

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TINA LIČINA

FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNI MODEL SEDACIJE S FENTANILOM
IN MIDAZOLAMOM PRI OTROCIH NA UMETNEM PREDIHAVANJU

PHARMACOKINETIC-PHARMACODYNAMIC MODEL OF SEDATION WITH
FENTANYL AND MIDAZOLAM IN MECHANICALY VENTILATED CHILDREN

ENOVIT MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2016

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani pod mentorstvom izr. prof. dr. Iztoka Grabnarja in somentorstvom izr. prof. dr. Štefana Groska.

ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujem mentorju, izr. prof. dr. Iztoku Grabnarju, mag. farm., za vso strokovno pomoč, nasvete in vodenje pri izdelavi magistrske naloge. Prav tako se zahvaljujem tudi somentorju, izr. prof. dr. Štefanu Grosku, dr. med., za velik doprinos h kakovosti magistrskega dela. Zahvaljujem se tudi izr. prof. dr. Mojci Kerec Kos za nesebično pomoč pri izdelavi magistrske naloge ter za vse prijazne nasvete.

Zahvaljujem se predsedniku in članu komisije za pregled in komentarje k magistrski nalogi.

Prav tako se zahvaljujem Ireni Potočar Papež za lektorski pregled dela, za hiter odziv in prijaznost.

Posebna zahvala gre mojim staršem za spodbudo in podporo v celotnem obdobju šolanja. Zahvaljujem se jima za čas in vložena sredstva ter za vso nesebično ljubezen. Zahvaljujem se tudi sošolki, »cimri« in prijateljici Janji Mirtič, saj brez njenih zapiskov, bodrenja in pomoči danes ne bi bila tu, kjer sem. Prav tako se zahvaljujem prijateljici Jasni Lorber, brez katere študentsko življenje ne bi bilo niti približno tako nepozabno, kot je bilo. Ne nazadnje velika hvala tudi mojemu fantu Urošu, da je verjel vame in poskrbel, da mi je bilo v času študija lepo.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom izr. prof. dr. Iztoka Grabnarja, mag. farm., in somentorstvom izr. prof. dr. Štefana Groska, dr. med.

Tina Ličina

Predsednik komisije: prof. dr. Franc Vrečer

Član komisije: doc. dr. Matej Sova

VSEBINA

VSEBINA.....	III
POVZETEK	V
ABSTRACT	VI
SEZNAM KRAJŠAV	IX
1 UVOD	1
1.1 ZDRAVLJENJE PEDIATRIČNIH BOLNIKOV NA UMETNEM PREDIHAVANJU.....	1
1.1.1 ANALGEZIJA	1
1.1.2 SEDACIJA.....	2
1.1.3 ZAVIRANJE ŽIVČNO-MIŠIČNEGA PRENOSA.....	3
1.2 OCENA SEDACIJE IN ANALGEZIJE.....	4
1.2.1 LESTVICA COMFORT	4
1.2.2 BISPEKTRALNI INDEKS	7
1.2.3 KORELACIJA MED BIS IN LESTVICO COMFORT TER VPLIV ZAVIRALCEV ŽIVČNO-MIŠIČNEGA PRENOSA NA INTERPRETACIJO REZULTATOV.....	12
2 NAMEN DELA.....	14
3 MATERIALI IN METODE	15
3.1 KLINIČNA RAZISKAVA.....	15
3.2 BAZE PODATKOV	15
3.3 PROGRAMSKI PAKET ZA FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNO MODELIRANJE.....	17
3.4 POPULACIJSKO FARMAKOKINETIČNO MODELIRANJE.....	18
3.4.1 RAZVOJ OSNOVNEGA MODELA ZA FENTANIL	18
3.4.2 TESTIRANJE VPLIVA STAROSTI OTROKA	21
3.4.3 VREDNOTENJE FARMAKOKINETIČNEGA MODELA ZA FENTANIL	21
3.5 FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNO MODELIRANJE	23
3.5.1 VREDNOTENJE KONČNIH FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNIH MODELOV SEDACIJE IN ANALGEZIJE	26
4 REZULTATI.....	27
4.1 PODATKI O BOLNIKI	27
4.2 BAZE PODATKOV	28
4.3 RAZVOJ POPULACIJSKEGA FARMAKOKINETIČNEGA MODELA ZA FENTANIL	29
4.3.1 OSNOVNI MODEL	29
4.3.2 VREDNOTENJE OSNOVNEGA MODELA.....	32

4.3.3	KONČNI FK MODEL ZA FENTANIL S FUNKCIJO ZORENJA	32
4.3.4	VREDNOTENJE KONČNEGA MODELA ZA FENTANIL	33
4.4	RAZVOJ IN VREDNOTENJE FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNEGA MODELA SEDACIJE ZA COMFORT-B.....	36
4.4.1	RAZVOJ OSNOVNEGA FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNEGA MODELA ZA COMFORT-B.....	36
4.4.2	VREDNOTENJE OSNOVNEGA FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNEGA MODELA ZA COMFORT-B.....	40
4.4.3	KONČNI FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNI MODEL ZA COMFORT-B.....	44
4.4.4	VREDNOTENJE KONČNEGA FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNEGA MODELA ZA COMFORT-B.....	45
4.5	RAZVOJ IN VREDNOTENJE FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNEGA MODELA SEDACIJE ZA BIS.....	48
4.5.1	RAZVOJ OSNOVNEGA FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNEGA MODELA ZA BIS....	48
4.5.2	VREDNOTENJE OSNOVNEGA FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNEGA MODELA ZA BIS	51
4.5.3	KONČNI FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNI MODEL ZA BIS	56
4.5.4	VREDNOTENJE KONČNEGA FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNEGA MODELA ZA BIS	58
5	RAZPRAVA	61
6	SKLEP	67
7	LITERATURA.....	68

POVZETEK

Otroci, ki se zdravijo zaradi hujše oblike akutnega bronhiolitisa, potrebujejo umetno predihavanje, ki pa je lahko zelo boleče in travmatično. Primarni cilj odpravljanja bolečine in stresa pri kritično bolnih otrocih je zmanjšanje travme in posledično hitrejše okrevanje organizma. Odmerjanje analgetikov in sedativov pri novorojencih in otrocih je zahtevno in odgovorno zaradi velikih razlik v farmakokinetiki in farmakodinamiki v primerjavi z odraslimi bolniki kot tudi zaradi interindividualnih razlik.

Namen našega dela je bil razviti farmakokinetično-farmakodinamični (FK-FD) model analgezije in sedacije otrok, ki nam bo omogočil individualizirati režim odmerjanja fentanila in midazolama za doseg optimalne stopnje sedacije pri kritično bolnih otrocih na umetnem predihavanju.

V raziskavo smo vključili otroke obeh spolov mlajše od dveh let z akutnim bronhiolitom, ki so bili na umetnem predihavanju ter so bili vsaj tri dni na terapiji z intravensko infuzijo fentanila in midazolama. Najprej smo s pomočjo programskega paketa NONMEM razvili populacijski farmakokinetični (FK) model fentanila. Pridobljene farmakokinetične parametre smo nato skupaj z meritvami kazalnikov učinka (COMFORT-B in bispektralnim indeksom, BIS) uporabili v razvoju FK-FD modelov sedacije s fentanilom in midazolamom. Razvili smo pet različnih FK-FD modelov za COMFORT-B in BIS, pri čemer smo spreminjali strukturo modela, število slučajnih spremenljivk, ki opisujejo interindividualno variabilnost, ter model za rezidualno variabilnost (napaka meritve). Farmakokinetično-farmakodinamični odnos smo predstavili s sigmoidnim Emax modelom, Emax modelom in log-linearnim modelom. Za opis tolerance smo preizkusili štiri navidezne »inhibitorne« mehanizme: reverzni agonist, kompetitivni antagonist, nekompetitivni antagonist in delni agonist. Osnovni model smo dopolnili z vključitvijo vplivov sočasnih spremenljivk z metodo postopnega testiranja.

Končni FK model fentanila je dvoprostorni model z oceno očistka $CL=36,6 \text{ L/h/70 kg}$, volumnom osrednjega prostora $V_1=109 \text{ L/70 kg}$, volumnom stranskega prostora $V_2=39,9 \text{ L/70 kg}$ ter z distribucijskim očistkom $Q=87,1 \text{ L/h/70}$. V model je vključen vpliv telesne mase in funkcije zorenja (MF) na očistek, ki smo jo vključili prek pomenstrualne starosti (PMA). PMA₅₀ znaša 43,5 tedna, kar pomeni, da je pri otrocih, starih 3,5 tedna, očistek enak 50 % očistka pri odraslem, če izključimo vpliv telesne mase.

V končnem FK-FD modelu za COMFORT-B in BIS je za povezavo med koncentracijo fentanila in vrednostjo FD spremenljivke za tipičnega pediatričnega bolnika uporabljen Emax model z vključenim vplivom tolerance delnega agonista. Genotip COMT vpliva na intrinzično jakost fentanila, saj je pri homozigotih in heterozigotih variantnega tipa intrinzična jakost fentanila za skoraj 80 % večja kot pri homozigotih divjega tipa. Genotip ABCB1_{R1} vpliva na maksimalni učinek fentanila, saj variantni homozigoti dosegajo večji maksimalni učinek. Pomenstrualna starost vpliva tako na intrinzično jakost fentanila kot na maksimalni učinek; starejši otroci potrebujejo večjo koncentracijo fentanila za doseg enake stopnje sedacije in analgezije. Oba modela dobro napovedujeta maksimalni odziv na fentanil in tudi maksimalni odziv ob razvoju tolerance, vendar pa slabo pojasnjujeta razlike v intrinzični jakosti fentanila med posamezniki. Za še boljšo povezavo med koncentracijo fentanila v krvi otrok in stopnjo analgezije bi bil potreben nadaljnji razvoj FK-FD modelov sedacije pri otrocih.

ABSTRACT

Children treating for severe acute bronchiolitis require mechanical ventilation. Intubation itself can be very traumatic and painful experience. Primary goal of analgesia and sedation for intubated paediatric patients is decreasing anxiety and therefore enabling a quicker recovery period. Dosing analgesic and sedative agents is very problematic in paediatrics because infants and children not only differ markedly in pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters from adult patients, but also have grater interindividual variability.

The purpose of the master`s thesis was to develop a pharmacokinetic-pharmacodynamics (PK-PD) model of sedation, which will assist in the individualization of dosing regimen of fentanyl and midazolam for optimal state of sedation for critically ill intubated paediatric patients.

The study included children of both genders, aged less than two years, who were intubated and suffering from acute bronchiolitis and were not less than three days on intravenous infusion of fentanyl. First, we have developed population pharmacokinetic model of fentanyl with the NONMEM software package. We used the obtained pharmacokinetic parameters and the measurements from the COMFORT-B scale and bispectral index (BIS) monitor, which were used as indicators of pharmacodynamics effect of the drugs, to develop PK-PD models of sedation with fentanyl and midazolam. We developed five different FK-FD models for COMFORT-B and BIS and assess them in different series. The structure of PK-PD models, number of covariates which describe interindividual variability and the model for residual

variability (error of estimation) differed between the models. The five FK-FD models were described with different concentration-effect relationships: Sigmoid Emax concentration effect model, Emax concentration effect model and Log-linear concentration effect model. We investigated effect of tolerance with four “inhibitor” mechanisms: reverse agonist, competitive agonist, non-competitive agonist and partial agonist. We tested the effects of covariates on the two selected basic FK-FD models with the SCM method.

The final FK model for fentanyl is a two compartment model described with estimates of pharmacokinetic parameters for clearance $CL=36,6 \text{ L/h/70 kg}$, volume of central compartment $V1=109 \text{ L/70 kg}$, volume of peripheral compartment $V2=39,9 \text{ L/70 kg}$ and distribution clearance $Q=87,1 \text{ L/h/70 kg}$; it includes the impact of bodyweight and maturation function on clearance, which was included through postmenstrual age (PMA). PMA_{50} is 43,5 weeks; clearance in children aged 3,5 weeks is 50% of the clearance in adults, if the influence of body mass is excluded.

The final FK-FD models for COMFORT-B and BIS estimate that the Emax model of concentration-effect relationship with included tolerance effect of partial agonist is the most appropriate to describe typical paediatric patient being treated with fentanyl. Genotype COMT has an influence on intrinsic strength of fentanyl, patients with variant homozygote genotype and heterozygote genotype have 80% higher intrinsic strength of fentanyl than patients with wild type genotype. Genotype ABCB1R1 has an influence on maximal effect of fentanyl, patients with variant homozygote genotype have higher maximal fentanyl effect. Postmenstrual age has an effect, too; older children need higher doses of fentanyl for achieving the same sedative and analgesic state. Both models have good estimation of maximal response on fentanyl and also of maximal tolerance response, but are not able to sufficiently describe the differences in intrinsic strength of fentanyl in children of different age. There need to be further studies of concentration-effect relationship of fentanyl and analgesia in neonates and children which will produce more accurate FK-FD models of sedation in children.

Ključne besede

fentanil

populacijski farmakokinetični model

farmakokinetično-farmakodinamični model

otroci

NONMEM

Key words

fentanyl

population pharmacokinetic model

pharmacokinetic-pharmacodynamic model

children

NONMEM

SEZNAM KRAJŠAV

ABCB1	ABC prenašalec (prenašalec z ATP-vezavno kaseto, poddružina B, član 1)
AIC	Akaike informativni kriterij
BIS	bispektralni indeks
CL	očistek
COMT	katehol-O-metiltransferaza
EEG	elektroencefalogram
EIM	enota za intenzivno medicino
FD	farmakodinamika
FK	farmakokinetika
FK-FD	farmakokinetično-farmakodinamično
IIV	interindividualna variabilnost
MF	funkcija zorenja (ang. maturation function)
NONMEM	nelinearno modeliranje mešanih učinkov (ang. nonlinear mixed effects modeling)
OFV	vrednost objektivne funkcije (ang. objective function value)
OPRM1	opioidni receptor mi 1
OŽS	osrednji živčni sistem
pcVAR VPC	vizualno vrednotenje napovedi modela, pri katerih so opažene in simulirane vrednosti normirane glede na povprečno napoved in variabilnost (ang. prediction-corrected and variability-corrected visual predictive check)
P-gp	P-glikoproteini
PMA	pomenstrualna starost
Q	distribucijski očistek

SAT	srednji arterijski tlak
SCM	postopno modeliranje sočasnih spremenljivk (ang. stepwise covariate modelling)
SNP	polimorfizem posameznih nukleotidov
UKC	Univerzitetni klinični center
V ₁	volumen osrednjega prostora
V ₂	volumen stranskega prostora
VPC	vizualno vrednotenje napovedi
ŽMP	živčno-mišični prenos/prenašalec

1 UVOD

Otroci, ki zbolijo za težjo klinično sliko akutnega bronhiolitisa z akutno dihalno odpovedjo, potrebujejo zdravljenje v enoti za intenzivno medicino in večdnevno umetno predihavanje. Sam postopek vstavljanja umetne dihalne poti in zdravljenje na ventilatorju je lahko zelo boleča in travmatična izkušnja, zato za odpravo bolečine, pomiritev bolnika in optimalno predihavanje pljuč potrebujejo analgetična in sedativna zdravila v trajni intravenski infuziji. Cilji analgezije in sedacije pri kritično bolnih otrocih na umetnem predihavanju so umiritev bolnika, protibolečinsko zdravljenje bolečih posegov in zmanjšanje nepotrebne stiske med samim predihavanjem. Dokazano je, da dobra sedacija in analgezija skrajšata čas umetnega predihavanja in ležalno dobo v enoti za intenzivno medicino (EIM) (1). Ali bo umetno predihavan kritično bolan otrok potreboval več sedacije oziroma analgezije, pa je odvisno od njegovega bolezenskega stanja in drugih dejavnikov (2).

1.1 ZDRAVLJENJE PEDIATRIČNIH BOLNIKOV NA UMETNEM PREDIHAVANJU

Otroke z dihalno odpovedjo, ki so zdravljeni v EIM z umetnim predihavanjem, najpogosteje zdravijo s kombinacijo sedativov in analgetikov, pogosto tudi z zaviralci živčno-mišičnega prenosa (ŽMP). Pri umetno predihavanih otrocih in novorojencih se za osnovno sedacijo uporablja sočasna aplikacija opioidov in benzodiazepinov, saj nudi ta kombinacija sinergistični učinek pomirjanja ob sočasni analgeziji. Barbiturati se dodajajo v primerih, ko bolniki potrebujejo bolj globoko stopnjo sedacije, še posebej pri nevroloških poškodbah. Zaviralci živčno-mišičnega prenosa (ŽMP) se dodajajo le tistim bolnikom, pri katerih uporaba opioidov in benzodiazepinov ne zadostuje, da bi bil otrok miren. Njihova uporaba oteži oceno stopnje analgezije in sedacije bolnika ter poveča tveganje za dodatne zaplete, med drugim podaljšano živčno-mišično oslabeledost (2,3).

