taki hitrosti infuzije je koncentracija fentanila v stacionarnem stanju primerljiva  $C_{50}$  fentanila.

Natančnost ocene FD parametrov je bila dokaj slaba. Najboljšo natančnost smo dosegli pri parametru  $E_0$ , kar je v skladu s pričakovanji.  $E_{max}$ ,  $C_{50}$  in  $\gamma$  smo natančneje ocenili pri hitrostih infuzije, ki so bile višje od  $120\mu\text{g/h}$ .



## 6. SKLEP

- Pričujoče delo predstavlja teoretični pristop k optimizaciji načrta klinične raziskave. Na ta način močno zmanjšamo nepotrebno vzorčenje, ščitimo bolnike in se izognemo nepotrebni stroškom.
- Razvili smo FK, FK-FD model in model za opis tolerance za fentanil. Modele je možno uporabiti za simulacijo kliničnega preskušanja fentanila.
- FK parametre fentanila ( $CL$ ,  $V_1$ ,  $Q$  in  $V_2$ ) lahko ocenimo z zadovoljivo točnostjo že s tremi meritvami koncentracije na posameznega bolnika. Točnost je boljša pri nižjih vrednostih inter- in intraindividualne variabilnosti ter pri večjem številu vzorcev. Najmanj problematična je ocena očistka, najbolj pa ocena volumna centralnega prostora.
- Natančnost individualnih ocen FK parametrov je v veliki meri pogojena s številom vzorcev. Nanjo vplivajo tudi inter- in intraindividualna variabilnost.
- Ocena FD parametrov ( $k_{e0}$ ,  $E_0$ ,  $E_{max}$ ,  $\gamma$ ) je težavnejša. Z izjemo  $E_0$  sta točnost in natančnost ocen teh parametrov razmeroma slabi.
- Določili smo približne vrednosti parametrov modela tolerance na fentanil. Razviti model je uporaben za proučevanje tolerance pri različnih režimih odmerjanja fentanila.

## 7. LITERATURA

- 1) <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA487.pdf> Datum: 28.09.2010.
- 2) Jacqz-Aigrain E, Burtin P.: Clinical Pharmacokinetics of Sedatives in Neonates, Clin Pharmacokinet. 1996 Dec; 31(6):423-43.
- 3) Yaster M. Analgesia and anesthesia in neonates. J Pediatr 1987; 111: 394-6.
- 4) Anand K, Sippel WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects of the stress response Lancet 1987; i: 243-8.
- 5) Anand KJ, Hickey PR. Halothane-morphine compared with high dose sufentanil for anesthesia and post-operative analgesia in neonatal cardiac surgery. N Engl J Med. 1992 Jan 2;326(1):55-6.
- 6) Roth B., Schlunder C., Houben F., et al. Analgesia and sedation in neonatal intensive care using fentanyl by continuous infusion. Rev. Pharmacol. Ther. 1991; 17:121-7.
- 7) Mather LE. Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. Clin Pharmacokinet. 1983; 8:422-46.
- 8) Yaster M. Analgesia and anesthesia in neonates. J Pediatr 1987; 111: 394-6
- 9) Gilman JT. Gal. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data collection in children and neonates. Clin. Pharmacokinet. 1992, 23:1-9.
- 10) Clo MA, Nahats MC. Clinical use of fentanyl, sufentanil and alfentanil. Clin Pharmacol 1991; 10; 581-93.
- 11) Koehntop DE, Rodman JH, Brundage DM et al. Pharmacokinetics of fentanyl in neonates, Anesth Analg 1986;65:227-32.
- 12) Gauntlett IS; Fisher DM; Hertzka RE et al. Pharmacokinetics of fentanyl in neonatal humans and lambs: Effects of age. Anesthesiology. 69(5):683-687,1988.
- 13) Taehyung Han, Jerold S. Harmatz, David J. Greenblatt, and J.A. Jeevendra Martyn : Fentanyl Clearance and Volume of Distribution Are Increased in Patients With Major Burns, J. Clin. Pharmacol. 2007; 47; 674 originally published online Apr 11, 2007.
- 14) Collins C, Konen G, Crean P. Et al. Fentanyl pharmacokinetics and haemodynamic effects in premature infants during ligation of patent ductus arteriosus. Anesth. Analg 1985; 64: 1078-80.
- 15) Opioids. In: Anesthetic Agents, Adjuvants and Drug Interaction. In: Paul G. Barash, Bruce F. Cullen, Robert K. Stoeltnig, Michael K. Cahalan. Clinical Anesthesia, Sixth Edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2009. p. 467-472.

- 16) Lajarrige C, Adafer M, Mouthemy G, et al. Effet du fentanyl sur in ventilation du premature. *Acoh Fr Pediatr* 1993; 50:271-4.
- 17) Yaster M. The dose response of fentanyl in neonatal anesthesia. *Anesthesiology* 1987; 66: 433-5.
- 18) Hickey PR, Nansen DD, Wessel DL, et al. Pulmonary and systemic hemodynamic response to fentnayl in infants. *Anesth. Analg* 1985; 64: 483-6.
- 19) Mural I, Levron JC, Herg A, et al. Effects of fentanyl on baroreceptors reflex contorl of heart rate in newborn infants. *Anesthesiology* 1985; 68: 717-22.
- 20) Burtin P, Daoud P, Jacqz-Aigrain E et al. Hypotension with midazolam and fentanyl in newborn. *Lancet* 1991; 337: 1545-6.
- 21) David E. Longnecker, David L. Brown, Mark F. Newman, Warren M. Zapol : *Anesthesiology* 2008, chapter 39.
- 22) Gibadi M, Levy G, Weintraub H 1971 Drug distribution and pharmacologic effects. *Clin Pharmacol Ther* 12: 734-742.
- 23) B. Meibohm and H. Derendorf: Basic concepts of pharmacocinetic/pharmacodinamic (PK/PD) modelling, *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Vol. 35, No 10-1997 (401-403).
- 24) James C. Scott, M.D., Katherine V. Ponganis, Ph.D., Donald R. Stanski, M.D.
- 25) Unadkat JD, Bartha F, Sheiner LB 1986 Simultaneous modelling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with nonparametric kinetic and dynamic models. *Clin Pharmacol Ther* 40: 86-93.
- 26) Mawer G. Ahmad R, Dobbs S, McGough J 1974 Prescribing aids for gentamicin. *Br J Clin Pharmacol* 1:45-50.
- 27) Beller GA, Smith TW, Abelmann WH, Haber E, Hood WB Jr 1971 digitalis intoxication. A prospective clinical study with serum level correlations. *N Engl J Med* 284:989-997.
- 28) Holford HNG, Sheiner LB 1982 Kinetics of pharmacological response. *Pharmacol Ther* 16: 143-166.
- 29) Ariens E, Simonis A 1964 A molecular basis for drug action. *J Pharm Pharmacol* 16: 137-257.
- 30) Hochhaus G, Derendorf H 1995 Dose optimization based on pharmacocinetic-pharmacodinamic modelling. In: Derendorf H, Hochhaus G (eds) *Handbook of pharmacokinetic/pharmacodinamic correlation*. CRC Press, Boca Raton, pp 79-120.