1.1.1 ANALGEZIJA

Opioidi povzročijo analgezijo, ne pa amnezije. Pri pediatrični populaciji se za analgezijo med umetnim predihavanjem najbolj pogosto uporabljata fentanil in morfin. Oba lahko apliciramo v obliki intravenske bolus injekcije ali z neprekinjeno intravensko infuzijo. Cilj opioidne terapije, ne glede na način vnosa zdravila, je zadostna analgezija in posledično ustrezno ugodje bolnika. Fentanil je opioid izbire pri otrocih, saj ima hiter nastop (3–5 min.) in razmeroma kratek čas delovanja (30–60 min.) ter 100-krat večjo moč kot morfin. Poleg tega ne vpliva na sproščanje histamina in tako nudi večjo hemodinamsko stabilnost. Neznatno

namreč vpliva na zmanjšanje srednjega arterijskega tlaka (SAT), medtem ko na srčni ritem nima vpliva. Tako je primeren tudi za bolnike z nizkim krvnim tlakom in tiste, ki so nagnjeni k bronhospazmom (2–6). Po drugi strani pa se toleranca, to je večanje odmerkov za dosego enake stopnje analgezije, najhitreje med vsemi opioidi razvije ravno pri fentanilu; lahko že po samo petih dneh neprekinjene intravenske infuzije (2, 7). Tobias in sodelavci (8) so poročali o primeru 9-letnega bolnega otroka, ki je bil sprejet na intenzivno zdravljenje zaradi septičnega šoka in dihalne odpovedi. Pri njem se je v petih dneh znatno povečala potreba po danem odmerku fentanila, ki je bil potreben za ohranjanje enake stopnje analgezije (apliciranega z neprekinjeno intravensko infuzijo in z dodatnimi bolusi). Po petih dneh terapije so morali štirikratno dvigniti začetni dnevni odmerek fentanila iz 4056 µg/dan na 13172 µg/dan.

Plazemske koncentracije fentanila, potrebne za analgezijo, znašajo pri otrocih od 1 do 3 ng/ml (9). Če fentanil dajemo v obliki bolusnih intravenskih odmerkov, so predpisani odmerki za otroke od 1 do 5 µg/kg telesne mase, v obliki trajne intravenske infuzije pa od 1 do 3 µg/kg telesne mase/h (2). Pri novorojenčkih so odmerki opioidov, merjeni na kilogram telesne mase, manjši kot pri dojenčkih in otrocih tako pri bolusnem odmerjanju kot tudi pri intravenski infuziji. Manjše je tudi število aplikacij vmesnih bolusnih odmerkov (6).

1.1.2 SEDACIJA

Najpogosteje uporabljeni sedativi (pomirjevala) pri umetno predihovanih otrocih z dihalno odpovedjo so benzodiazepini, med njimi midazolam in lorazepam. Poleg sedativnega učinka delujejo še anksiolitično, kot mišični relaksanti, antikonvulzivno, delujejo tudi hipnotično (uspavalno) in amnestično (otrok se ne spominja dogodkov), vendar ne omogočajo analgezije (2). Pri uporabi benzodiazepinov so tudi pri pediatričnih bolnikih opazovali razvoj tolerance na zdravilo. Tobias in sodelavci (8) so opisali razvoj tolerance na midazolam, ko so morali pri zdravljenju iz začetnega skupnega dnevnega odmerka 230,4 mg midazolama v petih dneh dvigniti skupni dnevni odmerek midazolama na 460,8 mg. Uporaba visokih odmerkov benzodiazepinov poveča tveganje za nastanek srednjih do močnih odtegnitvenih simptomov (2,8). V izogib razvoja tolerance je cilj doseči primerno sedacijo z benzodiazepini z najmanjšim danim odmerkom izbranega zdravila.

Midazolam je kratko delujoči benzodiazepin z nastopom delovanja v petih minutah. Trajanje delovanja je srednje dolgo (8–12 ur), vendar pa se aktivni presnovek midazolama kopiči s trajanjem infuzije oziroma po večkratni aplikaciji bolusnih odmerkov zdravila in lahko podaljša razpolovni čas delovanja zdravila tudi na 12 do 20 ur. Za dosego sedacije in

amnezije pri otrocih znašajo odmerki midazolama za neprekinjeno infuzijo od 0,02 do 0,1 mg/kg telesne mase/h, za bolus injekcije pa od 0,05 do 0,15 mg/kg telesne mase. Benzodiazepine pogosto kombiniramo z opioidi zaradi sinergističnega učinka na sedacijo bolnika (2).

1.1.3 ZAVIRANJE ŽIVČNO-MIŠIČNEGA PRENOSA

Zaviralci živčno-mišičnega prenosa (ŽMP) so le redko namenjeni dolgotrajni uporabi. Pri umetno predihavanih bolnikih jih apliciramo z intravensko infuzijo ali v bolusnih injekcijah, kadar želimo olajšati umetno predihavanje in izboljšati zasičenost s kisikom v arterijski krvi in je bolnik na umetnem predihavanju navkljub visokim odmerkom analgetikov in sedativov še vedno nestabilen in se ne ujame z ventialtorjem (2). Največkrat jih dodajamo na začetku posegov, v bolusnem odmerjanju, kot dodatek splošni anesteziji za olajšanje trahealne intubacije (10). Zaviralci ŽMP nimajo analgetičnih in sedativnih lastnosti in jih vedno dajemo sočasno z opioidi in/ali drugimi sedativnimi zdravili. Največkrat uporabljeni zaviralci ŽMP za pomoč pri umetnem predihavanju so pankuronijev bromid, vekuronijev bromid in cis-atrakurijev bezilat (2). Vekuronijev bromid je srednjedolgo delujoči zaviralec ŽMP. Deluje kot kompetitivni antagonist na acetilholinskih nikotinskih receptorjih in s tem zavira prenos signala med končičem motoričnega živca in progasto mišico (10,11). Ima minimalno delovanje na srčno-žilni sistem in ga lahko uporabljamo pri vseh pediatričnih skupinah (od novorojenčkov do mladostnikov). Odmerjanje in titriranje vseh zaviralcev ŽMP je individualno; standardni odmerek vekuronijevega bromida za intubacijo ob uvodu v anestezijo je od 80 do 100 µg/kg telesne mase. Zaradi različne občutljivosti ŽMP je zlasti pri novorojenčkih in tudi pri dojenčkih (do starosti 4 mesecev) priporočljivo uporabiti začetni odmerek, ki je manjši, in sicer od 10 do 20 µg/kg telesne mase, in ga nato postopoma povečevati, dokler se moč kontrakcije mišic ne zmanjša za 90 do 95 %. Novorojenčki in dojenčki potrebujejo podoben odmerek kot odrasli bolniki, od 30 do 150 µg/kg, ker pa je trajanje delovanja vekuronija pri novorojenčkih in dojenčkih daljše kot pri večjih otrocih in odraslih bolnikih, potrebujejo manj pogoste vzdrževalne odmerke (2,10). Pri intravenski infuziji je odmerjanje pri otrocih, starih manj kot leto dni, od 1 do 1,5 µg /kg telesne mase/min (0,06 – 0,09 mg/kg/h), pri otrocih, starejših od enega leta, pa od 1,5 do 2,5 µg/kg/min (0,09 – 0,15 mg/kg/h) (2).

1.2 OCENA SEDACIJE IN ANALGEZIJE

Spremljanje sedacije in analgezije pri otrocih, ki so umetno predihovani, je pomembno. Sedacija ni samo osnovno sredstvo za ohranjanje optimalne ravni ugodja bolnikov, ampak tudi za ohranjanje ustrezne varnosti. Otroci, ki so zadostno sedirani in ne čutijo bolečine, so mirni in posledično ne ogrožajo poteka zdravljenja. Preplitka sedacija in analgezija lahko privedeta do težav z umetnim predihavanjem, kot npr. neujemanje umetnega predihavanja in lastnega spontanega dihanja. Neujemanje med umetno predihavanjem otrokom in ventilatorjem lahko vodi do življenjsko nevarnih dogodkov, kot je na primer samo-ekstubacija bolnika oziroma odstranitev drugih pripomočkov (intravenskih osrednjih in perifernih žilnih katetrov, nosno-žrelnih želodčnih sond, urinskih katetrov, drenažnih sistemov, itd.) in v najtežjih primerih posledično do ishemije miokarda ali možganov. Nasprotno temu pregloboka sedacija in analgezija podaljša čas umetnega predihavanja, povzroči z ventilatorjem povezano pljučnico oziroma druge kratkotrajne in dolgotrajne poškodbe pljuč, povezane z umetnim predihavanjem, ali razvoj živčno-mišičnih bolezenskih stanj, ki so največkrat multifaktorialne etiologije (12, 13). Ravno zaradi teh dejavnikov, ki ogrožajo otroka med umetnim predihavanjem, je spremljanje ugodja in neugodja otrok z različnimi lestvicami in globine sedacije in analgezije v pediatričnih intenzivnih enotah nadvse pomembno.

1.2.1 LESTVICA COMFORT

Fiziološka stiska je po Katzu, Kellermanu in Sieglu (1980) ter po Blountu in sodelavcih (1989) opredeljena kot skupek vseh negativnih učinkov, povezanih z bolečino, živčno napetostjo in strahom. Stiska oziroma neugodje je lahko prisotno kljub odsotnosti bolečine, kar je še posebej pogosto pri pediatričnih bolnikih na intenzivni medicini. Leta 1992 so Bruce Ambuel in sodelavci (14) razvili in opisali zanesljivo in validirano, neinvazivno metodo ocenjevanja neugodja oziroma stiske pri pediatričnih bolnikih – lestvico COMFORT. Sestavljena je iz osmih fizioloških in vedenjskih spremenljivk, ki se hitro prilagajajo na spremenjene ravni stresa in jih lahko hitro in neinvazivno ocenimo. Spremenljivke odražajo stopnjo neugodja pri otrocih vseh starosti in so primerljive ne glede na bolezensko stanje ali izbiro terapije. Vsaka spremenljivka je razdeljena na petstopenjsko točkovno opisno lestvico, ob seštevkju rezultatov vseh osmih spremenljivk dobimo končno oceno lestvice COMFORT, ki variira med 8 in 40 točkami. Manjše kot je število točk, bolj je otrok miren oziroma več ugodja občuti. Ciljna vrednost lestvice COMFORT za optimalno sedacijo naj bi znašala od 17 do 26 točk (15).

Osem spremenljivk lestvice COMFORT (14)

- Srednji arterijski tlak (SAT)
 1. SAT pod temeljno vrednostjo za starost otroka
 2. SAT konsistentno na temeljni vrednosti za starost otroka
 3. Neredni dvigi SAT med opazovanjem za 15 % ali več nad temeljno vrednostjo za starost otroka
 4. Redni dvigi SAT za 15 % ali več nad temeljno vrednostjo za starost otroka (več kot 3-krat med opazovanjem)
 5. Trajno povečanje SAT za 15 % ali več nad temeljno vrednostjo za starost otroka
- Srčni utrip
 1. Srčni utrip pod temeljno vrednostjo za starost otroka
 2. Srčni utrip konsistentno na temeljni vrednosti za starost otroka
 3. Neredni dvigi za 15 % ali več nad temeljno vrednostjo za starost otroka (tri- do štirikrat med opazovanjem)
 4. Redni dvigi utripa za 15 % ali več nad temeljno vrednostjo za starost otroka (več kot 3-krat med opazovanjem)
 5. Trajno povečanje SAT za 15 % ali več nad temeljno vrednostjo za starost otroka
- Mišični tonus
 1. Mišice popolnoma sproščene, brez mišičnega tonusa
 2. Zmanjšan mišični tonus
 3. Normalen mišični tonus
 4. Povečan mišični tonus in upogibanje prstov rok in nog
 5. Ekstremna mišična rigidnost in upogibanje prstov rok in nog
- Obrazna napetost/tenzija
 1. Obrazne mišice popolnoma sproščene
 2. Normalen tonus obraznih mišic, brez vidne tenzije
 3. Vidna tenzija nekaterih obraznih mišic
 4. Vidna tenzija vseh obraznih mišic
 5. Spačene obrazne mišice in pačenje
- Budnost, živahnost
 1. Globoko speč
 2. Rahlo speč
 3. Dremav, zaspan
 4. Popolnoma buden in živahen
 5. Hiperaktiven

- Mirnost/vznemirjenost
 1. Miren
 2. Rahlo zaskrbljen
 3. Zaskrbljen
 4. Zelo zaskrbljen
 5. Paničen
- Dihanje
 1. Brez kašlja in brez spontanega dihanja
 2. Spontano dihanje z malo ali nič odziva na predihavanje
 3. Občasen kašelj ali upiranje ventilatorju
 4. Aktivno dihanje proti ventilatorju ali reden kašelj
 5. Neujemanje (upiranje) z ventilatorjem, kašelj ali dušenje
- Fizično gibanje
 1. Ni gibanja
 2. Občasni, rahli gibi
 3. Pogosti, rahli gibi
 4. Energični gibi, omejeni na okončine
 5. Energični gibi, vključno s trupom in glavo

Lestvico COMFORT lahko razdelimo na dva dela: del, ki opisuje vedenjsko ugodje, in del, ki opisuje fiziološko ugodje. Vedenjsko ugodje odražajo budnost/živahnost, mirnost/vznemirjenost, dihanje, fizično gibanje in obrazna napetost. Srčni utrip, SAT in mišični tonus pa odražajo fiziološko ugodje. Osnovna lestvica COMFORT predstavlja edino orodje, ki je specifično razvito za ugotavljanje stresa pri umetno predihavanih otrocih, vendar pa ima nekaj pomanjkljivosti. Fiziološke spremenljivke ne korelirajo dobro z vedenjskimi (16). Srčni utrip in srednji arterijski tlak imata med vsemi spremenljivkami najmanjšo zanesljivost med ocenjevalci (17). Obe spremenljivki se hitro spreminjata in med dvominutnim pregledom bolnika, kot je predviden v raziskavi Ambuela in sodelavcev (14), že lahko pride do znatnih odstopanj. Poleg tega na ti dve fiziološki spremenljivki vplivajo ionotropne in druge zdravilne učinkovine in posledično lahko podvomimo o njunem pomenu za končno oceno sedacije pri bolniku (14). Zato je bila razvita lestvica »COMFORT-B (ang. Behavioural)« oziroma vedenjska lestvica COMFORT, ki vsebuje samo eno fiziološko spremenljivko – mišični tonus ter šest vedenjskih spremenljivk oziroma znakov ugodja (Priloga 1) (17). Vedenjske spremenljivke so enake kot pri osnovni lestvici COMFORT, le spremenljivka »dihanje« je pomensko razširjena in razdeljena glede na uporabo umetnega

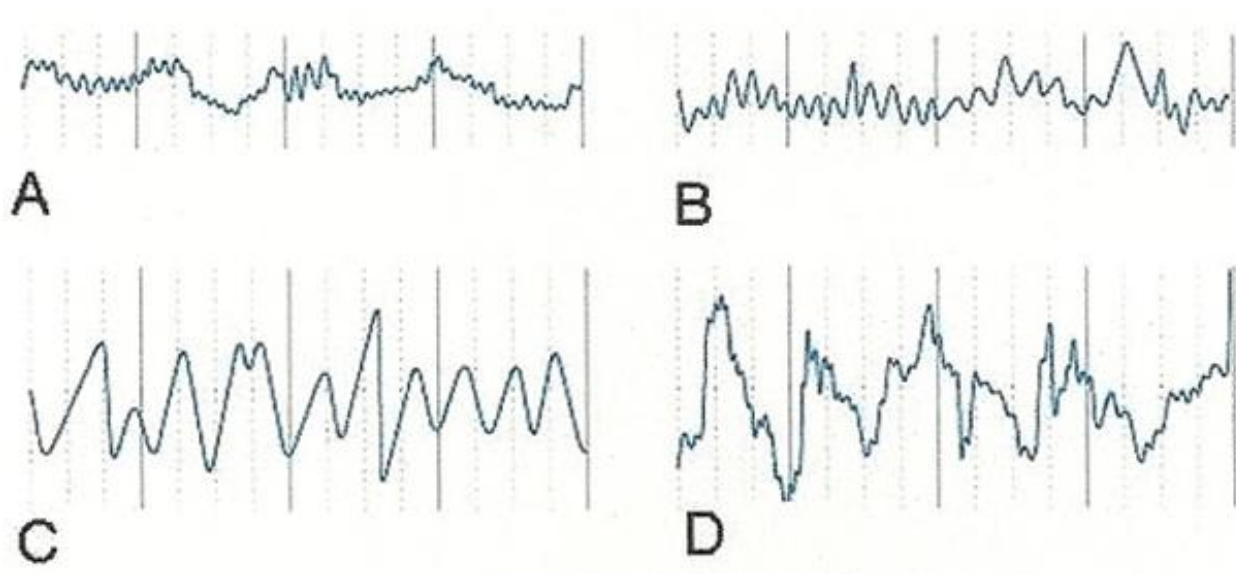
predihavanja, torej na predihavane otroke in nepredihavane otroke. Če je bolnik na umetnem predihavanju, izpolnjujemo spremenljivko »respiratorni odziv«, ki je razdeljena na enakih pet stopenj kot spremenljivka »dihanje« v osnovni lestvici COMFORT. Če bolnik diha sam, pa izpolnjujemo spremenljivko »jok«, ki je razdeljena na naslednjih pet stopenj.