- 31) Jelliffe R. Goal-oriented, model based drug regimens: setting individualized goals for each patient. *Ther Drug Monit.* 2000 Jun; 22(3):325-9.
- 32) Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J 1979 Simultaneous modelling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: Application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther* 25:358-371.
- 33) Suri A, Grundy B, Derendorf H 1997 Pharmacokinetics and pharmacodynamics of enantiomers of ibuprofen and flurbiprofen after oral administration. *Int J Clin Pharmacol Ther* 35: 1-8.
- 34) Levy G 1994 Mechanism-based pharmacodynamic modelling. *Clin Pharmacol Ther* 56: 356-358.
- 35) L.B. Sheiner, D.R. Stanski, S. Vozeh, R.D. Miller and J. Ham, Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics : application to d-tubocurarine, *Clin. Pharmacol. Ther.* 25 (1979), pp. 358-371.
- 36) S.P. Letrent, G.M. Pollack, K.R. Brouwer and K.L. Brouwer, Effects of a potent and specific P-glycoprotein inhibitor on the blood-brain barrier distribution and antinociceptive effect of morphine in the rat, *Drug Metab. Dispos.* 27 (1999), pp. 827-834.
- 37) C. Dagenais, C.L. Graff and G.M. Pollack, Variable modulation of opioid brain uptake by P-glycoprotein in mice, *Biochem, Pharmacol.* 67 (2004), pp. 269-276.
- 38) E.H. Cox, T. Kerbusch, P.H van der Graaf and M. Danhof, Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the electroencephalogram effect on synthetic opioids in the rat: correlation with the interaction at the mu-opioid receptor, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 284 (1998), pp. 1095-1103.
- 39) D. Groenendaal, J. Freijer, D. De Mik, M.R. Bouw, M. Danhof and E.C. de Lange, Influence of biophase distribution and P-glycoprotein interaction on pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the effects of morphine on the EEG, *Br. J. Pharmacol.* 515 (2007), pp. 713-720.
- 40) McDermott NB, VanSickle T, Motas D, Friesen RH. Validation of the bispectral index monitor during conscious and deep sedation in children. *Anesth Analg.* 2003; 97:39-43.
- 41) Motas D, McDermott NB, Motas D, Friesen RH. Depth of consciousness and deep sedation attained in children as administered by nonanaesthesiologists in a children's hospital. *Pediatr Anesth.* 2004; 14:452-9.
- 42) Moeller Petrun A, Kamenik M. Nadzor globine anestezije z monitorjem BIS. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 43-47.

- 43) Mashour GA. Monitoring consciousness: EEG-based measures of anesthetic depth. *Semin Anesth, Perioperat Med Pain* 2006; 25: 205-10.
- 44) Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Clin Res Anesthesiol* 2006; 20(1): 81-99.
- 45) Fatovich MN, Jacobs IG, Celenza A, Paech MJ. An observational study of bispectral index monitoring for out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2006; 69: 207-12.
- 46) Myles PS. Prevention on awareness during anesthesia. *Best Pract Clin Res Anesthesiol* 2007; 21(3): 345-55.
- 47) Eeg-Olofsson O. Longitudinal developmental course of electrical activity of brain. *Brain Dev.* 1980;2:33-44.
- 48) Sleight JW, Barnard JP. Entropy is blind to nitrous oxide: can we see why? *Br J Anaesth.* 2004; 92:159-61.
- 49) Malviya, Voepel-Lewis, Tait, Watcha et al: Effect of Age and Sedative Agent on the Accurac of Bispectral Index in Detecting Depth of Sedation in Children. *Pediatrics* 2007.
- 50) Emily O. Dumas<sup>1,2</sup> and Gary M. Pollack<sup>1</sup>: Tolerance Development: A Pharmacocinetic/Pharmacodynamic Perspective, *The AAPS Journal*, Vol. 10, No. 4, December 2008 (# 2008) Opioid.
- 51) Arnold JH, Troug RD, Orav EJ, et al.: Tolerance and dependence in neonates sedated with fentanyl during extracorporeal membrane oxigenation. *Anesthesiology* 1990;73:1136-40.
- 52) Arnold JH, Troug RD, Scavone JM, Fenton T: Changes in the pharmacodynamic response to fentanyll in neonates during continuous infusion. *J Pediatr* 1991;119:639-43.
- 53) Dewey WL. Various factors which affect the rate of development of tolerance and psysical dependence to abused drugs. *NIDA Res Monogr* 1984; 54:39-40.
- 54) Arnold JH, Troug RD, Seavone JM, et al. Changes in the pharmacodynamic response to fentanyl in neonates during extracorporeal membrane oxygenation. *Anesthesiology* 1990; 73:1136-40.
- 55) Katz R, Kelly HW. A Prospective study of the occurence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyll by continuous infusion. *Crit Care Med* 1994; 22: 763-7.
- 56) E. M. Ross, and T. P. Kenakin. Pharmacodynamics: mechanisms of drug action and the relationship between drug concentrations and effect . In J. G. Hardman, and L. E. Limbird (eds.), *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th edn., McGraw Hill, 2001, pp. 31-43.