- Jok
 1. Mirno dihanje, brez joka
 2. Ihtenje ali lovljenje sape
 3. Stokanje
 4. Jok
 5. Kričanje

Končni seštevek lestvice COMFORT-B znaša od 6 do 30 točk; za zadostno sedacijo je potrebno doseči rezultat od 6 do 22 točk. Otroci, pri katerih je rezultat pod 10, so lahko preveč sedirani, tisti, pri katerih seštevek znaša več kot 23, pa so v nevarnosti prerahle sedacije. Lestvica COMFORT-B ima enako veljavnost kot osnovna lestvica COMFORT, prav tako pa ima tudi ta lestvica pomanjkljivosti. Največja je ta, da v območju med 11 in 22 ne moremo opredeliti stopnje sedacije samo na podlagi lestvice COMFORT-B (16). Poleg tega jo je težko uporabljati pri vsakdanjem kliničnem delu, saj je kompleksna in za oceno stopnje sedacije potrebujemo nekaj časa (13,17). Poleg tega gre za subjektivno metodo, ki temelji na osebnem mnenju ocenjevalca. Po drugi strani pa je osnovna lestvica COMFORT prva klinična lestvica za oceno in spremljanje sedacije pri otrocih. Iz nje izpeljana lestvica COMFORT-B ima prav tako dobro zanesljivost in veljavnost pri pediatrični populaciji in dobro korelira s klinično pomembnimi vrednostmi bispektralnega indeksa (BIS) (17).

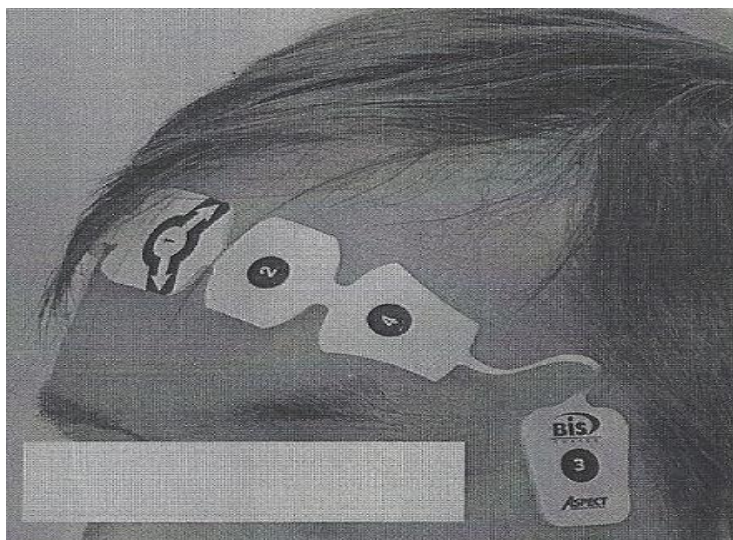
1.2.2 BISPEKTRALNI INDEKS

Monitor BIS (bispektralni indeks) je bil razvit z namenom spremljanja možganskih funkcij za nadzorovanje in spremljanje globine anestezije pri odraslih (18). Meritev BIS je objektivna metoda merjenja stopnje sedacije in temelji na spremembi elektroencefalograma (EEG) med anestezijo glede na stanje budnosti (19). Pri budnem človeku z zaprtimi očmi prevladujejo valovi alfa (slika 1B), nato z nastopom plitve anestezije valovi beta (slika 1A), katerih je vse manj z večanjem globine anestezije, nadomestijo jih valovi delta (slika 1D) in theta (slika 1C). Na koncu sledi električna izolinija, ki označuje odsotnost možganske dejavnosti (20).

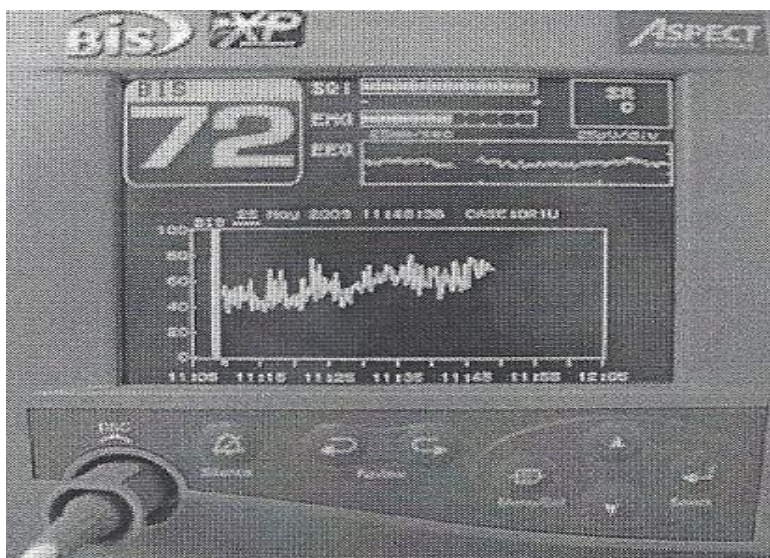


Slika 1: EEG valovi: A – valovi beta (14–30 Hz), B – valovi alfa (8–13,9 Hz), C – valovi theta (4–7,9 Hz) in D – valovi delta (1–3,9 Hz) (20)

Razvoj BIS algoritma je potekal v več fazah, trenutno pa sta v uporabi različici 4.0 in 4.1 z izboljšano verodostojnostjo izmerjene globine anestezije v primerjavi s prejšnjimi različicami. Pri trenutnih različicah pritrdimo štiri samostojne elektrode oziroma senzorje (srebro/srebrov klorid) nad dominantno hemisfero, po navadi na levo stran čela. Prve tri elektrode merijo EEG, ki ga naprava pretvori v BIS vrednost, 4. elektroda pa je referenčna in meri elektromiografsko dejavnost čelne mišice (Slika 2) (18, 20). Monitor grafično pokaže BIS vrednosti (slika 3).



Slika 2: Pritrditev BIS elektrod. Elektroda 1 je na sredini čela, 5 cm nad korenem nosu, elektroda 4 je tik nad obrvjo, elektroda 2 pa vmes, tako da so elektrode pritrjene diagonalno na čelo. Elektroda 3 je pritrjena na sence med očesom in lasiščem (20).



Slika 3: Grafično prikazane BIS vrednosti na monitorju. Na zgornji polovici monitorja: BIS – bispektralni indeks, spodnja polovica monitorja prikazuje meritve BIS s časom (20).

Bispektralna analiza je statistična tehnika, s katero ovrednotimo povezave med sinusoidnimi komponentami EEG, do katerih pridemo s Fourierjevo transformacijo kompleksnega EEG posnetka. Časovne in frekvenčne spremenljivke EEG so združene v en sam indeks hipnotičnega stanja, tako da dobimo optimalno povezavo med EEG in kliničnimi učinki hipnotikov in sedativov. Algoritem BIS je sestavljen iz kompleksne formule, tako da definira

vrednost BIS, ki se razteza od 0 (izoelektrična linija – odsotnost možganske dejavnosti) do 100 (popolnoma budna in orientirana oseba) in nima merske enote (18–21). Postopna poglobitev anestezije povzroči ustrezno zmanjšanje BIS vrednosti (19). Bolniki, ki so budni in še niso prejeli zdravil, imajo BIS vrednosti nad 93, neodzivnost se začne pojavljati pri vrednostih 80–75. Pri vrednostih pod 60 je verjetnost prebujanja bolnika pod splošno anestezijo zelo majhna, z zmanjšanjem BIS vrednosti pod 40 pa je izbruhov možganske dejavnosti vse manj, dokler ne dosežemo izolinije pri vrednosti 0 (slika 4) (18, 20).



Slika 4: Razpon vrednosti BIS. Povzeto po (18).

Monitor BIS je bil razvit in validiran na odrasli populaciji. Novejše raziskave kažejo, da je spremljanje sedacije z monitorjem BIS uporabno tudi pri otrocih v različnih starostnih obdobjih (20–22). V teh raziskavah so primerjali BIS vrednosti z vrednostmi različnih kliničnih lestvic za oceno stopnje sedacije in analgezije, saj zlati standard za oceno sedacije še ni razvit. Rezultati kažejo, da je korelacija med BIS vrednostmi in ustreznimi vrednostmi lestvice COMFORT zmerna do dobra (1,23–26). Zavedati pa se moramo, da odražata različna stanja: lestvica COMFORT meri ugodje bolnika in končna vrednost odraža bolečino, čustveni stres in sedacijo. Z odčitano BIS vrednostjo pa lahko sklepamo le o stopnji sedacije (24). V raziskavah so tudi dokazali, da vrednosti BIS dobro korelirajo z odmerkom uporabljenega

sedativa in hipnotika, najbolj značilna korelacija pa je dokazana za propofol in midazolam (17, 18). Z BIS ne moremo neposredno izmeriti stopnje analgezije. Podatki o vplivu opioidnih analgetikov na vrednosti BIS so zato precej različni in kažejo slabo korelacijo med odmerkom opioida in vrednostjo BIS (18,19, 24, 27, 28). Malviya in sodelavci (28) so ugotavljali vpliv starosti otrok in vrste sedativa na BIS vrednosti pri anesteziji. Ugotovili so, da je pri otrocih, ki so prejeli opioide v kombinaciji z drugimi pomirjevalnimi zdravili, korelacija med BIS vrednostmi in opazovanim odzivom bolnika slaba. Ti otroci so v primerjavi z otroki, ki so prejeli samo sedativna zdravila, najverjetneje potrebovali manjše odmerke sedativov za enako stopnjo sedacije, BIS vrednosti pa so ostale visoke tudi pri zmerni do globoki stopnji sedacije. To je najverjetneje posledica dejstva, da opiodi nimajo tako velikega vpliva na možgansko skorjo, temveč bolj na noradrenergične poti, ki so subkortikalno (18).

Na BIS vrednost vpliva tudi starost otrok. BIS vrednost se določi na podlagi EEG signalov bolnika, ki se primerjajo z EEG signali, ki so shranjeni v bazi podatkov in so signali odraslih. Zato večja razpršenost BIS vrednosti pri otrocih ni presenetljiva, saj moramo upoštevati nerazvitost osrednjega živčnega sistema (OŽS) novorojenca in hiter razvoj ter predvsem hitro mielinizacijo nevronov v prvih nekaj mesecih življenja in nato postopen razvoj do popolne zrelosti OŽS (28–30). Različne starostne skupine otrok se tako razlikujejo v številu, porazdelitvi in funkciji receptorjev, nastajanju živčnih prenašalcev in mehanizmih njihovega vnovičnega privzema ter povezavah med posameznimi nevroni. Malviya in sodelavci (28) so v že prej omenjeni raziskavi ugotovili, da so imeli otroci, mlajši od 6 mesecev, značilno manjše BIS vrednosti pri vseh stopnjah sedacije v primerjavi z ostalimi starostnimi skupinami otrok (6–12 mesecev in nad 12 mesecev starosti). Wallenborn in sodelavci (29) so v raziskavi ocenjevali BIS pri otrocih, mlajših od pet let, in ugotovili, da so imeli otroci v starostnem obdobju od 7 do 18 mesecev večje BIS vrednosti kot starejši oziroma mlajši otroci pri isti stopnji sedacije med anestezijo. Opazili so tudi, da se z večanjem starosti otrok zmanjša spremenljivost posameznih BIS vrednosti, izmerjenih tik pred prebujanjem iz anestezije. Podobne rezultate so dobili v raziskavi Davidson in sodelavci (31), ki so dokazali, da so za dosego srednjih vrednosti BIS največje koncentracije sevoflurana potrebne pri otrocih v starostni skupini 1–2 leti in manjše pri ostalih starostnih skupinah (0–1 leta, 2–4 let in 4–12 let). Prav tako so opazili, da so BIS vrednosti, izmerjene tik pred prebujanjem iz globoke anestezije, najmanjše pri starostni skupini 0–1 leta in v tej skupini je prišlo tudi do največje razpršenosti posameznih BIS vrednosti. BIS vrednosti budnih otrok so takoj po rojstvu nizke in se nato znatno povečajo v starostnem obdobju 0,5–1,5 leta, kar sovпада s povečano

ekspresijo receptorjev in hitrim razvojem možganov v prvem letu življenja. To se odraža na spremembi EEG: novorojenci imajo pogoste, a počasne oscilacije, dominantna frekvenca signalov se počasi veča s starostjo, medtem ko se amplituda oscilacij manjša (29,30). Do povečane amplitude EEG pride pri otrocih, starih 9–18 mesecev. Razvoj OŽS torej ni linearen proces in ga moramo upoštevati pri interpretaciji EEG in posledično interpretaciji BIS vrednosti (29).

Raziskovalce je med drugim zanimalo, ali bi lahko pri otrocih na osnovi vrednosti BIS ločili med globinami sedacije. Po Berkenboschu (22) BIS vrednost 70 najbolje loči med zadostno in nezadostno sedacijo (nezadostna sedacija > 70, zadostna sedacija < 70), BIS vrednost 50 pa med zadostno in pregloboko sedacijo (pregloboka sedacija < 50). Trilsch in sodelavci (25) so uporabili lestvico COMFORT za primerjavo in prišli do zaključkov, da BIS vrednost 83 dobro loči med lahko in globoko sedacijo ter da pri globljih stopnjah sedacije BIS bolje korelira z lestvico COMFORT. Lamas in sodelavci (26) so s primerjavo z Ramseyjevo lestvico in lestvico COMFORT določil BIS vrednosti, ki najbolje razlikujejo med zmerno in globoko sedacijo pri kritično bolnih otrocih, ki prejemajo mehansko ventilacijo. Po njihovih podatkih BIS vrednost 67 razlikuje med zmerno in globoko sedacijo pri kar 86,7 % bolnikov. Na splošno velja, da so vrednosti BIS, ki so med 60 in 80, primerne za sedacijo otrok, ki so umetno predihavani, vrednosti med 40 in 60 pa za nestabilne pediatrične bolnike, ki so umetno predihavani in zaviralce ŽMP (1, 32). Torej lahko tudi pri pediatrični populaciji BIS vrednosti razdelimo v kategorije glede na stopnje sedacije (33):

- 100–81 – lahka sedacija,
- 80–61 – zmerna sedacija,
- 60–41 – globoka sedacija,
- ≤ 40 – zelo globoka sedacija.