- 57) S. Bernard, K. A. Neville, A. T. Nguyen, and D. A. Flockhart. Interethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2D6 in the U.S. population: clinical implications. *Oncologist*. 11(2):126-135 (2006).
- 58) B. A. Berkowitz. The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity: morphine, methadone and naloxone. *Clin. Pharmacokinet*. 1(3):219-230 (1976).
- 59) J. Sawe. High-dose morphine and methadone in cancer patients. Clinical pharmacokinetic considerations of oral treatment. *Clin. Pharmacokinet*. 11(2):87-106 (1986).
- 60) O. M. Fredheim, P. C. Borchgrevink, P. Klepstad, S. Kaasa, and O. Dale. Long term methadone for chronic pain: a pilot study of pharmacokinetic aspects. *Eur. J. Pain*. 11(6):599-604 (2007).
- 61) J. Sawe, J.O. Svensson, and A. Rane. Morphine metabolism in cancer patients on increasing oral doses-no evidence for autoinduction or dose-dependence. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 16(1):85-93 (1983).
- 62) C. Dagenais, C.L. Graff, and G.M. Pollack. Variable modulation of opioid brain uptake by P-glycoprotein in mice. *Biochem. Pharmacol*. 67(2):269-276 (2004).
- 63) C. J. Matheny, M. W. Lamb, K. R. Brouwer, and G. M. Pollack. Pharmacokinetic and pharmacodynamic implications of P-glycoprotein modulation. *Pharmacotherapy*. 21(7):778-796 (2001).
- 64) M. King, W. Su, A. Chang, A. Zuckerman, and G. W. Pasternak. Transport of opioids from the brain to the periphery by P-glycoprotein: peripheral actions of central drugs. *Nat. Neurosci*. 4(3):268-274(2001).
- 65) J. C. Kalvass, E. O. Olson, and G. M. Pollack. Influence of blood-brain barrier P-Glycoprotein on brain penetration and antinociceptive effects of model opioids. *AAPS J*. 7(S2) (2005).
- 66) B. Bauer, X. Yang, A. M. Hartz, E. R. Olson, R. Zhao, J. C. Kalvass, G. M. Pollack, and D. S. Miller. In vivo activation of human pregnane X receptor tightens the blood-brain barrier to methadone through P-glycoprotein up-regulation. *Mol. Pharmacol*. 70(4):1212-1219 (2006).
- 67) H. E. Hassan, A. L. Myers, I. J. Lee, A. Coop, and N. D. Eddington. Oxycodone induces overexpression of P-glycoprotein (ABCB1) and affects paclitaxel's tissue distribution in Sprague Dawley rats. *J. Pharm. Sci*. 96(9):2494-506(2007).

- 68) E. Wittwer, and S. E. Kern. Role of morphine's metabolites in analgesia: concepts and controversis. *AAPS. J.* 8(2):E348-E352 (2006).
- 69) M. Gardmark, M. O. Karlsson, F. Jonsson, and M. Hammarlund-Udenaes. Morphine-3-glucuronide has a minor effect on morphine antinociception. *Pharmacodynamyc modeling. J. Pharm. Sci.* 87(7):813-820 (1998).
- 70) D. M. Ouellet, and G. M. Pollack. Effect on prior morphine-3-glucuronide exposure on morphine disposition and antinociception . *Biochem. Pharmacol.* 53(10): 1451-1457 (1997).
- 71) M. T. Smith. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 27(7):524-528 (2000).
- 72) S. E. Bartlett, T. Cramond, and M. T. Smith. The excitatory effects of morphine-3-glucuronide are attenuated by LY274614, a competitive NMDA receptor antagonist, and by midazolam, an agonist at the benzodiazepine site on the GABAA receptor complex. *Life. Sci.* 54(10):687-694.
- 73) Meibohm B, Hochhaus G, Derendorf H 1997 Time dependency of the pharmacologic response to glucocorticoids. American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, 98th Annual meeting, San Diego.
- 74) C. J Evans , D. E. Keith Jr., H. Morrison, K. Magendzo, and R. H. Edwards. Cloning of a deltaopioid receptor by functional expression. *Science.* 258(5090):1952-1955 (1992).
- 75) B. L. Kieffer. Opioids: first lessons from knockout mice. *Trends. Pharmacol. Sci.* 20(1):19-26 (1999).
- 76) Dhawan B N, Cesselin F, Raghubir R et al. 1996 Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev* 48: 567-592.
- 77) E. J. Nestler, and G. K. Aghajanian. Molecular and cellular basis of addiction. *Science.* 278(5335):58-63 (1997).
- 78) D. A. Taylor, and W. W. Fleming. Unifying perspectives of the mechanisms underlying the development of tolerance and psysical dependence to opioids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297(1):11-18 (2001).
- 79) L. Zhang, Y. Yu, S. Mackin, F. F Weight, G. R. Uhl, and J. B. Wang. Differential mu opiate receptor phosphorylation and desensitization induced by agonists and phorbol esters. *J. Biol. Chem.* 271(19):11449-11454 (1996).

- 80) J. Zhang, S. S. Ferguson, L. S. Barak, S. R. Bodduluri, S. A. Laporte, P. Y. Law, and M. G. Caron. Role for G protein-coupled receptor kinase in agonist-specific regulation of mu-opioid receptor responsiveness. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95(12):7157-7162 (1998).
- 81) D. Thompson, M. Pusch, and J. L. Whistler. Changes in G protein-coupled receptor sorting protein affinity regulate post-endocytic targeting of G protein-coupled receptors. *J. Biol. Chem.* 282(40):29178-29185 (2007).
- 82) L. J. Sim-Selley, K. L. Scoggins, M. P. Cassidy, L. A. Smith, W. L. Dewey, F. L. Smith, and D. E. Selley. Region-dependent attenuation of mu opioid receptor-mediated G-protein activation in mouse CNS as a function of morphine tolerance. *Br. J. Pharmacol.* 151(8):1324-1333 (2007).
- 83) K. S. LaForge, V. Yuferov, and M. J. Kreek. Opioid receptor and peptide gene polymorphisms: potential implications for addictions. *Eur. J. Pharmacol.* 410(2-3):249-268 (2000).
- 84) C. Bond, K. S. LaForge, M. Tian, D. Melia, S. Zhang, L. Borg, J. Gong, J. Schluger, J. A. Strong, S. M. Leal, J. A. Tischfield, M. J. Kreek, and L. Yu. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95(16):9608-9613 (1998).
- 85) R. R. Romberg, E. Olofsen, H. Bijl, P. E. Taschner, L. J. Teppema, E. Y. Sarton, J. W. Van Kleef, and A. Dahan. Polymorphism of mu-opioid receptor gene (OPRM1: c.118A>G) does not protect against opioid-induced respiratory depression despite reduced analgesic response. *Anesthesiology.* 102(3):522-530 (2005).
- 86) M. J. Milln. Kappa-opioid receptor-mediated antinociception in the rat. I. Comparative actions of mu- and kappa-opioids against noxious thermal pressure and electrical stimuli. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 251(1):334-341 (1989).
- 87) G. E. Leighton, R. E. Rodriguez, R. G. Hill, and J. Hughes. Kappa-opioid agonists produce antinociception after i.v. and i.c.v. but not intrathecal administration in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 93(3):553-560 (1988).
- 88) J. P. McLaughlin, L. C. Myer, P. E. Zarek, M. G. Caron, R. J. Lefkowitz, T. A. Czyzyk, J. E. Pintar, and C. Chavkin. Prolonged kappa opioid receptor phosphorylation mediated by G-protein receptor kinase underlies sustained analgesic tolerance. *J. Biol. Chem.* 279(3):1810-1818 (2004).



- 89) T Okura, E. V. Varga, Y. Hosohata, E. Navratilova, S. M. Cowell, K. Rice, H. Nagase, V.J. Hruby, W.R. Roeske, and H. I. Yamamura. Agonist-specific down-regulation of the human delta-opioid receptor. *Eur. J. Pharmacol.* 459(1):9-16 (2003).
- 90) N. D. De Stoutz, E. Bruera, and M. Suarez-Almazor. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J. Pain. Symptom. Manage.* 10(5):378-384 (1995).
- 91) A. Duttaroy, and B. C. Yoburn. The effect of intrinsic efficacy on opioid tolerance. *Anesthesiology.* 82(5):1226-1236 (1995).
- 92) M. R. Zarrindast, K. Alaei-Nia, and M. Shafizadeh. On the mechanism of tolerance to morphine-induced Straub tail reaction in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 69(3-4):419-424 (2001).
- 93) K. N. Gracy, A. L. Svingos, and V. M. Pickel. Dual ultrastructural localization of mu-opioid receptors and NMDA-type glutamate receptors in the shell of the rat nucleus accumbens. *J. Neurosci.* 17(12):4839-4848 (1997).
- 94) M. Zhao, and D. T. Joo. Subpopulation of dorsal horn neurons displays enhanced N-methyl-D-aspartate receptor function after chronic morphine exposure. *Anesthesiology.* 104(4):815-825 (2006).
- 95) K. M. Cosman, L. L. Boyle, and A. P. Posteinsson. Memantine in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Expert. Opin. Pharmacother.* 8(2):203-214 (2007).
- 96) S. M. Carlton, G. L. Hargett, and R.E. Cogeshall. Localization and activation of glutamate receptors in unmyelinated axons of rat glabrous skin. *Neurosci. Lett.* 197(1):25-28 (1995).
- 97) M. Gardmark, L. Brynne, M. Hammarlund-Udenaes, and M. O. Karlsson. Interchangeability and predictive performance of empirical tolerance models. *Clin. Pharmacokinet.* 36(2):145-167 (1999).
- 98) H. C. Porchet, N. L. Benowitz, and L. B. Sheiner. Pharmacodynamic model of tolerance: application to nicotine. *J. Pharmacol. Ther.* 244(1):231-236 (1988).
- 99) Joseph D. Tobias, MD, John W. Berkenbosch, MD: Tolerance During Sedation in a Pediatric ICU Patient: Effects on the BIS Monitor.
- 100) Carter AA, Rosenbaum SE, Dudley MN. Review of Methods in Population Pharmacokinetics. *Clin Rec Regul Aff.* 1995; 12: 1-21.
- 101) Kozjek, B Manček: Populacijska farmakokinetika, *Farm. Vestn.* 1998,49:153-166.
- 102) El Ette, PJ Williams: Population pharmacokinetics I: Background, concepts and models. *Ann. Pharmacother.* 2004;38:1792-16.

- 103) SL Shafer, D Fisher: Pharmacokinetic and pharmacodynamic Analysis with NONMEM.
- 104) Lamas A, López-Herce J, Sancho L, Mencía S, Carrillo A, Santiago MJ, Martínez V. Assessing sedation in critically ill children by bispectral index, auditory-evoked potentials and clinical scales. *Intensive Care Med* 2008; 34(11):2092-2099.
- 105) Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Pharmacology*, 5<sup>th</sup> ed., Edinburgh, Churchill Livingstone, 2003.
- 106) Goodman LS, Gilman A, Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 11<sup>th</sup> ed., New York, McGraw-Hill, 2006.
- 107) Romberg RR, Olofsen E, Bijl H, Taschner PE, Teppema LJ, Sarton EY, van Kleef JW, Dahan A. Polymorphism of mu-opioid receptor gene (*OPRM1*:c.118A>G) does not protect against opioid-induced respiratory depression despite reduced analgesic response. *Anesthesiology* 2005; 102(3): 522-530.
- 108) Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvåg T, Bhat SV, Skorpen F, Bruera E, Kaasa S, Klepstad P. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: *OPRM1* and *COMT* gene. *Pain* 2007; 130(1-2): 25-30.
- 109) Argoff CE. Clinical implications of opioid pharmacogenetics. *Clin J Pain* 2010; 26 Suppl 10: S16-20.
- 110) Campa D, Gioia A, Tomei A, Poli P, Barale R Association of *ABCB1/MDR1* and *OPRM1* gene polymorphisms with morphine pain relief. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(4): 559-566.
- 111) Reynolds KK, Ramey-Hartung B, Jortani SA. The value of CYP2D6 and *OPRM1* pharmacogenetic testing for opioid therapy. *Clin Lab Med* 2008; 28(4): 581-598
- 112) Tobias JD. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28(6): 2122-2132.
- 113) Cho HH, O'Connell JP, Cooney MF, Inchiosa MA Jr. Minimizing tolerance and withdrawal to prolonged pediatric sedation: case report and review of the literature. *J Intensive Care Med* 2007; 22(3): 173-179.

## 8. DODATEK

ZAPIS FK MODELA V PROGRAMSKEM PAKETU ADAPT 5 ZA PRIMER 4 (20% interindividualna variabilnost, 10% intraindividualna variabilnost) (dvades.for)

```

C*****
C          ADAPT          *
C          Version 5     *
C*****
C          *
C          MODEL - 2COMPCL      *
C          *
C This file contains Fortran subroutines into which the user *
C must enter the relevant model equations and constants. *
C Consult the User's Guide for details concerning the format for *
C entered equations and definition of symbols. *
C          *
C 1. Symbol- Parameter symbols and model constants *
C 2. DiffEq- System differential equations *
C 3. Output- System output equations *
C 4. Varmod- Error variance model equations *
C 5. Covmod- Covariate model equations (ITS,MLEM) *
C 6. Popinit- Population parameter initial values (ITS,MLEM) *
C 7. Prior - Parameter mean and covariance values (ID,NPD,STS) *
C 8. Sparam- Secondary parameters *
C 9. Amat - System state matrix *
C          *
C*****
C#####C

Subroutine SYMBOL
Implicit None

Include 'globals.inc'
Include 'model.inc'

CC
C-----C
C          Enter as Indicated          C
C-----C

NDEqs = 3 ! Enter # of Diff. Eqs.
NSParam = 5 ! Enter # of System Parameters.
NVparam = 2 ! Enter # of Variance Model Parameters.
NSecPar = 8 ! Enter # of Secondary Parameters.
NSecOut = 0 ! Enter # of Secondary Outputs (not used).
Ieqsol = 98 ! Indicates a built-in compartment model.
Descr = '2COMPCL.FOR - 2 compart., CL param. - linear variance'

CC
C-----C
C Enter Symbol for Each System Parameter (eg. PSym(1)='Kel') C
C-----C

PSym(1) = 'CLt'
PSym(2) = 'Vc'
    
```