1.2.3 KORELACIJA MED BIS IN LESTVICO COMFORT TER VPLIV ZAVIRALCEV ŽIVČNO-MIŠIČNEGA PRENOSA NA INTERPRETACIJO REZULTATOV

BIS dobro korelira z lestvico COMFORT med lahko in zmerno sedacijo (24), prav tako tudi pri globoki sedaciji (25), če bolniki ne prejemajo zaviralcev ŽMP (26). Pri kritično bolnih otrocih, ki prejemajo zaviralce ŽMP, pa kliničnih lestvic ne moremo uporabiti in še posebno v

teh primerih je BIS monitor uporabna metoda za oceno sedacije (32,33). Poleg tega ima BIS monitor še nekaj prednosti pred kliničnimi lestvicami za oceno sedacije in analgezije: je objektivni, kvantitativni, nepristranski, enostaven za uporabo in za meritev ni potrebno stimulirati bolnika (ne moti poteka zdravljenja oziroma bolnika) (21). Na osnovi BIS vrednosti se lahko loči med lahko in globoko stopnjo sedacije, težje pa je razlikovati med globoko in zelo globoko stopnjo sedacije (34). Vendar pa moramo biti pri otrocih, ki prejemajo zaviralce ŽMP, pozorni pri interpretaciji BIS vrednosti in fizioloških parametrov za oceno sedacije, kot sta srčni utrip in krvni tlak. Kot kaže raziskava Tobiasa in sodelavcev (32), fiziološki kazalci pri uporabi zaviralcev ŽMP ne korelirajo z globino sedacije, ocenjene z BIS monitorjem. Ugotovili so, da je bilo kar 35 % otrok pregloboko sediranih v primeru uravnavanja sedacije na podlagi fizioloških kazalcev na območju BIS vrednosti med 50 in 70, kar je v raziskavi veljalo kot optimalno. V 64 % primerov, ko je bil otroku po strokovni presoji zdravstvenega delavca apliciran dodatni odmerek sedativa ali analgetika, so BIS vrednosti še vedno nakazovale premajhno sedacijo ($BIS > 70$). Izkazalo se je, da je bila kar v tretjini primerov stopnja sedacije dovolj globoka ali pregloboka že pred dajanjem dodatnih odmerkov zdravil. Bolniki so imeli občasno BIS vrednosti večje kot 70, kar lahko nakazuje na potencialno budnost oziroma zavedanje bolnikov med uporabo zaviralcev ŽMP. Po drugi strani pa so Vivien in sodelavci (34) v raziskavi opazili, da so se po aplikaciji zaviralca ŽMP (0,5 mg/kg atrakurija) vrednosti BIS in vrednosti elektromiografske aktivnosti značilno zmanjšale. Vpliv zaviralca ŽMP na BIS vrednosti je bil med bolniki sicer zelo spremenljiv, vendar pa se je izkazalo, da je BIS vrednost značilno zmanjšana pri kar 71 % bolnikov po prejemu zaviralca ŽMP. Število bolnikov z blago ali globoko sedacijo v primerjavi s številom bolnikov v splošni anesteziji ali globokem hipnotičnem stanju se je občutno zmanjšalo po prejemu atrakurija (53 % otrok v blagi in globoki sedaciji pred aplikacijo in samo 2 % otrok v blagi in globoki sedaciji po aplikaciji ŽMP zaviralca). Zavedati pa se moramo, da so bolj realne BIS vrednosti tiste, ki jih odčitamo pred uporabo zaviralcev ŽMP. Tako v primeru aplikacije zaviralca ŽMP ne moremo sklepati o pravi stopnji sedacije samo na podlagi BIS vrednosti in obstaja nevarnost, da v tem primeru bolnike po nepotrebnem izpostavimo pregloboki sedaciji (34).

2 NAMEN DELA

Odpravljanje bolečine in nemira ter zagotavljanje ugodja pri kritično bolnih otrocih je nujno ne samo zaradi zmanjšanja travme, temveč tudi zaradi hitrejšega okrevanja. Odmerjanje analgetikov in sedativov je pri otrocih in novorojencih problematično, saj odmerka ne moremo preprosto ekstrapolirati iz odmerka za odraslo osebo. To pa zaradi razlik v telesni sestavi, porazdeljevanju, presnovnih procesih in izločanju učinkovin, ki so predvsem posledica dozorevanja encimskih poti, ter tudi zaradi velikih interindividualnih razlik med pediatričnimi bolniki, ki so med drugim odraz genetskih variacij med bolniki. Hkrati je treba nadzirati globino sedacije in analgezije zaradi varnosti bolnikov in v izogib pretiranemu razvoju tolerance. Zato smo se odločili razviti farmakokinetično-farmakodinamični (FK-FD) model sedacije s fentanilom in midazolamom pri otrocih na umetnem predihavanju. V ta namen bomo v magistrski nalogi na podlagi plazemskih koncentracij fentanila in midazolama, pridobljenih iz klinične raziskave z naslovom »Odnos med farmakokinetiko in farmakodinamiko fentanila pri otrocih«, ki je potekala v UKC Ljubljana in UKC Maribor v letih 2010 do 2013, in drugih zbranih podatkov o bolnikih in odmerkih s pomočjo paketa NONMEM razvili populacijski farmakokinetični model fentanila in ga optimizirali s testiranjem vpliva sočasnih spremenljivk. Populacijski farmakokinetični model midazolama bo sočasno razvit v okviru druge magistrske naloge. V drugem delu naloge bomo povezali farmakokinetiko obeh učinkovin s farmakodinamskimi spremenljivkami, ki so jih v raziskavi ocenjevali s pomočjo lestvice COMFORT-B, in vrednosti BIS. Ločeno bomo razvili FK-FD model za COMFORT-B in BIS in ju skušali čim bolj optimizirati na podlagi testiranja vpliva sočasnih spremenljivk, kjer bomo preverili tudi vplive genetskih polimorfizma COMT, ABCB1 in OPRM1 na farmakokinetiko in farmakodinamiko učinkovin. Razvita FK-FD modela bosta v pomoč pri individualizaciji režima odmerjanja fentanila in midazolama za doseg optimalnih učinkov, izmerjenih z lestvico COMFORT-B in vrednostjo BIS pri otrocih na umetnem predihavanju.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 KLINIČNA RAZISKAVA

Podatke o bolnikih smo pridobili v raziskavi z naslovom »Odnos med farmakokinetiko in farmakodinamiko fentanila pri otrocih«, ki sta jo odobrili Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko in Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke. Klinični del raziskave je potekal v letih 2010–2013 na Kliničnem oddelku za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo na Kirurški kliniki v UKC Ljubljana pod vodstvom zdravnika izr. prof. dr. Štefana Groska, dr. med., in na Kliniki za pediatrijo v UKC Maribor pod vodstvom asist. mag. Mirjane Miksić, dr. med.

V raziskavo so vključili dojenčke in majhne otroke obeh spolov z akutnim bronhiolitisom, ki so bili na umetnem predihavanju ter so bili vsaj tri dni na terapiji z intravensko infuzijo fentanila. Starši oziroma skrbniki so seznanjenost s potekom raziskave in svoj pristanek za sodelovanje potrdili s podpisom Izjave o zavestni in svobodni privolitvi za sodelovanje v raziskavi, drugače otrok niso vključili v raziskavo. Iz raziskave so izključili tudi otroke, ki so bili na terapiji z drugimi opioidi, ki so bili starejši od dveh let, ki so imeli telesno maso manjšo od treh kilogramov ali so imeli možganske poškodbe.

Pri vseh bolnikih so pridobili podatke o spolu, starosti in gestacijski starosti, iz katere so naknadno izračunali pomenstrualno starost (PMA). Zabeležili so tudi telesno maso, vrednost serumskega kreatinina, bilirubina, albuminov in celokupnih serumskih proteinov. Vsi bolniki so za zdravljenje s fentanilom v obliki infuzije prejeli Fentanyl Torrex (50 µg/ml, raztopina za injiciranje) proizvajalca Torrex Chiesi Pharma, po uveljavljenem režimu odmerjanja fentanila. Med infuzijo so bolnikom odvzeli po 5 vzorcev venske krvi: 5 min., 15 min., 60 min in 12 ur po začetku infuzije fentanila ter tik pred prekinitvijo infuzije. Pri posameznem odvzemu so bolnikom odvzeli največ 1,5 ml krvi, torej celokupno največ 7,5 ml krvi. Kri je bila odvzeta iz osrednjega venskega katetra, po katerem so bolniki tudi prejeli zdravila (35).

3.2 BAZE PODATKOV

Najprej smo naredili bazo podatkov za populacijsko farmakokinetično modeliranje fentanila. Vsakemu bolniku smo v bazi dodelili zaporedno identifikacijsko številko in v časovnem zaporedju vnesli poteke dogodkov – aplikacije bolus injekcij in/ali spremembe hitrosti infuzije ter zaporedja meritev. Nato smo naredili še bazo podatkov za FK-FD model za

COMFORT-B in BIS. Bazi podatkov sta predstavljeni v prilogah 2 in 3. Bolniki so obdržali svoje identifikacijske številke, le da smo namesto meritev koncentracij učinkovine vnašali meritve farmakodinamskih spremenljivk v časovnem zaporedju. Polja, kjer ni bilo podatka, smo v vseh treh bazah označili z ».« v izogib napaki ob pozabljenem vpisu podatka. Program tako označenega polja ne upošteva.

Podatke o plazemskih koncentracijah fentanila in midazolama bolnikov smo dobili iz magistrske naloge »Populacijska farmakokinetika fentanila pri otrocih z bronhiolitisom« Mojce Nastran Možina (36). Koncentracije so izmerjene s tekočinsko kromatografijo s tandemsko masno spektrometrijo (LC-MS/MS), ki je bila razvita in validirana v okviru raziskovalne naloge Eve Rožman in Sanje Vrbek (37).

Podatke o genotipih bolnikov za gene *COMT* (katehol-O-metiltransferaza), *OPRM1* (opioidni receptor μ_1) in *ABCB1* (ABC prenašalec, podružina B, član 1) smo dobili iz magistrske naloge Špele Mlakar (38).

Encim COMT je presnovni encim kateholaminov (dopamina, noradrenalina in adrenalina), ki inaktivira kateholaminske živčne prenašalce in s tem se zmanjša občutenje bolečine. Posledica polimorfizma G1947A (rs4680) je zamenjava aminokisline valin z metioninom na mestu 158, ki vpliva na termostabilnost encima. Pri genotipu MetMet, torej recesivnem homozigotnem stanju, je encim pri 37 °C termolabilen, kar se kaže v zmanjšani aktivnosti encima pri fizioloških pogojih (38, 39).

Opioidi povzročijo analgezijo in ostale učinke z vezavno na μ -opioidni receptor, ki ga kodira gen OPRM1. Znanih je več kot 100 polimorfizmov posameznih nukleotidov (SNP-jev), najbolj raziskan je A118G (rs1799971), pri katerem pride do zamenjave aminokisline asparagin z asparaginsko kislino. To povzroči izgubo N-glikozilacijskega mesta v zunajcelični regiji μ -opioidnega receptorja ter vpliva na vezavo betaendorfinov in opioidov na receptor.

P-glikoproteini (P-gp) so membranski prenašalci, med drugim prisotni tudi v krvno-možganski barieri, ki sodelujejo pri absorpciji, porazdeljevanju in izločanju mnogih učinkovin in tako vplivajo na biološko uporabnost le-teh. Substrat za P-gp je tudi fentanil. P-gp kodira gen *ABCB1*, na katerem je poznanih več kot 50 SNP-jev. Polimorfizem C3435T (rs1045642) vpliva na izražanje P-gp, ki je lahko tudi dva- do trikrat manjše, posledično pa se poveča koncentracija opioidov v OŽS (38).

Podatke o meritvah farmakodinamskih spremenljivk, vrednosti BIS in COMFORT-B smo dobili iz testnih listov bolnikov. Na testnih listih, ki so bili vodeni za vsakega sprejetega bolnika posebej, so beležili celotno terapijo s fentanilom in midazolamom od intubacije ter nadalje skozi celoten čas zdravljenja (vsi bolusi in hitrosti infuzije fentanila in midazolama), kot tudi bolusi preostalih prejetih zdravil. Na testne liste so zdravstveni delavci beležili tudi vrednosti farmakodinamskih spremenljivk, in sicer oceno bolečine z lestvico COMFORT-B in vrednosti meritev BIS. BIS vrednosti so izmerili takoj po zaključenem izpolnjevanju lestvice COMFORT-B in pred odvzemom krvnega vzorca. Vsakič so zapisali tudi dejanske čase izpolnjevanja oziroma opravljanja meritev. Oceno z lestvico COMFORT-B so izvedli 15 min., 60 min. in 12 ur po začetku intravenske infuzije fentanila ter vse naslednje dni terapije dvakrat na dan. BIS vrednost so izmerili pred pričetkom infuzije fentanila, 5 min. po aplikaciji intravenske infuzije fentanila in nato ob istih časih, kot je navedeno pri vrednotenju bolečine z lestvico COMFORT-B.

3.3 PROGRAMSKI PAKET ZA FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNO MODELIRANJE

Za farmakokinetično (FK) modeliranje fentanila in razvoj FK-FD modela smo uporabili programski paket NONMEM, ki je napisan v programskem jeziku Fortran 90/95. NONMEM je kratica za »nelinearno modeliranje mešanih učinkov«. Program se uporablja za reševanje farmacevtskih statističnih problemov, v katerih ocenjujemo inter- in intraindividualno variabilnost farmakokinetičnih in farmakodinamičnih parametrov. Program za ocenjevanje parametrov uporablja metodo največjega verjetja. Rezultat modeliranja je podan kot vrednost objektivne funkcije (OFV). Če se med modeli z enakim številom spremenljivk in številom ocen variabilnosti teh spremenljivk vrednost OFV zmanjša za več kot 3,84 (Hi kvadrat porazdelitev, prostostna stopnja 1, $p < 0,05$), je ujemanje modela z manjšo vrednostjo OFV pri stopnji tveganja 5 % značilno boljše.

Program NONMEM je sestavljen iz treh delov.

Osnovni program je splošen program analize podatkov, v katerem naš model opišemo z diferencialnimi enačbami. Lahko se uporablja za simulacijo podatkov in tudi za analizo prilagajanja.

PREDPP je dodaten programski paket, ki omogoča poenostavitev dela. Gre za zbirko FK modelov, med katerimi samo izberemo primeren model, brez opisovanja z diferencialnimi enačbami.

NM-TRAN je neinteraktivni predprocesor, ki omogoča preprostejše vpisovanje podatkov in zaznavo napak (40).

3.4 POPULACIJSKO FARMAKOKINETIČNO MODELIRANJE

Vsi bolniki so med potekom raziskave prejeli fentanil in midazolam v obliki dolgotrajne intravenske infuzije. Bolnikom se je med terapijo lahko spremenila hitrost infuzije fentanila in/ali midazolama. Mnogi so med infuzijo in po njej dodatno prejeli še midazolam in/ali fentanil v obliki bolusnih odmerkov. Večina bolnikov je prejela še dodatno terapijo, med temi je kar 37 bolnikov od skupno 49 prejelo zaviralec ŽMP pred infuzijo ali med njo s fentanilom in midazolamom.

Sočasno smo z razvojem populacijskega FK modela za fentanil razvili in vrednotili populacijski FK model za midazolam, ki je opisan v magistrski nalogi Mateje Pretnar (41).

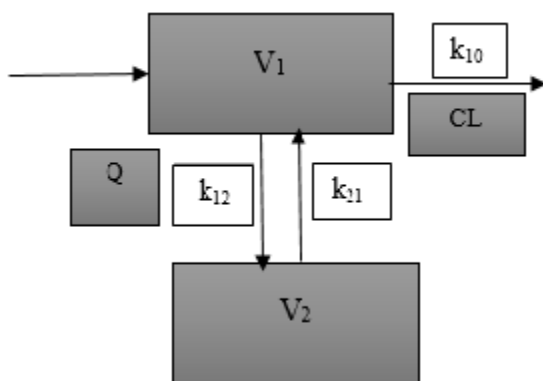
3.4.1 RAZVOJ OSNOVNEGA MODELA ZA FENTANIL

Po urejanju baze podatkov smo začeli z razvojem osnovnega modela za fentanil. Najprej smo testirali enoprostorni model, nato pa še dvoprostorni model (slika 5). Definirali smo hitrostne konstante, ki ponazarjajo prehajanje učinkovine med prostori (enačbe 1 do 3). Hitrostna konstanta k_{10} predstavlja hitrost izločanja fentanila iz osrednjega prostora, konstanti k_{12} in k_{21} pa prehajanje učinkovine med osrednjim in stranskim prostorom.

$$k_{10} = \frac{CL}{V_1} \quad (\text{enačba 1})$$

$$k_{12} = \frac{Q}{V_1} \quad (\text{enačba 2})$$

$$k_{21} = \frac{Q}{V_2} \quad (\text{enačba 3})$$



Slika 5: Shema dvoprostornega farmakokinetičnega modela. V_1 predstavlja volumen osrednjega prostora, V_2 volumen stranskega prostora, CL predstavlja očistek, Q distribucijski očistek, k_{12} in k_{21} predstavljata porazdelitveni hitrostni konstanti, k_{10} pa hitrostno konstanto očiščka.

V vse modele smo že na začetku vključili vpliv telesne mase z alometrično funkcijo s stalnim eksponentom 0,75 za očistek (CL) (enačba 4) in distribucijski očistek (Q) (enačba 5) ter eksponentom 1 za volumen osrednjega prostora (V_1) (enačba 6) in volumen stranskega prostora (V_2) (enačba 7).

$$CL(L/h) = CL_{70} \times \left(\frac{\text{telesna masa}}{70}\right)^{0,75} \quad (\text{enačba 4})$$

$$Q(L/h) = Q_{70} \times \left(\frac{\text{telesna masa}}{70}\right)^{0,75} \quad (\text{enačba 5})$$

$$V1(L) = V1_{70} \times \left(\frac{\text{telesna masa}}{70}\right) \quad (\text{enačba 6})$$

$$V2(L) = V2_{70} \times \left(\frac{\text{telesna masa}}{70}\right) \quad (\text{enačba 7})$$

CL-očistek, L/h-litri na uro, CL_{70} -očistek 70kg težke odrasle osebe, Q-distribucijski očistek, Q_{70} -distribucijski očistek 70kg težke odrasle osebe, V_1 -volumen osrednjega prostora, $V1_{70}$ -volumen osrednjega prostora 70kg težke odrasle osebe, V_2 -volumen stranskega prostora, $V2_{70}$ -volumen stranskega prostora 70kg težke odrasle osebe, L-litri

Za ocenjevanje rezidualne variabilnosti smo ocenjevali aditivno (Wa) in proporcionalno napako (Wp).

Ocenjevali smo tudi interindividualno variabilnost osnovnih parametrov modela, ki smo jo podali kot koeficient variacije (CV) po enačbi 8. Pri tem smo upoštevali, da se farmakokinetični parametri porazdeljujejo logaritemsko normalno.

$$CV (\%) = \sqrt{e^{\sigma^2} - 1} \times 100 \quad (\text{enačba 8})$$

CV – koeficient variacije, σ – osnovni parameter modela

Za izbrani model smo se odločili na podlagi zmanjšanja vrednosti OFV (vrednost objektivne funkcije) in Akaike informacijskega kriterija (AIC), ki nam povesta, katera oblika modela najboljše opiše farmakokinetiko fentanila. Kadar zaradi kompleksnosti modelov OFV vrednost več ne zadošča za primerjavo, velja pravilo, da je padec v vrednosti AIC za 2 pokazatelj izboljšanja modela. Vendar pa razlike v vrednosti AIC med modeli ne moremo statistično opredeliti, zato določamo oba parametra.

VPLIV SOČASNIH SPREMENLJIVK

Testirali smo vplive spola, starosti, vrednosti serumskega kreatinina, bilirubina, albumina, celokupnih serumskih proteinov in genotipa ABCB1 na farmakokinetične parametre. Ugotavljali smo, ali lahko s sočasnimi spremenljivkami pojasnimo del interindividualne variabilnosti FK parametrov.

Sočasne spremenljivke delimo na diskretne – te lahko zavzamejo samo dve vrednosti, na primer spol bolnika (moški spol = 0, ženski spol =1), in zvezne – te lahko zavzamejo več vrednosti. Primer zvezne sočasne spremenljivke je vrednost celokupnih serumskih beljakovin. Odnos med sočasno spremenljivko in parametrom, ki ga določamo, je lahko linearen (enačba 9) ali potenčen (enačba 10).

$$TVCL = \theta_1 + \theta_2 X \quad (X=1, X=0) \quad (\text{enačba 9})$$

$$TVCL = \theta_1 \times X^{\theta_2} \quad (\text{enačba 10})$$

TVCL – oznaka za zvezo med diskretno sočasno spremenljivko in parametrom, θ_1 – tipična vrednost očistka, θ_2 – zvečanje ali zmanjšanje vrednosti parametra, X – oznaka za spol (moški spol: X=0, ženski spol: X=1)

POSTOPNO TESTIRANJE VPLIVA SOČASNIH SPREMENLJIVK

Pri metodi postopnega testiranja sočasnih spremenljivk (SCM) osnovnemu modelu postopoma dodajamo posamezne sočasne spremenljivke in spremljamo zmanjšanje vrednosti OFV. Vrednost OFV se mora ob vključitvi posamezne sočasne spremenljivke, v primerjavi z vrednostjo OFV pri osnovnem modelu, zmanjšati za več kot 3,84 ($p < 0,05$), da ima spremenljivka značilen vpliv. Ko so vključene vse sočasne spremenljivke z značilnim vplivom, je postopno testiranje z vključevanjem zaključeno in model poln. Nato pa iz tega modela postopoma odstranjujemo posamezne vključene sočasne spremenljivke in spremljamo OFV vrednost. Če se po odstranitvi prej vključene spremenljivke OFV poveča za več kot 6,63 ($p < 0,01$), jo vrnemo v model, drugače pa jo izključimo. Tako obravnavamo vse sočasne spremenljivke in dobimo model, ki vsebuje samo spremenljivke z značilnim vplivom.

3.4.2 TESTIRANJE VPLIVA STAROSTI OTROKA

Na izbranem osnovnem modelu smo testirali vpliv funkcije zorenja (MF) na očistek. MF zajema vrednosti od 0 do 1 in prikaže očistek pri otrocih kot delež tipične vrednosti očistka pri odraslem, torej upošteva večanje vrednosti očistka v odvisnosti od starosti. Vpliv MF je ločen od učinka telesne mase na očistek, saj je ta v model že vključena z alometričnim razmerjem. Funkcijo zorenja smo testirali z uporabo Hillovega modela, prikazanega v enačbi 11.

$$MF = \frac{PMA^v}{PMA_{50}^v + PMA^v} \quad (\text{enačba 11})$$

Odvisnost MF od pomenstrualne starosti (PMA) je predstavljena s sigmoidno krivuljo. PMA smo izračunali tako, da smo gestacijski starosti (GA) bolnikov (to je čas od prvega dne zadnje menstruacije matere do rojstva otroka) prišteli kronološko starost. PMA_{50} predstavlja PMA, pri kateri je CL enak 50 % CL odraslega človeka in v predstavlja Hillov koeficient – naklon funkcije zorenja.

3.4.3 VREDNOTENJE FARMAKOKINETIČNEGA MODELA ZA FENTANIL

STANDARDNI DIAGNOSTIČNI DIAGRAMI

Tako osnovni kot končni FK model fentanila smo analizirali in vizualno ovrednotili z naslednjimi standardnimi diagnostičnimi diagrami: diagrami odvisnosti izmerjenih

koncentracij fentanila od populacijskih napovedi in individualnih napovedi, odvisnosti pogojno uteženih rezidualov od populacijskih napovedanih koncentracij ter odvisnosti pogojno uteženih rezidualov od časa. Pri vseh smo opazovali trend podatkov in razpršenost podatkov okoli črte enakosti ($x=y$). Naredili smo še grafično primerjavo med osnovnim in končnim modelom pri prikazu odvisnosti meritev od populacijskih in individualnih napovedi.

METODA PONOVLJENEGA VZORČENJA

Metodo ponovljenega vzorčenja (ang. bootstrapping) smo izvedli samo pri končnem FK modelu fentanila. Tako smo vnovič ocenili vrednosti naših parametrov, podane kot mediane, in meje 95 % neparametričnega intervala zaupanja. Pri metodi vnovičnega vzorčenja iz naših osnovnih vrednosti generiramo nove nize vzorcev. Nove vrednosti so naključno izbrane iz osnovne populacije podatkov, pri tem pa se lahko zgodi, da se v novih nizih kakšen podatek večkrat ponovi, kakšen pa nikoli. Z novimi nizi podatkov so s pomočjo NONMEM-a vnovič določeni parametri modela in njihovi statistični parametri (mediana, interval zaupanja in standardna napaka).

VIZUALNO VREDNOTENJE NAPOVEDI MODELA

Na koncu smo na našem končnem FK modelu fentanila izvedli še vizualno vrednotenje napovedi modela (VPC), in sicer pcVAR VPC (prediction-corrected and variability-corrected VPC).

Pri VPC metodi naše podatke končnega modela 1000-krat simuliramo in naredimo grafično oceno teh simuliranih ponovitev podatkov. Zanima nas, ali so simulacije (ki predstavljajo osenčene površine na grafičnem prikazu) sposobne prikazovati osrednji trend (trendna črta na grafičnem prikazu kaže trend naših dejanskih podatkov) in spremenljivost opazovanih podatkov v času. Primerjamo mediano, 5. in 95. centil opazovanih in simuliranih podatkov.

Poznamo tri vrste VPC (42).

- Osnovna VPC metoda
- pcVPC (prediction-corrected VPC): osnovna metoda ni primerna, kadar imamo veliko variabilnost v odmerkih in kadar so sočasne spremenljivke zelo vplivne. Pri pcVPC gre za enako interpretacijo podatkov kot pri osnovni metodi, vendar pa je osnovna spremenljivka korigirana glede na tipično napovedano vrednost za populacijo.

- pcVAR VPC: nadgradnja pcVPC, pri kateri upoštevamo variabilnost med posamezniki in med posameznimi dogodki za vsak parameter.

3.5 FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNO MODELIRANJE

Pri FK-FD modeliranju smo testirali vpliv med učinkom, torej FD spremenljivko, in koncentracijo učinkovine. Uporabili smo enako pot razvoja FK-FD modela pri modelu za COMFORT-B kot pri modelu za BIS. Razvojna shema osnovnega FK-FD modela je prikazana v preglednici I.

Preglednica I: Razvoj osnovnega FK-FD modela

Model	Opis modela
Model 1	$X = f(C_F)$
Model 2	$X = f(C_{Ef})$
Model 3	$X = f(C_F, C_M)$
Model 4	$X = f(C_F, C_{Tf})$
Model 5	$X = f(C_{Ef}, C_{Tf})$

X – farmakodinamska spremenljivka (vrednost COMFORT-B ali BIS), f – funkcija, C_F – koncentracija fentanila, C_{Ef} – koncentracija fentanila v prostoru učinka, C_M – koncentracija midazolama, C_{Tf} – koncentracija fentanila v prostoru tolerance

V Modelu 1 smo uporabili samo FK podatke za fentanil in razvili Sigmoidni Emax model, Emax model in Log-linearni model za opis odnosa med koncentracijo in farmakodinamično spremenljivko (enačbe 12,13 in 14). Pri Emax modelu predpostavimo, da je naklon krivulje enak 1. V Log-linearnem modelu spremenljivka »m« že vključuje tako naklon kot vrednost C_{50} in podaja strmino odnosa med E_0 in C_0 .

Sigmoidni Emax model

$$E = E_0 \pm \frac{E_{max} \times C^\gamma}{C_{50}^\gamma + C^\gamma} \quad (\text{enačba 12})$$

Emax model

$$E = E_0 \pm \frac{E_{max} \times C}{C_{50} + C} \quad (\text{enačba 13})$$

Log-linearni model

$$E = m \times \ln(C + C_0) \quad (\text{enačba 14})$$

E – učinek zdravil, spremenljivka COMFORT -B ali BIS, E_0 – bazna linija oziroma učinek ob času nič ali pred začetkom terapije, $E_{\max}$ – maksimalen učinek, C – koncentracija zdravila, γ – naklon sigmoidne krivulje, C_{50} – koncentracija, pri kateri dosežemo 50 % maksimalnega učinka

Nadalje smo v Model 2, ki je še vedno vseboval samo FK podatke za fentanil, vključili še prostor učinka z novo ravnotežno hitrostno konstanto, k_{E0} . S tem smo poskusili razložiti zakasnitev nastopa učinka glede na čas aplikacije zdravila, kar pa se ni izkazalo za pravo pot razvoja. Pri Modelu 3 smo se vrnili korak nazaj in v Emax model, ki se je pri Modelu 1 izkazal za najboljšega, vključili še FK podatke za midazolam. Vendar nam tudi ta pot razvoja ni prinesla želenega zmanjšanja OFV.

Na koncu smo v Model 4 vključili še vpliv tolerance, ki smo jo vpeljali kot naraščanje koncentracije hipotetičnega inhibitorja fentanila. Predpostavili smo štiri različne »inhibitorne« scenarije, ki smo jih povzeli in priredili po raziskavi E. Dumasa in sodelavcev (43) in so predstavljeni v enačbah 15 do 18.

Reverzni agonist

$$E = E_0 + (E_{\max} - E_0) \frac{\left(\frac{C_f}{C_{50f}}\right)^\gamma}{1 + \left(\frac{C_f}{C_{50f}}\right)^\gamma} + (I_{\max} - E_{\max}) \frac{\left(\frac{C_i}{IC_{50f}}\right)^\gamma}{1 + \left(\frac{C_i}{IC_{50f}}\right)^\gamma} \quad (\text{enačba 15})$$

Kompetitivni antagonist

$$E = E_0 + (E_{\max} - E_0) \frac{C_f^\gamma}{C_f^\gamma + (C_{50f}^\gamma / IC_{50f}^\gamma) \times C_{if}^\gamma + C_{50f}^\gamma} \quad (\text{enačba 16})$$

Nekompetitivni agonist

$$E = E_0 + (E_{\max} - E_0) \frac{IC_{50}^\gamma \times C_f^\gamma}{C_{50f}^\gamma \times IC_{50}^\gamma + C_f^\gamma \times IC_{50}^\gamma + C_{if}^\gamma \times C_{50f}^\gamma + C_f^\gamma \times C_{if}^\gamma} \quad (\text{enačba 17})$$

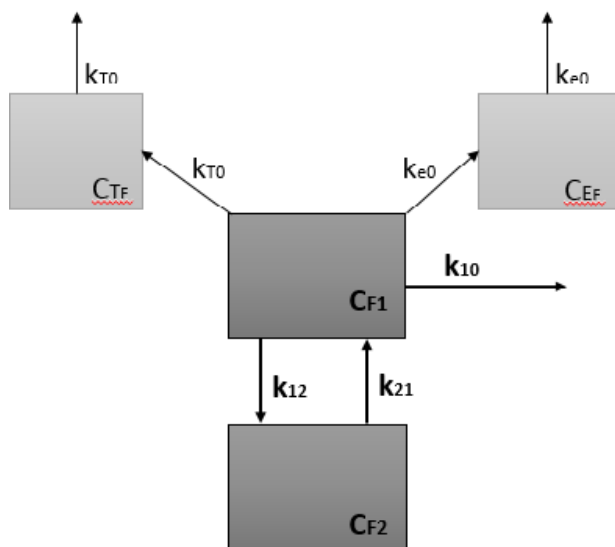
Delni agonist

$$E = E_0 + (E_{\max} - E_0) \frac{E_{\max} \times IC_{50f}^\gamma \times C_f^\gamma + I_{\max} \times C_i^\gamma \times C_{50f}^\gamma}{C_{50f}^\gamma \times IC_{50f}^\gamma + C_f^\gamma \times IC_{50f}^\gamma + C_i^\gamma \times C_{50f}^\gamma} \quad (\text{enačba 18})$$

Odnos med koncentracijo fentanila (C_f) in navidezno koncentracijo inhibitorja (C_i) ter učinkom opisujemo z naklonom sigmoidne krivulje γ . E je FD učinek zdravila in predstavlja COMFORT -B /BIS vrednost. E_{max} predstavlja maksimalni odziv, torej najmanjšo doseženo COMFORT-B ali BIS vrednost, ki pomeni največjo možno sedacijo in E_0 osnovno vrednost farmakodinamske spremenljivke pred začetkom zdravljenja. I_{max} je maksimalni inhibitorni odziv, torej maksimalno zvečanje COMFORT-B vrednosti zaradi razvoja tolerance med terapijo. C_{50f} predstavlja koncentracijo fentanila, pri kateri dosežemo 50 % maksimalnega učinka in IC_{50f} predstavlja koncentracijo fentanila, pri kateri dosežemo 50 % maksimalnega inhibitornega učinka oziroma tolerance.

Za ocenjevanje rezidualne variabilnosti smo pri FK-FD modelu za COMFORT-B ocenjevali W_a in W_p , ocenjevali pa smo tudi interindividualno variabilnost, kjer je bilo to mogoče. Pri FK-FD modelu za BIS smo interindividualno variabilnost prvo opredelili kot normalno porazdeljeno in nato v nadaljnjih serijah vsakega modela še kot logaritemsko-normalno porazdeljeno. Prav tako smo pri vsakem modelu za ocenjevanje rezidualne variabilnosti uporabili kombinacijo W_a in W_p ali samo W_p .