PSym(3) = 'Ka'  
 PSym(4) = 'CLd'  
 PSym(5) = 'Vp'

CC  
 C-----C  
 C Enter Symbol for Each Variance Parameter {eg: PVsym(1)='Sigma'} C  
 C---c-----C

PVsym(1) = 'SDinter'  
 PVsym(2) = 'SDslope'

CC  
 C-----C  
 C Enter Symbol for Each Secondary Parameter {eg: PSsym(1)='CLt'} C  
 C---c-----C

PSsym(1) = 'Kel'  
 PSsym(2) = 'V'  
 PSsym(3) = 'Kcp'  
 PSsym(4) = 'Kpc'  
 PSsym(5) = 'LAM1'  
 PSsym(6) = 'LAM2'  
 PSsym(7) = 't1/2-LAM1'  
 PSsym(8) = 't1/2-LAM2'

C-----C  
 C-----C  
 C

Return  
 End

C#####C

Subroutine DIFFEQ(T,X,XP)  
 Implicit None

Include 'globals.inc'  
 Include 'model.inc'

Real\*8 T,X(MaxNDE),XP(MaxNDE)

CC  
 C-----C  
 C Enter Differential Equations Below {e.g. XP(1) = -P(1)\*X(1)} C  
 C---c-----C

C XP(1) = -(P(1)+P(4))/P(2)\*X(1) + P(3)\*X(2) + P(4)/P(5)\*X(3) + R(1)  
 C XP(2) = - P(3)\*X(2)  
 C XP(3) = P(4)/P(2)\*X(1) - P(4)/P(5)\*X(3)

C-----C  
 C-----C  
 C

Return  
 End

C#####C

Subroutine OUTPUT(Y,T,X)  
 Implicit None

Include 'globals.inc'  
 Include 'model.inc'

Real\*8 Y(MaxNOE),T,X(MaxNDE)

CC  
 C-----C  
 C Enter Output Equations Below {e.g. Y(1) = X(1)/P(2)} C  
 C---c-----C

C Note: X(1), X(2) and X(3) are the amounts in the central, absorption  
 C and peripheral compartments, respectively.

$$Y(1)=X(1)/P(2)$$

C-----C  
 C-----C  
 C  
 Return  
 End

C#####C

Subroutine VARMOD(V,T,X,Y)  
 Implicit None

Include 'globals.inc'  
 Include 'model.inc'

Real\*8 V(MaxNOE),T,X(MaxNDE),Y(MaxNOE)

CC  
 C-----C  
 C Enter Variance Model Equations Below C  
 C {e.g. V(1) = (PV(1) + PV(2)\*Y(1))\*\*2 } C  
 C---c-----C

$$V(1) = (PV(1) + PV(2)*Y(1))**2$$

C-----C  
 C-----C  
 C  
 Return  
 End

C#####C

Subroutine COVMOD(Pmean, ICmean, PC)  
 C Defines any covariate model equations (MLEM, ITS)  
 Implicit None

Include 'globals.inc'  
 Include 'model.inc'

Real\*8 PC(MaxNCP)  
 Real\*8 Pmean(MaxNSP+MaxNDE), ICmean(MaxNDE)

```

CC
C-----C
C   Enter # of Covariate Parameters           C
C---c-----C
    
```

NCparam = 0 ! Enter # of Covariate Parameters.

```

CC
C-----C
C   Enter Symbol for Covariate Params {eg: PCsym(1)='CLRrenal'}   C
C---c-----C
    
```

```

CC
C-----C
C   For the Model Params. that Depend on Covariates Enter the Equation C
C   {e.g. Pmean(1) = PC(1)*R(2) }           C
C---c-----C
    
```

```

C-----C
C-----C
C
    Return
    End
    
```

C#####C

Subroutine POPINIT(PmeanI,ICmeanI,PcovI,ICcovI, PCI)  
C Initial parameter values for population program parameters (ITS, MLEM)

Implicit None

Include 'globals.inc'  
Include 'model.inc'

Integer I,J  
Real\*8 PmeanI(MaxNSP+MaxNDE), ICmeanI(MaxNDE)  
Real\*8 PcovI(MaxNSP+MaxNDE,MaxNSP+MaxNDE), ICcovI(MaxNDE,MaxNDE)  
Real\*8 PCI(MaxNCP)

```

CC
C-----C
C   Enter Initial Values for Population Means           C
C   { e.g. PmeanI(1) = 10.0 }           C
C---c-----C
    PmeanI(1) = 20.5
    PmeanI(2) = 3.7
    PmeanI(3) = 1
    PmeanI(4) = 75.3
    PmeanI(5) = 26.2
    
```

```

CC
C-----C
C   Enter Initial Values for Pop. Covariance Matrix (Lower Triang.)   C
C   { e.g. PcovI(2,1) = 0.25 }           C
C---c-----C
    PcovI(1,1) = 16.8
    PcovI(2,1) = 0
    
```

PcovI(2,2) = 0.548  
 PcovI(3,1) = 0  
 PcovI(3,2) = 0  
 PcovI(3,3) = 0.04  
 PcovI(4,1) = 0  
 PcovI(4,2) = 0  
 PcovI(4,3) = 0  
 PcovI(4,4) = 226.6  
 PcovI(5,1) = 0  
 PcovI(5,2) = 0  
 PcovI(5,3) = 0  
 PcovI(5,4) = 0  
 PcovI(5,5) = 27.5

```
CC
C-----C
C Enter Values for Covariate Model Parameters      C
C   { e.g. PCI(1) = 2.0   }                        C
C-----C
```

```
C-----C
C-----C
C
    Return
    End
```

C#####C

```
Subroutine PRIOR(Pmean,Pcov,ICmean,ICcov)
C Parameter mean and covariance values for MAP estimation (ID,NPD,STS)
  Implicit None

  Include 'globals.inc'
  Include 'model.inc'

  Integer I,J
  Real*8 Pmean(MaxNSP+MaxNDE), ICmean(MaxNDE)
  Real*8 Pcov(MaxNSP+MaxNDE,MaxNSP+MaxNDE), ICcov(MaxNDE,MaxNDE)
```

```
CC
C-----C
C Enter Nonzero Elements of Prior Mean Vector      C
C   { e.g. Pmean(1) = 10.0   }                    C
C-----C
```