Shema kompleksnega FK-FD modela za COMFORT-B ali BIS je prikazana na sliki 6. Ta model prikazuje vpliv razvoja tolerance in zajema vpliv prostora učinka.



Slika 6: Shema FK-FD modela za fentanil z vplivom tolerance in prostora učinka. C_{F1} in C_{F2} predstavljata koncentracijo fentanila v osrednjem oziroma stranskem prostoru. k_{12} in k_{21} predstavljata hitrostni konstanti porazdelitve med osrednjim in stranskim prostorom, k_{10} pa hitrostno konstanto eliminacije. C_{TF} predstavlja koncentracijo hipotetičnega mediatorja tolerance v prostoru tolerance, k_{T0} pa hitrostno konstanto nastajanja mediatorja tolerance

tolerance. C_{Ef} ponazarja koncentracijo fentanila v prostoru učinka in k_{e0} hitrostno konstanto porazdelitve fentanila v prostor učinka.

3.5.1 VREDNOTENJE KONČNIH FARMAKOKINETIČNO- FARMAKODINAMIČNIH MODELOV SEDACIJE IN ANALGEZIJE POSTOPNO TESTIRANJE SOČASNIH SPREMENLJIVK

Na obeh izbranih FK-FD modelih smo najprej izvedli SCM metodo, s katero smo dobili končne FK-FD modele sedacije.

STANDARDNI DIAGNOSTIČNI DIAGRAMI

Oba FK-FD modela smo vizualno ovrednotili z naslednjimi standardnimi diagnostičnimi diagrami: diagrami odvisnosti izmerjenih vrednosti farmakodinamske spremenljivke od populacijskih napovedi in individualnih napovedi, odvisnosti pogojno uteženih rezidualov od populacijskih napovedanih koncentracij ter odvisnosti pogojno uteženih rezidualov od časa. Pri vseh smo opazovali trend podatkov in razpršenost podatkov okoli črte enakosti ($x=y$).

VIZUALNO VREDNOTENJE NAPOVEDI MODELA

Na koncu smo izvedli še vizualno vrednotenje napovedi obeh končnih FK-FD modelov, in sicer pcVAR VPC (prediction-corrected and variability-corrected VPC).

4 REZULTATI

4.1 PODATKI O BOLNIKI

V raziskavo je bilo vključenih 49 bolnikov, ki so bili zaradi težje oblike bronhiolitisa oziroma akutne dihalne odpovedi zdravljeni na UKC Ljubljana ali UKC Maribor v času od 2010 do 2013 in so ustrezali vključitvenim kriterijem. Med njimi je bilo 33 dečkov in 16 deklic, od tega je bilo 36 otrok normalno donošenih, 13 pa je bilo nedonošenih. V preglednici II so podatki o sočasnih spremenljivkah, ki smo jih spremljali med zdravljenjem.

Preglednica II: Aritmetične sredine, standardne deviacije (SD), mediane, minimalne in maksimalne vrednosti sočasnih spremenljivk (n=49)

	Aritmetična sredina	SD	Mediana	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost
Starost (tedni)	26,3	35,16	9,7	0,1	130
Telesna masa (kg)	6,146	2,768	5,3	2,8	13,5
GA (tedni)	38,37	3,296	40	25	40
PMA (tedni)	64,7	34,6	49	34	170
Serumski kreatinin (μmol/L)	24,29	5,799	23	16	44
Plazemski albumini (g/L)	35,4	4,51	35	25	44
Bilirubin (μmol/L)	16	26,3	6	2	136
Proteini (g/L)	55,0	6,12	54	44	70

GA – gestacijska starost otrok v tednih, PMA – pomenstrualna starost otrok v tednih

4.2 BAZE PODATKOV

Podatke o koncentraciji fentanila in midazolama v krvi bolnikov smo dobili iz magistrske naloge »Populacijska farmakokinetika fentanila pri otrocih z bronhiolitisom« Moje Nastran Možina (36). Nato smo pripravili štiri baze podatkov. Najprej bazi podatkov za populacijsko farmakokinetično modeliranje fentanila in midazolama, po začetnem farmakokinetičnem modeliranju učinkovin pa še bazi podatkov za modeliranje farmakodinamskih spremenljivk; torej bazo podatkov za FK-FD model za spremenljivko BIS in bazo podatkov za FK-FD model za spremenljivko COMFORT-B. Bazi podatkov za fentanil in midazolam smo pripravili tako, da smo podatke o bolnikih za vse posamezne bolnike, skupaj z izmerjenimi plazemskimi koncentracijami posamezne učinkovine, uredili v obliki, kot jo prikazuje preglednica III za primer enega bolnika v bazi podatkov za fentanil. Primer baze podatkov za midazolam najdemo v magistrski nalogi Mateje Pretnar (41).

Preglednica III: Primer baze podatkov za fentanil za bolnika z identifikacijsko številko 1

#ID	EVID	DATE	TIME	MDV	AMT	RATE	DV	AGE	WEIGHT	SCR	ALB	BIL	PROT	SPOL	GA	PMA	ABCB1	TINF
1	1	27.11.2010	16:03	1	20	.	.	77	11	37	43	3	70	1	40	117	1	0
1	1	27.11.2010	17:00	1	50	.	.	77	11	37	43	3	70	1	40	117	1	0
1	1	27.11.2010	17:53	1	2011.7	49.9	.	77	11	37	43	3	70	1	40	117	1	1
1	0	27.11.2010	18:08	0	.	.	2.19	77	11	37	43	3	70	1	40	117	1	0
1	1	27.11.2010	21:00	1	15	.	.	77	11	37	43	3	70	1	40	117	1	0
1	1	28.11.2010	3:30	1	40	.	.	77	11	37	43	3	70	1	40	117	1	0
1	1	28.11.2010	4:30	1	50	.	.	77	11	37	43	3	70	1	40	117	1	0
1	1	28.11.2010	10:40	1	50	.	.	77	11	37	43	3	70	1	40	117	1	0
1	1	29.11.2010	10:10	1	180.8	63.8	.	77	11	37	43	3	70	1	40	117	1	0
1	1	29.11.2010	13:00	1	9147.6	99	.	77	11	37	43	3	70	1	40	117	1	0
1	1	3.12.2010	9:24	1	970.2	49.5	.	77	11	37	43	3	70	1	40	117	1	0
1	0	4.12.2010	5:15	0	.	.	2.93	77	11	37	43	3	70	1	40	117	1	0
1	1	4.12.2010	22:00	1	59	.	.	77	11	37	43	3	70	1	40	117	1	0
1	1	4.12.2010	22:30	1	124.7	74.8	.	77	11	37	43	3	70	1	40	117	1	0
1	1	5.12.2010	0:10	1	5527.5	99	.	77	11	37	43	3	70	1	40	117	1	0

ID = identifikacijska številka, EVID = identifikacijska številka dogodka (1 = aplikacija bolus injekcije ali sprememba hitrosti infuzije, 0 = meritev plazemske koncentracije učinkovine), DATE = datum dogodka, TIME = čas dogodka, MDV = odsotnost odvisne spremenljivke (1 = plazemska koncentracija učinkovine ni znana, 0 = plazemska koncentracija učinkovine je znana), AMT = odmerek, RATE = hitrost infuzije ($\mu\text{g/h}$), DV = plazemska koncentracija učinkovine ($\mu\text{g/L}$), AGE = starost (tedni), WEIGHT = teža (kg), SCR = serumski kreatinin ($\mu\text{mol/L}$), ALB = serumski albumin (g/L), BIL = bilirubin ($\mu\text{mol/L}$), PROT = proteini (g/L), SPOL = spol (1 = moški, 0 = ženski), GA = gestacijska starost (tedni), PMA = pomenstrualna starost (tedni), ABCB1 = genotip za P-glikoprotein (0 – homozigoti divjega tipa, 1 – heterozigoti, 2 – polimorfni homozigoti), TINF = označevalec začetka infuzije (0 = ob vseh dogodkih, ob katerih ni začetka infuzije, 1 = ob začetku infuzije)

Bazi podatkov za končno FK-FD modeliranje smo pripravili na enak način, le da smo podatkom o bolnikih za vse posamezne bolnike dodali podatke o intravenski infuziji in bolus injekcijah za obe učinkovini, izmerjene vrednostmi posamezne FD spremenljivke, podatke o genotipu OPRM1 in COMT ter farmakokinetične podatke (CL, V1, V2 in Q) za obe učinkovini. Primera baze podatkov za COMFORT-B (preglednica PI) in baze podatkov za BIS (preglednica PII) za enega bolnika sta v prilogi 2 in 3.

4.3 RAZVOJ POPULACIJSKEGA FARMAKOKINETIČNEGA MODELA ZA FENTANIL

4.3.1 OSNOVNI MODEL

Testirali smo enoprostorni in dvoprostorni model. V vse modele smo že na začetku vključili vpliv telesne mase in definirali farmakokinetične parametre: očistek (CL), volumen osrednjega prostora (V1), volumen stranskega prostora (V2) in distribucijski očistek (Q). Ocenjevali smo rezidualno variabilnost s kombinacijo aditivne (Wa) in proporcionalne (Wp) napake ali samo z Wp ter interindividualno variabilnost posameznih parametrov. Med razvojem modela smo naredili več različnih poskusov oziroma serij, kjer smo na podlagi zmanjšanja OFV (vrednost objektivne funkcije) in Akaike informacijskega kriterija (AIC) ocenjevali, katera oblika modela najboljše opiše farmakokinetiko fentanila (Preglednica IV).

Preglednica IV: Primerjava preizkušenih modelov glede na vrednos OFV in AIC, opis prostornega modela in parametrov ter uspešnost minimizacije

Serijska	OFV	THETA	ETA	AIC	Opis	Minimizacija
1	437.4825	4	2	449.5	1-prostorni	DA

Seriya	OFV	THETA	ETA	AIC	Opis	Minimizacija
100	489.6344	6	1	503.6	2-prostorni, η CL	DA
101	437.1174	6	2	453.1	2-prostorni, η CL in η V1	DA
102	437.1358	6	4	457.1	2-prostorni, η CL, η V1, η V2, η Q	NE
103	433.5027	6	3	451.5	2-prostorni, η CL in η V1, ρ_{CL-V1}	DA
104	424.0036	6	5	446.0	2-prostorni, η CL, η V1, η V2, η Q, ρ_{CL-V1}	NE
105	424.7859	6	6	448.8	2-prostorni, η CL, η V1, η V2, η Q, ρ_{CL-V1} in ρ_{Q-V2}	NE
106	423.9863	6	10	456.0	2-prostorni, η CL, η V1, η V2, η Q, $\rho_{CELOTNA}$	NE
107	429.9709	6	6	454.0	2-prostorni η CL, η V1, η V2, $\rho_{CELOTNA}$: CL, V1, V2	DA
108	424.2012	6	7	450.2	2-prostorni, η CL, η V1, η V2, η Q, $\rho_{CELOTNA}$: CL, V1, V2	NE
109	426.9719	6	5	449.0	2-prostorni, η CL, η V1, η V2, η Q, ρ_{CL-V2}	NE
110	425.6316	7	3	445.6	2-prostorni, η CL, η V1, η Q, $\delta_{CL-V2}+\theta$	DA
160	431.081	7	2	449.1	2-prostorni, η CL, η V1, $\delta_{CL-V2}+\theta$	DA
111	419.0389	7	6	445.0	2-prostorni, η CL, η V1, η Q, $\delta_{CL-V2}+\theta$, $\rho_{CELOTNA}$: CL, V1, Q	DA
112	433.3737	7	3	453.4	2-prostorni, η CL, η V1, η V2, $\delta_{CL-Q}+\theta$	DA
113	423.504	7	6	449.5	2-prostorni, η CL, η V1, η V2, $\delta_{CL-Q}+\theta$, $\rho_{CELOTNA}$: CL, V1, V2	NE
114	431.9424	7	2	449.9	2-prostorni, η CL, η V1, $\delta_{CL-V2}+\theta$	DA
130	481.297	6	2	497.3	2-prostorni η CL in η V2	DA
131	432.1266	6	2	448.1	2-prostorni, η CL in η V2	NE
132	478.8527	6	3	496.9	2-prostorni, η CL in η V2, ρ_{CL-V2}	NE
150	428.3411	6	6	452.3	2-prostorni, η CL, η V1, η V2, $\rho_{CELOTNA}$: CL, V1, V2	NE
151	434.297	6	6	458.3	2-prostorni, η CL, η V1, η Q, $\rho_{CELOTNA}$ CL, V1, Q	DA
152	437.503	6	3	455.5	2-prostorni, η CL, η V1, η V2	DA
153	432.112	6	4	452.1	2-prostorni, η CL, η V1, η V2, ρ_{CL-V1}	DA
154	433.325	6	4	453.3	2-prostorni, η CL, η V1, η V2, ρ_{CL-V2}	DA
155	429.923	7	2	447.9	2-prostorni, ηCL, ηV1, ηV2, $\delta_{CL-V1}+\theta$	DA
156	429.279	7	3	449.3	2-prostorni, η CL, η V1, η V2, η Q, δ_{CL-V1}	DA
1011	451.8034	5	2	465.8	2-prostorni, η CL in η V1, Wp	NE
1311	443.3474	5	2	457.3	2-prostorni, η CL in η V2, sWp	DA

AIC = Akaike informacijski kriterij OFV = vrednost objektivne funkcije, η = ocenjevana interindividualna variabilnost spremenljivke, ρ = korelacija med dvema parametroma, ρ_{CELOTNA} = celotna korelacijska matrika, δ = popolna korelacija med dvema parametroma, θ = nov parameter θ , Wp = samo proporcionalna napaka. Krepmo je označen izbrani osnovni model.

Iz zmanjšanja OFV in AIC vrednosti smo predvideli, da sta seriji 110 in 155 najbolj optimalna modela. Opazili smo korelacijo med očištkom in volumnom tako osrednjega kot tudi stranskega prostora. Za osnovni model smo nato izbrali dvoprostorni model, v preglednici VI označen kot serija 155. Model je sestavljen iz naslednjih parametrov: očiščka (CL), volumna osrednjega prostora (V1) in volumna stranskega prostora (V2) in distribucijskega očiščka (Q). Ocenjevali smo interindividualno variabilnost CL, V1 in V2. CL in V1 smo povezali s popolno korelacijo med njima z novim parametrom θ . Ocenjevali smo tudi rezidualno variabilnost s kombinacijo proporcionalne (Wp) in aditivne napake (Wa). Pri osnovnem modelu izračun kovariance ni bil uspešen in zato nismo mogli podati relativnih standardnih napak ocen.

Preglednica V: Parametri osnovnega farmakokinetičnega modela fentanila

Parameter	Ocena
Tipične vrednosti	
CL (L/h/70 kg)	23.6
V1 (L/ 70 kg)	59.0
V2 (L/70 kg)	83.1
Q (L/h/70 kg)	150
Interindividualna variabilnost	
CVCL (%)	59.65
CVV1 (%)	81.4
CVV2 (%)	380
CVQ (%)	0

Parameter	Ocena
Rezidualna variabilnost	
Wa (ng/mL)	0.629
Wp (%)	0.446

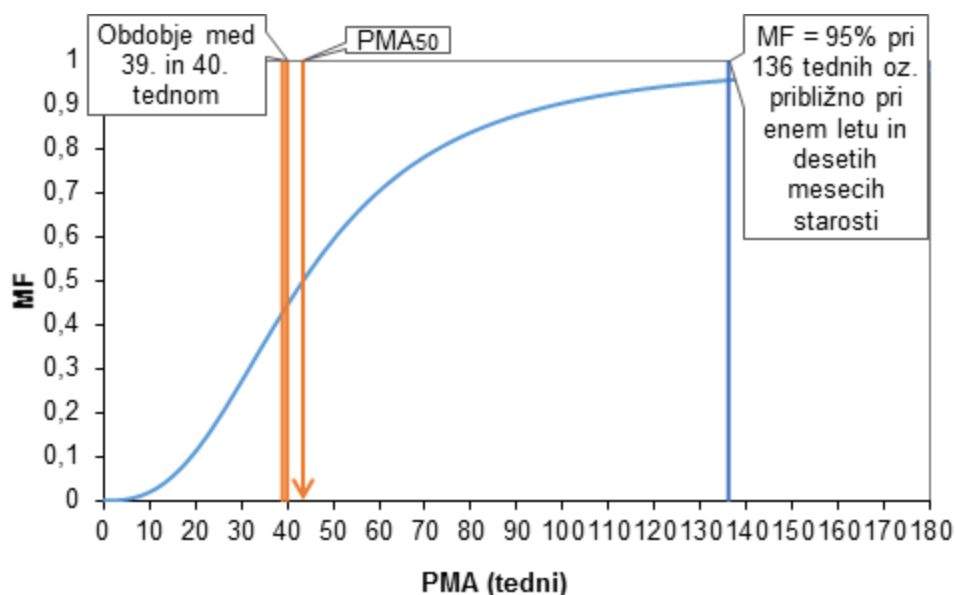
CL = očistek, V1 = volumen osrednjega prostora, V2 = volumen stranskega prostora, Q = distribucijski očistek, CV = interindividualna variabilnost parametra, Wa = aditivna napaka, Wp = proporcionalna napaka

4.3.2 VREDNOTENJE OSNOVNEGA MODELA

Osnovni model smo vizualno ovrednotili z diagnostičnimi diagrami prileganja podatkov (slike P1, P2, P3 in P4), ki so podane v prilogi 4. Slike P1 in P2 prikazujeta meritve v odvisnosti od populacijskih in individualnih napovedi. Točke na diagramih morajo biti čim bolj enakomerno razpršene okoli premice enakosti ($x=y$), ki je predstavljena z odebeljeno črno črto. Tanka črna črta pa predstavlja trend podatkov. Slike P3 in P4 prikazujeta utežene rezidualne v odvisnosti od populacijskih napovedanih koncentracij in časa. Reziduali so enakomerno razporejeni okoli abscise napovedanih koncentracij, vendar v rahlo negativnem trendu.

4.3.3 KONČNI FK MODEL ZA FENTANIL S FUNKCIJO ZORENJA

Osnovni model smo poskusili izboljšati z vključitvijo vpliva funkcije zorenja (MF), ki smo jo vključili prek pomenstrualne starosti (PMA). Spreminjane funkcije zorenja s PMA prikazuje slika 7.



Slika 7: Prikaz spremljanja funkcije zorenja (MF) s postmenstrualno starostjo (PMA). Otroci, rojeni med prvim dnevom 39. tedna in koncem 40. tedna gestacijske starosti, veljajo za normalno donošene. V tem obdobju znaša MF med 0,427 in 0,444. PMA₅₀ znaša 43,5 tedna, torej pri otrocih, starih 3,5 tedna, je očistek enak 50 % očistka pri odraslem, če izključimo vpliv telesne mase. Vrednost MF = 1 je dosežena šele pri PMA = 136 tednov, torej pri starosti enega leta in desetih mesecev.

Izračun očistka za model z vključenim vplivom zorenja opisuje enačba 19.

$$CL(L/h) = 36,6 \times \left(\frac{\text{telesna masa}}{70}\right)^{0,75} \times \frac{PMA^{2,68}}{43,5^{2,68} + PMA^{2,68}} \quad (\text{enačba 19})$$

Cl – očistek, PMA – pomenstrualna starost

Vključitev vpliva zorenja je povzročila statistično značilen padec OFV (več kot 5,99; stopnja tveganja $p < 0,05$) iz OFV = 429,923 pri osnovnem modelu na OFV = 420,800 pri modelu z vključenim MF.

4.3.4 VREDNOTENJE KONČNEGA MODELA ZA FENTANIL

Model z vključenim vplivom telesne mase in zorenja smo na podlagi značilnega padca OFV vrednosti izbrali za naš končni model in izvedli metodo vnovičnega vzorčenja. Rezultati končnega modela in rezultati metode vnovičnega vzorčenja so prikazani v preglednici VI.

Preglednica VI: Ocene parametrov končnega modela fentanila z vključenim vplivom telesne mase in funkcije zorenja ter rezultati metode vnovičnega vzorčenja

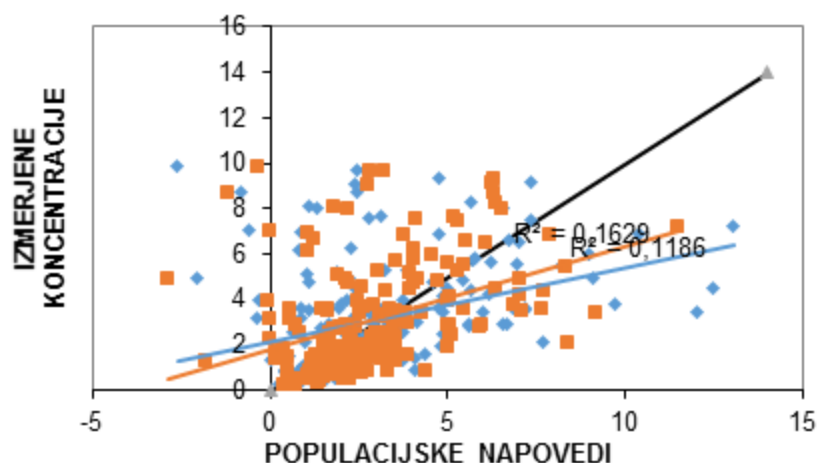
Parameter	Ocena	Ponovljeno vzorčenje		
Tipične vrednosti		Mediana	95 % NCI	
			Spodnja meja	Zgornja meja
CL (L/h/70 kg)	36,6	37,3	25,9	1,30E+3
V1 (L/ 70 kg)	109	109	9,71	180
V2 (L/70 kg)	39,9	31,5	1,92	190
Q (L/h/70 kg)	87,1	89,6	10,8	170
Vpliv PMA na CL				
PMA ₅₀ (tedni)	43,5	46,1	26,0	3,45E+5

Parameter	Ocena	Ponovljeno vzorčenje		
Tipične vrednosti		Mediana	95 % NCI	
			Spodnja meja	Zgornja meja
Vpliv PMA na CL				
S	2,68	3,46	0,533	12,0
Interindividualna variabilnost				
CVCL (%)	49,5	45,1	24,7	66,5
CVV1 (%)	93,9	85,8	11,1	5,39E+3
CVV2 (%)	1,43E+3	4,83E+3	168	2.24E+14
CVQ (%)	0	0	0	0
Rezidualna variabilnost				
Wa (ng/mL)	0,579	0,604	0,031	0.995
Wp(%)	46,4	44,7	35,3	53,4

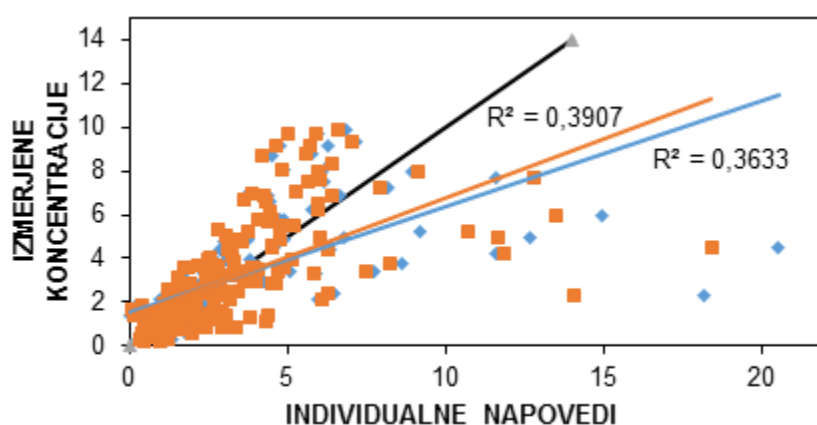
NCI – neparametrični interval zaupanja, CL – očistek, V1 – volumen osrednjega prostora, V2 – volumen stranskega prostora, Q – distribucijski očistek, Wa – aditivna napaka, Wp – proporcionalna napaka, s – naklon sigmoidne krivulje, PMA₅₀ – PMA, pri kateri je vrednost MF=0,5, CV – interindividualna variabilnost parametra.

Končni FK model smo nato ovrednotili z diagnostičnimi diagrami, slike P5 do P8, ki so podane v prilogi 5.

Naredili smo še grafično primerjavo med osnovnim in končnim modelom pri odvisnosti meritev od populacijskih in individualnih napovedi, slike 8 in 9. Modre točke so napovedi osnovnega modela, oranžne točke pa napovedi končnega modela. Prav tako je trendna črta pri osnovnem modelu obarvana modro, pri končnem pa oranžno. Premica enakosti je črna odebeljena črta. Vidimo, da so tako populacijske kot individualne napovedi končnega modela bližje premici enakosti kot pa napovedi osnovnega modela.

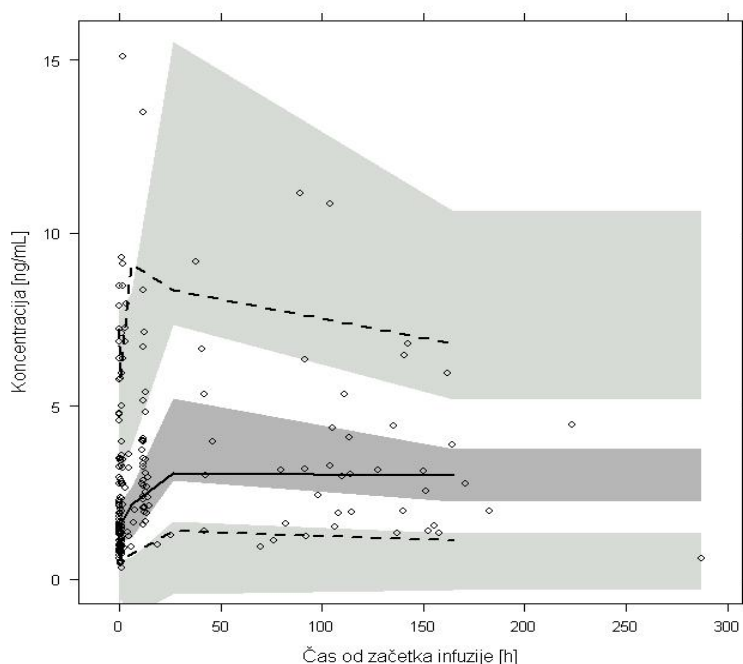


Slika 8: Odvisnost meritev od populacijskih napovedi pri osnovnem in končnem modelu. Modro so označene meritve in trendna črta osnovnega modela, oranžne meritve in trendna črta pa ponazarjajo končni model.



Slika 9: Odvisnost meritev od individualnih napovedi pri osnovnem in končnem modelu. Modro so označene meritve in trendna črta osnovnega modela, oranžne meritve in trendna črta pa ponazarjajo končni model.

Na koncu smo izvedli še vizualno vrednotenje napovedi končnega FK modela fentanila, in sicer pcVAR VPC (prediction-corrected and variability-corrected VPC) (slika 10).



Slika 10: Rezultati VPC za končni model farmakokinetike fentanila. Točke predstavljajo meritve koncentracije, polna črta predstavlja mediano, prekinjeni črti pa 5. in 95. centil izmerjenih koncentracij. Siva področja prikazujejo 95-odstotne intervale zaupanja napovedanih vrednosti.

4.4 RAZVOJ IN VREDNOTENJE FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNEGA MODELA SEDACIJE ZA COMFORT-B

4.4.1 RAZVOJ OSNOVNEGA FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNEGA MODELA ZA COMFORT-B

Razvili smo 5 različnih modelov, vsakega izmed njih smo preizkusili v več serijah, v katerih smo spreminjali število slučajnih spremenljivk, vrsto napake ali obliko modela. V Modelu 1 smo uporabili samo FK podatke za fentanyl in v serijah uporabili različne modele za opis odnosa med koncentracijo in učinkom: Sigmoidni Emax model, Emax model in Log-linearni model, katerih zapisi modela so predstavljeni v enačbah 12, 13 in 14. V Modelu 2 smo v zapis modela vključili še prostor učinka, še vedno pa smo uporabili samo FK fentanila. V Modelu 3 smo dodali še FK podatke za midazolam. V Modelu 4 smo preučili razvoj tolerance s FK podatki za obe zdravili, nato pa smo postopoma izločevali FK podatke za midazolam, saj ti niso statistično vplivali na vrednost OFV in AIC. V Modelu 5 smo uporabili samo FK

podatke za fentanil in dokončno razvili model tolerance. V različnih serijah smo za opis tolerance preizkusili štiri »inhibitorne« scenarije: reverzni agonist, kompetitivni antagonist, nekompetitivni antagonist in delni agonist, katerih zapisi modela so predstavljeni v enačbah 15, 16, 17 in 18.

Preglednica VII: Primerjava preizkušenih serij različnih modelov za FK-FD model za COMFORT-B glede na vrednost OFV in AIC, opis prostornega modela in parametrov ter uspešnost minimizacije.

Model	Serijska	OFV	THETA	ETA	AIC	Opis modela	Minimizacija
1	1	2025,3	5	0	2035,3	Sigmoidni Emax model, brez η	DA
1	2	1851,6	5	3	1867,6	Sigmoidni Emax model, ηE_0 , ηE_{max} , ηC_{50F}	DA
1	3	1852,1	5	2	1866,1	Sigmoidni Emax model, ηE_{max} , ηC_{50F}	DA
1	4	1852,1	5	1	1864,1	Sigmoidni Emax model, ηE_{max}	DA
1	5	1851,8	4	2	1863,8	Emax model, ηE_{max} , ηC_{50F}	DA
1	6	1852,1	4	1	1862,1	Emax model, ηE_{max}	DA
1	7	1894,5	3	2	1904,5	log-linearni model, ηE_0 , ηMF	DA
1	8	1858,4	3	2	1868,4	log-linearni model, ηC_0 , ηMF	DA
1	9	1797,3	4	1	1807,3	Emax model, ηE_{max} , W_p	DA
2	1	2025,3	6	0	2037,3	Sigmoidni Emax model	NE
2	2	1851,6	6	3	1869,6	Sigmoidni Emax model, ηE_0 , ηE_{max} , ηC_{50F}	NE
2	3	1852,1	6	2	1868,1	Sigmoidni Emax model, ηE_{max} , ηC_{50F}	NE
2	4	1852,1	6	1	1866,1	Sigmoidni Emax model, ηE_{max}	NE
2	5	1851,8	5	2	1865,8	Emax model, ηE_{max} , ηC_{50F}	NE
2	6	1852,1	5	1	1864,1	Emax model, ηE_{max}	NE
2	7	1894,5	4	2	1906,5	log-linearni model, ηE_0 , ηMF	DA
2	8	1858,4	4	2	1870,4	log-linearni model, ηC_0 , ηMF	NE
3	6	1802,5	5	1	1814,5	Emax model, ηE_{max}	DA
3	16	1852,1	5	1	1864,1	Emax model, ηE_{max}	DA
3	17	1797,3	5	1	1809,3	Emax model, ηE_{max} , W_p	DA

Model	Serijska	OFV	THETA	ETA	AIC	Opis modela	Minimizacija
4	16	1692,1	5	2	1706,1	E _{max} model, η E _{max} ,	DA
4	17	1692,1	5	1	1704,1	E _{max} model, η E _{max} , W _p , FK _F + FK _M	DA
4	27	1692,1	5	1	1704,1	E _{max} model, η E _{max} , W _p , FK _F + FK _M samo pri toleranci	DA
4	37	1692,1	4	1	1702,1	E _{max} model, η E _{max} , W _p , FK _F	DA
5	1	1692,1	4	1	1702,1	E _{max} model, η E _{max} , reverzni agonist	DA
5	11	1692,1	4	1	1702,1	E _{max} model, η E _{max} , reverzni agonist	DA
5	21	1714,1	8	1	1732,1	E _{max} model, η E _{max} , I _{max} = E ₀ , reverzni agonist	DA
5	31	1714,1	8	1	1732,1	E _{max} model, η E _{max} , I _{max} = E ₀ , reverzni agonist	DA
5	12	1703,1	8	1	1721,1	E _{max} model, η E _{max} , W _p , kompetitivni antagonist	DA
5	13	1791,3	8	1	1809,3	E _{max} model, η E _{max} , W _p , ne – kompetitivni antagonist	DA
5	14	1712,8	9	1	1732,8	E _{max} model, η E _{max} , W _p , delni agonist	DA
5	24	1661,5	9	2	1683,5	E _{max} model, η E _{max} , η I _{max} , W _p , delni agonist	DA
5	34	1644,7	9	3	1668,7	E _{max} model, η E _{max} , η I _{max} , η C _{50F} W _p , delni agonist	DA
5	44	1640,6	9	3	1664,6	E _{max} model, η E _{max} , η I _{max} , η C _{50F} W _p , delni agonist, EXP_IIV	DA
5	54	1640,6	9	3	1664,6	E_{max} model, ηE_{max}, ηI_{max}, ηC_{50F} W_p, delni agonist, EXP_IIV	DA

AIC = Akaike informativni kriterij OFV = vrednost objektivne funkcije, η = interindividualna variabilnost spremenljivke, W_p = samo proporcionalna napaka, FK_F+ FK_M = v modelu smo uporabili FK podatke za fentanil in midazolam, FK_F + FK_M samo pri toleranci = v modelu smo FK podatke za midazolam uporabili samo pri zapisu tolerance, FK_F = v modelu smo uporabili samo FK podatke za fentanil, I_{max} = E₀ – maksimalen učinek tolerance smo definirali z vrednostjo učinka pred začetkom infuzije, EXP_IIV = logaritemsko normalna (eksponentna) porazdelitev interindividualne variabilnosti. Krepko je označen izbrani FK-FD model sedacije za COMFORT-B.