Pmean(1) = 20.5  
 Pmean(2) = 3.7  
 Pmean(3) = 1  
 Pmean(4) = 75.3  
 Pmean(5) = 26.2

```
CC
C-----C
C Enter Nonzero Elements of Covariance Matrix (Lower Triang.)  C
C   { e.g. Pcov(2,1) = 0.25   }                            C
C-----C
```

Pcov(1,1) = 16.8  
 Pcov(2,1) = 0

Pcov(2,2) = 0.548  
 Pcov(3,1) = 0  
 Pcov(3,2) = 0  
 Pcov(3,3) = 0.04  
 Pcov(4,1) = 0  
 Pcov(4,2) = 0  
 Pcov(4,3) = 0  
 Pcov(4,4) = 226.6  
 Pcov(5,1) = 0  
 Pcov(5,2) = 0  
 Pcov(5,3) = 0  
 Pcov(5,4) = 0  
 Pcov(5,5) = 27.5

```
C-----C
C-----C
C
    Return
    End
```

C#####C

Subroutine SPARAM(PS,P,IC)  
 Implicit None

Include 'globals.inc'

Real\*8 PS(MaxNSECP), P(MaxNSP+MaxNDE), IC(MaxNDE)

```
CC
C-----C
C   Enter Equations Defining Secondary Paramters   C
C   { e.g. PS(1) = P(1)*P(2) }                       C
C---c-----C
```

```
IF(P(2).ne.0.0) PS(1) = P(1)/P(2)
PS(2) = P(2)
IF(P(2).ne.0.0) PS(3) = P(4)/P(2)
IF(P(5).ne.0.0) PS(4) = P(4)/P(5)
PS(5) = ((PS(1)+PS(3)+PS(4))+DSQRT((PS(1)+PS(3)+PS(4))**2-
x      4.0*PS(1)*PS(4)))/2.0
PS(6) = ((PS(1)+PS(3)+PS(4))-DSQRT((PS(1)+PS(3)+PS(4))**2-
x      4.0*PS(1)*PS(4)))/2.0
IF(PS(5).ne.0.0) PS(7) = DLOG(2.0D0)/PS(5)
IF(PS(6).ne.0.0) PS(8) = DLOG(2.0D0)/PS(6)
```

```
C-----C
C-----C
C
    Return
    End
```

C#####C

Subroutine AMAT(A)  
 Implicit None

Include 'globals.inc'

Include 'model.inc'



```
Integer I,J
Real*8 A(MaxNDE,MaxNDE)
```

```
DO I=1,Ndeqs
  Do J=1,Ndeqs
    A(I,J)=0.0D0
  End Do
End Do
```

```
CC
C-----C
C  Enter non zero elements of state matrix {e.g. A(1,1) = -P(1) } C
C---c-----C
```

```
C-----C
C-----C
C
  Return
  End
```

```
C#####C
```

ZAPIS VREDNOSTI FK PARAMETROV V PROGRAMSKEM PAKETU ADAPT 5 ZA  
PRIMER 4 (20% interindividualna variabilnost, 10% intraindividualna variabilnost)  
(dvades.prm)

ŠTEVILO IZHODNIH ENAČB	ŠTEVILO PARAMETROV	ŠTEVILO VHODNIH DOGODKOV
3	5	2

```
20.500000
3.700000
1.000000
75.300000
26.200000
```

VREDNOSTI PARAMETROV, KI SE BODO OPTIMIRALE

```
0.000000
0.000000
0.000000
0.000000
```

ZAČETNI POGOJI (INITIAL CONDITIONS)

```
0.100000
```

INTRAINDIVIDUALNA VARIABILNOST

ZAPIS VSTOPNIH PODATKOV V PROGRAMSKEM PAKETU ADAPT 5 ZA  
PRIMER 4 (20% interindividualna variabilnost, 10% intraindividualna variabilnost)  
(input.dat)

- 1 - število modelnih vhodov (model inputs)
- 0 - število bolus injekcij
- 2 - število časov vhodnih dogodkov (začetek dajanja infuzije in prekinitve infuzije)

Čas(h)	Hitrost infuzije (µg/h)
0	30

- 24 0  
1 število izhodov modela (plazemska koncentracija)  
56 število časov ob katerih bo simulirana vrednost plazemske koncentracije

Čas(h)	Plazemska koncentracija (µg/L)
0.04	0.325439
0.06	0.325439
0.08	0.325439
0.1	0.325439
0.12	0.357036
0.14	0.393448
0.16	0.402949
0.18	0.383597
0.2	0.434001
0.22	0.440155
0.24	0.434625
0.26	0.486523
0.28	0.450875
0.3	0.489101
0.5	0.588824
0.6	0.650756
0.7	0.665249
0.8	0.70001
0.9	0.856785
1	0.813457
1.1	0.858059
1.2	0.918918
1.3	0.975686
1.4	0.954182
1.5	1.04476
1.6	1.03663
1.7	1.06143
1.8	1.0988
1.9	1.18936
2	1.13056
2.5	1.13056
3	1.13056
3.5	1.13056
4	1.13056
4.5	1.13056
5	1.13056
5.5	1.13056
6	1.13056
7	1.13056
8	1.58063
9	1.58396
10	1.46472
11	1.56341
12	1.51184
13	1.56611
14	1.63792
15	1.59988
16	1.67825
17	1.56076
18	1.48501
19	1.55906
20	1.58883
21	1.48177
22	1.47327

23 1.4615  
24 1.6198

PRIMER POPULACIJSKE SIMULACIJE V PROGRAMSKEM PAKETU ADAPT 5, S  
PODPROGRAMOM SIM ZA PRIMER 4 (20% interindividualna variabilnost, 10%  
intraindividualna variabilnost) (20-10c.run)

ADAPT 5 SIM -- MODEL SIMULATION Wed May 26 11:45:13 2010

Enter file name for storing session run (\*.run): 20-10c.run

----- MODEL INPUT INFORMATION -----

Enter the data file name (\*.dat): input.dat

The number of model inputs: 1

The number of bolus inputs: 0

The number of input event times: 2

Input Event Information  
Time Value for all Inputs  
Event Units, R(1)  
1. 0.000 30.00  
2. 24.00 0.000

----- MODEL OUTPUT INFORMATION -----

The number of model output equations: 1

The number of observations: 56

Observation Information  
Time Measured Value For Each Output  
Observation Units, Y(1)  
1. 0.4000E-01 0.3254  
2. 0.6000E-01 0.3254  
3. 0.8000E-01 0.3254  
4. 0.1000 0.3254  
5. 0.1200 0.3570  
6. 0.1400 0.3934  
7. 0.1600 0.4029  
8. 0.1800 0.3836  
9. 0.2000 0.4340  
10. 0.2200 0.4402  
11. 0.2400 0.4346  
12. 0.2600 0.4865  
13. 0.2800 0.4509  
14. 0.3000 0.4891  
15. 0.5000 0.5888  
16. 0.6000 0.6508  
17. 0.7000 0.6652  
18. 0.8000 0.7000  
19. 0.9000 0.8568  
20. 1.000 0.8135  
21. 1.100 0.8581  
22. 1.200 0.9189

23.	1.300	0.9757
24.	1.400	0.9542
25.	1.500	1.045
26.	1.600	1.037
27.	1.700	1.061
28.	1.800	1.099
29.	1.900	1.189
30.	2.000	1.131
31.	2.500	1.131
32.	3.000	1.131
33.	3.500	1.131
34.	4.000	1.131
35.	4.500	1.131
36.	5.000	1.131
37.	5.500	1.131
38.	6.000	1.131
39.	7.000	1.131
40.	8.000	1.581
41.	9.000	1.584
42.	10.00	1.465
43.	11.00	1.563
44.	12.00	1.512
45.	13.00	1.566
46.	14.00	1.638
47.	15.00	1.600
48.	16.00	1.678
49.	17.00	1.561
50.	18.00	1.485
51.	19.00	1.559
52.	20.00	1.589
53.	21.00	1.482
54.	22.00	1.473
55.	23.00	1.462
56.	24.00	1.620

----- SIMULATION SELECTION -----

The following simulation options are available:

1. Individual simulation
2. Individual simulation with output error
3. Population simulation
4. Population simulation with output error

Enter option number: 4

----- ENTER PARAMETER INFORMATION -----

Select distribution model (1-Normal, 2-Lognormal): 2

Indicate if any system parameters are to be fixed:

Parameter	Population Mean	Fix? (Y/N)	If "Y" Enter Fixed Value (e.g. Y,7)
CLt	20.50	n	
Vc	3.700	n	
Ka	1.000	y,1	
CLd	75.30	n	
Vp	26.20	n	

Enter Non-Random Initial Conditions:

Parameter	Value
IC( 1)	0.000
IC( 2)	0.000
IC( 3)	0.000

Enter values for variance model parameters:

Parameter	Value
SDinter	0.000
SDslope	0.000

Enter number of simulations: 60

Enter seed (positive integer) for random number generator: 9012

Store inputs and simulated data in a new Adapt data file (Y/N)? y

Enter file name (\*.dat): 20-10c.dat

Store individual subject simulation results in a file (Y/N)? y

Enter file name (\*.pop): 20-10c.pop

----- RESULTS -----

--- A. Parameter Summary ---

Wed May 26 11:46:25 2010

Data file name: input.dat

Model: 2COMPCL.FOR - 2 compart., CL param. - linear variance

Population simulation with error: 60 simulations. Seed = 9012

Parameter		Population		Parameter Summary			
		Mean		Mean	Std.Dev.	Min	Max
CLt	(LN)	20.50		20.15	3.355	14.08	27.86
Vc	(LN)	3.700		3.626	0.7545	2.286	6.794
CLd	(LN)	75.30		74.12	13.90	44.10	100.4
Vp	(LN)	26.20		26.39	4.991	16.37	38.57

Fixed	
Parameter	Value
Ka	1.000
IC( 1)	0.000
IC( 2)	0.000
IC( 3)	0.000
SDinter	0.000
SDslope	0.000

Secondary Parameter	Population		Sample
	Mean		Mean
Kel	5.541		5.557
V	3.700		3.626
Kcp	20.35		20.44
Kpc	2.874		2.808
LAM1	28.20		28.25

LAM2	0.5646	0.5523
t1/2-LAM1	0.2458E-01	0.2453E-01
t1/2-LAM2	1.228	1.255

Parameter Correlation Matrix:

	CLt	Vc	CLd	Vp
CLt	1.00			
Vc	-0.12	1.00		
CLd	0.04	-0.01	1.00	
Vp	0.10	0.06	-0.19	1.00

Parameter Covariance Matrix:

	CLt	Vc	CLd	Vp
CLt	11.3			
Vc	-.299	0.569		
CLd	1.70	-.108	193.	
Vp	1.65	0.238	-13.2	24.9

--- B. Simulation Summary ---

Wed May 26 11:46:25 2010

Data file name: input.dat

Model: 2COMPCL.FOR - 2 compart., CL param. - linear variance

Population simulation with error: 60 simulations. Seed = 9012

Y( 1)	Output for		Summary of Simulation Results				
Obs.Num.	Time	Popul.	Mean	Mean	Std.Dev.	Min	Max
1	0.4000E-01	0.2050	0.2120	0.2707E-01	0.1399	0.2787	
2	0.6000E-01	0.2549	0.2628	0.3164E-01	0.1889	0.3535	
3	0.8000E-01	0.2889	0.2975	0.3511E-01	0.2284	0.4049	
4	0.1000	0.3137	0.3232	0.3784E-01	0.2608	0.4414	
5	0.1200	0.3332	0.3437	0.3991E-01	0.2764	0.4722	
6	0.1400	0.3496	0.3610	0.4144E-01	0.2900	0.4965	
7	0.1600	0.3642	0.3765	0.4255E-01	0.3025	0.5159	
8	0.1800	0.3778	0.3908	0.4340E-01	0.3144	0.5322	
9	0.2000	0.3907	0.4043	0.4408E-01	0.3259	0.5462	
10	0.2200	0.4031	0.4173	0.4469E-01	0.3371	0.5586	
11	0.2400	0.4153	0.4299	0.4528E-01	0.3481	0.5700	
12	0.2600	0.4272	0.4422	0.4590E-01	0.3589	0.5806	
13	0.2800	0.4389	0.4542	0.4656E-01	0.3696	0.5907	
14	0.3000	0.4504	0.4661	0.4728E-01	0.3801	0.6004	
15	0.5000	0.5586	0.5765	0.5787E-01	0.4632	0.6934	
16	0.6000	0.6083	0.6270	0.6448E-01	0.4987	0.7663	
17	0.7000	0.6552	0.6747	0.7130E-01	0.5325	0.8349	
18	0.8000	0.6996	0.7198	0.7807E-01	0.5647	0.8994	
19	0.9000	0.7416	0.7624	0.8466E-01	0.5953	0.9600	
20	1.000	0.7812	0.8026	0.9099E-01	0.6245	1.017	
21	1.100	0.8186	0.8407	0.9704E-01	0.6524	1.071	
22	1.200	0.8540	0.8766	0.1028	0.6789	1.121	
23	1.300	0.8875	0.9106	0.1083	0.7042	1.168	
24	1.400	0.9191	0.9428	0.1135	0.7282	1.213	
25	1.500	0.9490	0.9732	0.1184	0.7512	1.255	
26	1.600	0.9772	1.002	0.1231	0.7730	1.294	
27	1.700	1.004	1.029	0.1276	0.7938	1.331	

28	1.800	1.029	1.055	0.1319	0.8137	1.366
29	1.900	1.053	1.079	0.1360	0.8326	1.399
30	2.000	1.076	1.102	0.1399	0.8506	1.429
31	2.500	1.171	1.200	0.1571	0.9287	1.558
32	3.000	1.243	1.275	0.1713	0.9745	1.652
33	3.500	1.297	1.332	0.1833	1.005	1.721
34	4.000	1.338	1.376	0.1936	1.026	1.772
35	4.500	1.369	1.410	0.2023	1.041	1.809
36	5.000	1.392	1.436	0.2097	1.051	1.838
37	5.500	1.410	1.456	0.2161	1.059	1.870
38	6.000	1.423	1.471	0.2215	1.064	1.897
39	7.000	1.440	1.493	0.2299	1.070	1.936
40	8.000	1.450	1.506	0.2360	1.074	1.972
41	9.000	1.456	1.515	0.2402	1.075	2.012
42	10.00	1.459	1.520	0.2432	1.076	2.042
43	11.00	1.461	1.523	0.2454	1.076	2.065
44	12.00	1.462	1.525	0.2469	1.077	2.081
45	13.00	1.463	1.527	0.2479	1.077	2.094
46	14.00	1.463	1.527	0.2487	1.077	2.103
47	15.00	1.463	1.528	0.2492	1.077	2.110
48	16.00	1.463	1.528	0.2496	1.077	2.115
49	17.00	1.463	1.529	0.2499	1.077	2.119
50	18.00	1.463	1.529	0.2501	1.077	2.122
51	19.00	1.463	1.529	0.2502	1.077	2.124
52	20.00	1.463	1.529	0.2503	1.077	2.126
53	21.00	1.463	1.529	0.2504	1.077	2.127
54	22.00	1.463	1.529	0.2505	1.077	2.128
55	23.00	1.463	1.529	0.2505	1.077	2.128
56	24.00	1.463	1.529	0.2505	1.077	2.129

----- PLOTTING OPTIONS -----

Do you want to plot with options (Y/N)? n

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

--- RE-SIMULATION OPTIONS ---

1. Change parameter values
2. Change simulation option
3. Exit SIM

Enter option number: 3

\_\_\_\_\_

ADAPT 5 SIM -- MODEL SIMULATION Wed May 26 11:46:31 2010

PRIMER ANALIZE PODATKOV S PROGRAMSKIM PAKETOM NONMEM 5,  
ANALIZA FK PODATKOV (3 TOČKE VZORČENJA, POPULACIJA 4 - 20%  
INTERINDIVIDUALNA VARIABILNOST, 10% INTRAINDIVIDUALNA  
VARIABILNOST, SEME A) DOBLJENIH S SIMULACIJO S PROGRAMSKIM  
PAKETOM ADAPT 5

## VHODNI PODATKI (20-10-a-3.csv)

ID – zaporedna številka pacienta

TIME – čas vzorčenja (h)

MDV – missing dependent variable (št.1-je podatek o koncentraciji, št. 0 – ni podatka o koncentraciji)

EVID - event ID (št. 1 – doziranje)

AMT – količina fentanila ( $\mu\text{g}$ ), ki jo pacient dobi tekom 10 dniDV – koncentracija ( $\mu\text{g/L}$ ) ob določenem časuRATE – hitrost infuzije ( $\mu\text{g/h}$ )

#ID	TIME	MDV	EVID	AMT	DV	RATE
1	0	1	1	720	.	30
1	0.2	0	0	.	0.462633	.
1	0.5	0	0	.	0.644364	.
1	10	0	0	.	1.65534	.
#ID	TIME	MDV	EVID	AMT	DV	RATE
2	0	1	1	720	.	30
2	0.28	0	0	.	0.443396	.
2	2	0	0	.	1.11891	.
2	21	0	0	.	1.57687	.
.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.
#ID	TIME	MDV	EVID	AMT	DV	RATE
59	0	1	1	720	.	30
59	0.28	0	0	.	0.439762	.
59	1.6	0	0	.	0.92086	.
59	10	0	0	.	1.18252	.
#ID	TIME	MDV	EVID	AMT	DV	RATE
60	0	1	1	720	.	30
60	0.22	0	0	.	0.422001	.
60	0.6	0	0	.	0.630688	.
60	23	0	0	.	1.49261	.

## ZAPIS MODELA

```

$PROB FENTANIL KOMBINIRANA REZ. NAPAKA
$INPUT ID TIME MDV EVID AMT DV RATE
$DATA C:\Data\User\Nives\PK\3t\20_10\20-10-a-3.csv
  IGNORE=#
$SUBROUTINE ADVAN3 TRANS4
$PK
  TVCL=THETA(1); TYPICAL VALUE OF CL
  CL=TVCL*EXP(ETA(1))
  TVV1=THETA(2); TYPICAL VALUE OF V1
  V1=TVV1*EXP(ETA(2))
  TVQ=THETA(3); TYPICAL VALUE OF Q
  Q=TVQ*EXP(ETA(3))

```



```
TVV2=THETA(4); TYPICAL VALUE OF V2
V2=TVV2*EXP(ETA(4))
S1=V1
$ERROR
  IPRED = F
  W  = SQRT(THETA(5)**2+(THETA(6)*IPRED)**2)
  IRES = IPRED-DV
  IWRES = IRES/W
  Y  = IPRED+EPS(1)*W
$THETA
20; CL
4; V1
100; Q
30; V2
0 FIX; Wa
(0,0.10); Wp
$OMEGA
0.01; ETA(1) FOR CL
0 FIX; ETA(2) FOR V1
0.01; ETA(3) FOR Q
0.01; ETA(4) FOR V2
$SIGMA
1 FIX; EPS(1)
$EST
SIGDIGITS=3
MAXEVALS=9999
METHOD=1
INTERACTION
POSTHOC
PRINT=5
NOABORT
$COV
PRINT=E
$TABLE ID TIME EVID MDV IPRED IWRES PRED      ONEHEADER NOPRINT FILE = sdtab2
$TABLE ID TIME EVID MDV CL V1 Q V2 ETA(1) ETA(2) ETA(3) ETA(4) ONEHEADER NOPRINT
FILE = patab2
```