Iz zmanjšanja OFV in AIC vrednosti smo za osnovni FK-FD model sedacije za COMFORT-B izbrali Model 5, Serijska 54. Model je zapisan kot E_{max} model z zapisom tolerance v obliki

delnega agonista. Naklon krivulje (γ) Emax modela smo nastavili na vrednost 1. Zapis tipičnega učinka našega izbranega osnovnega modela je predstavljen v enačbi 18. Ocenjevali smo logaritemsko normalno porazdelitev individualnih vrednosti Emax, Imax in C_{50f} ter proporcionalno rezidualno napako.

Parametri osnovnega FK-FD modela za COMFORT-B so prikazani v preglednici VIII.

Preglednica VIII: Parametri osnovnega FK-FD modela za COMFORT-B

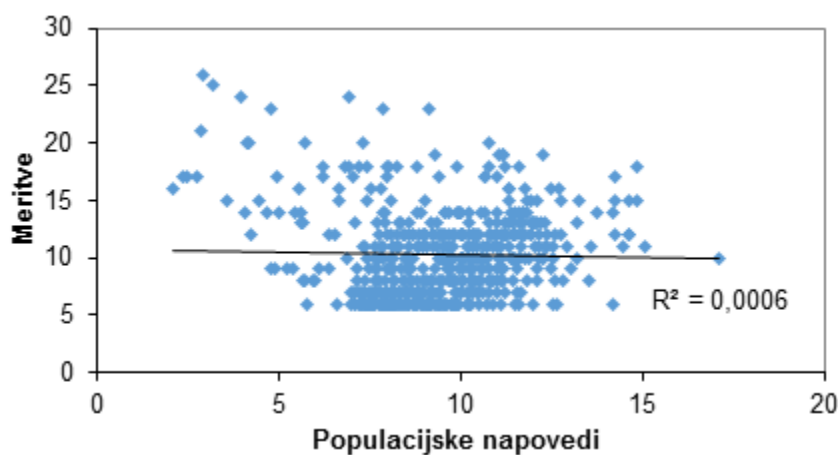
Parameter	Ocena
Tipične vrednosti	
Emax (točke COMFORT – B)	6,65
E₀ (točke COMFORT – B)	17,1
C_{50F} (ng/ml)	0,357
K_{E0} (h⁻¹)	1E-6
IC_{50F} (ng/ml)	3,45E-5
Imax (točke COMFORT – B)	3,92
Interindividualna variabilnost	
Emax (CV %)	33,8
C_{50F} (CV %)	162
Imax (CV %)	96,7
Parameter	Ocena
Rezidualna variabilnost	
Wp (%)	23,1

Emax = največji učinek sedacije (torej najmanjša COMFORT – B vrednost), E₀ = COMFORT – B vrednost na začetku zdravljenja, C_{50f} = koncentracija fentanila, pri kateri dosežemo 50 % maksimalnega učinka, podana v µg/L, k_{E0} = hitrostna konstanta nastopa učinka, IC_{50F} = koncentracija fentanila, pri kateri dosežemo inhibicijo enako 50 % maksimalnega inhibitornega učinka, Imax =

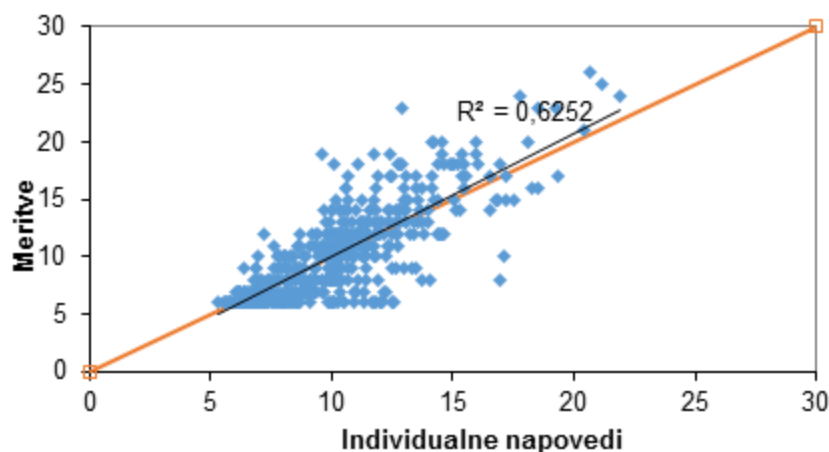
maksimalni vpliv tolerance, CV = interindividualna variabilnost parametra, Wa = aditivna napaka, Wp = proporcionalna napaka

4.4.2 VREDNOTENJE OSNOVNEGA FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNEGA MODELA ZA COMFORT-B

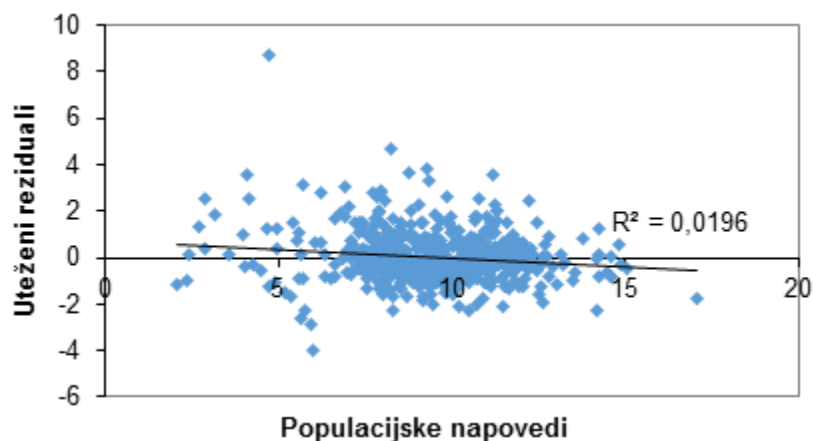
Pri individualnih napovedih na sliki 12 vidimo, da se točke meritev dobro prilegajo oziroma so enakomerno porazdeljene okoli črte enakosti ($X=Y$), ki je označena z oranžno barvo. Slika 13 prikazuje utežene rezidualne v odvisnosti od populacijskih napovedi, kjer se reziduali enakomerno sipajo okoli abscise napovedanih vrednosti COMFORT-B v rahlo negativnem trendu. Slika 14 pa prikazuje utežene rezidualne v odvisnosti od časa.



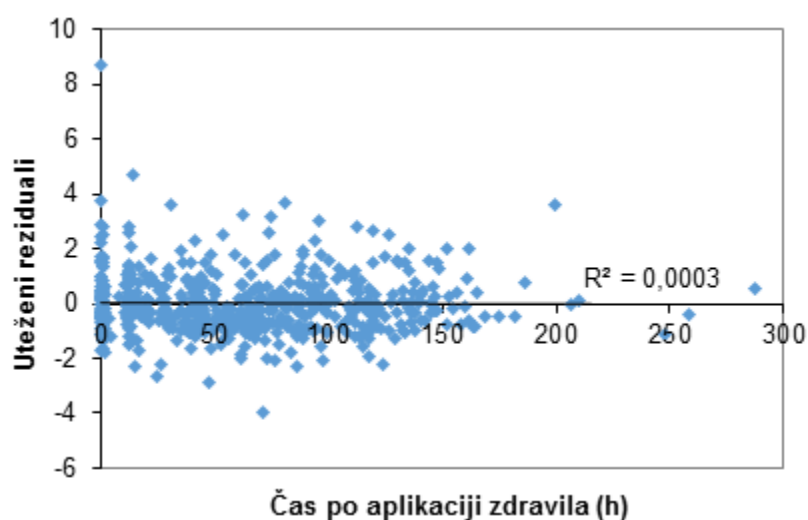
Slika 11: Prikaz odvisnosti izmerjenih COMFORT-B vrednosti od populacijskih napovedi pri osnovnem modelu. Tanka črna črta predstavlja trend podatkov.



Slika 12: Odvisnosti izmerjenih COMFORT-B vrednosti od individualnih napovedi pri osnovnem modelu. Tanka črna črta predstavlja trend podatkov, oranžno pa je obarvana premica enakosti ($x=y$).

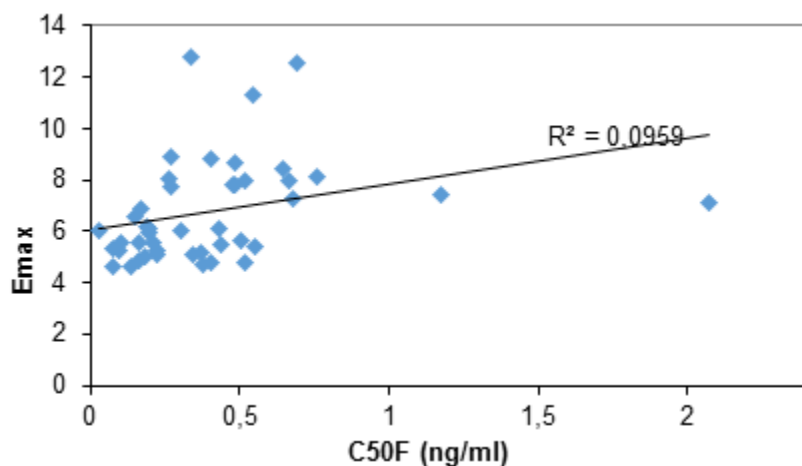


Slika 13: Utežni reziduali v odvisnosti od populacijsko napovedanih COMFORT-B vrednosti pri osnovnem modelu. Tanka črna črta predstavlja trend podatkov.

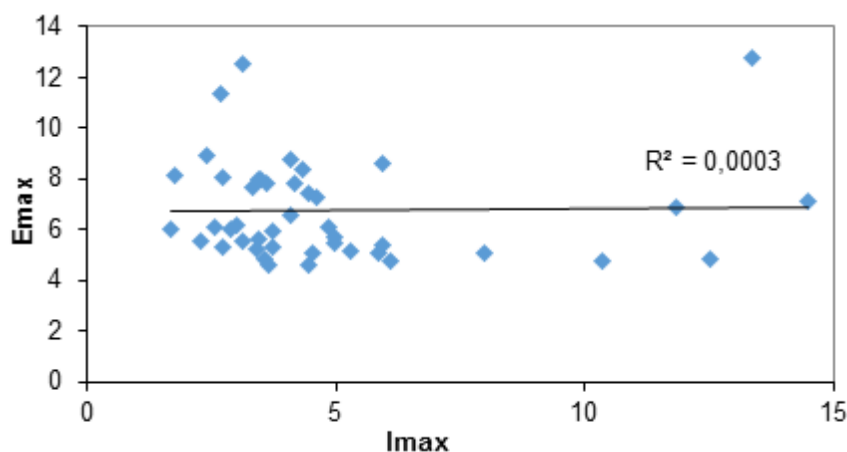


Slika 14: Odvisnosti pogojno uteženih rezidualov od časa po odmerku pri osnovnem modelu. Trendna črta se skoraj prekriva z abcisno osjo.

Na osnovnem modelu smo preverili še odnos med maksimalnim odzivom, torej COMFORT-B vrednostjo, in C_{50F} ter I_{max} – maksimalnim inhibitornim odzivom oziroma COMFORT-B vrednostjo, ki ponazarja maksimalen vpliv tolerance. Razmerja so prikazana na slikah 15 in 16.

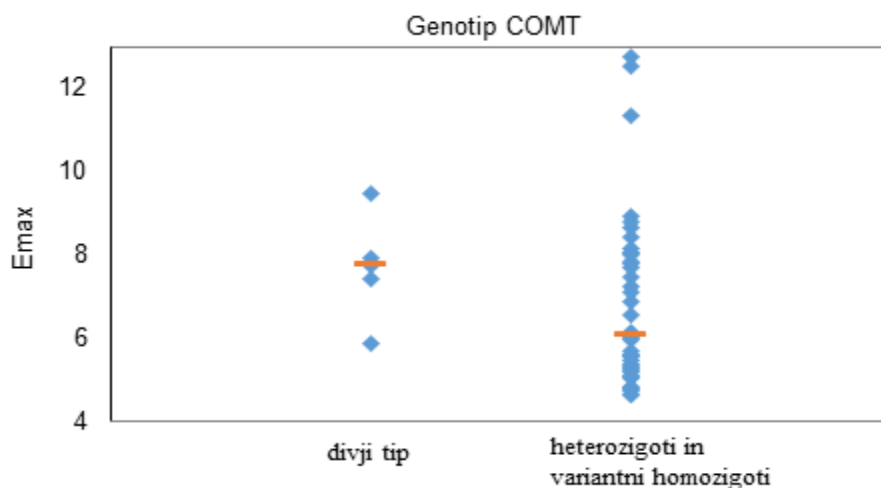


Slika 15: Razmerje med maksimalnim učinkom (E_{max}) in koncentracijo fentanila, ki povzroči 50-odstotni maksimalni učinek (C_{50F}).

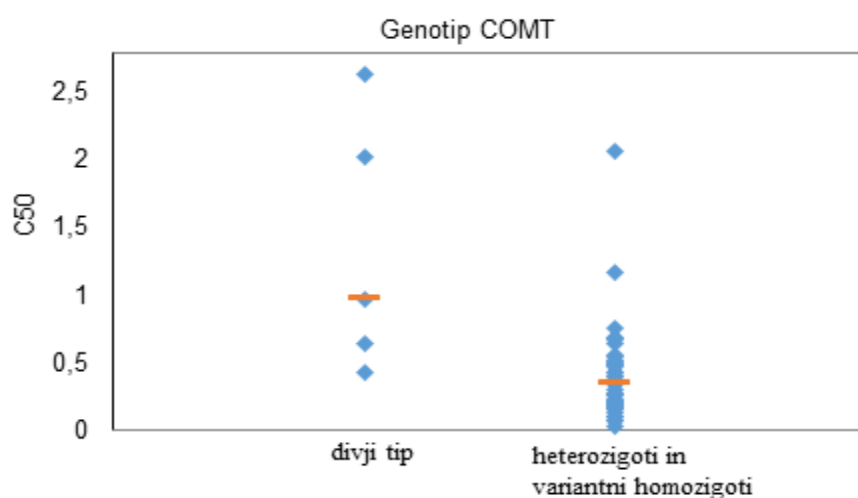


Slika 16: Razmerje med maksimalnim učinkom (E_{max}) in maksimalnim inhibitornim učinkom (I_{max}).

Na podlagi podatkov osnovnega modela smo grafično preučili še vpliv sočasne spremenljivke genotip COMT na E_{max} in C_{50F} . Privzeli smo dominantni genetski model, torej 0 predstavlja genotip divjega tipa, oznaka 1 pa heterozigote in variantne homozigote. Odnosi so prikazani na slikah 17 in 18. Iz obeh je razvidno, da imajo bolniki z različnim genotipom COMT različne vrednosti in mediane tako pri E_{max} kot pri C_{50F} . V obeh primerih je mediana večja pri genotipu divjega tipa.



Slika 17: Vpliva genotipa COMT na vrednosti Emax. Nad oznako »divji tip« na abscisni osi so vrednosti Emax, ki pripadajo bolnikom z genotipom divjega tipa. Nad oznako »heterozigoti in variantni homozigoti« na abscisni osi pa vrednosti Emax, ki pripadajo bolnikom s heterozigotnim genotipom in variantnim homozigotnim genotipom. Oranžna črta predstavlja mediano.



Slika 18: Vpliv genotipa COMT na vrednosti C_{50F} . Nad oznako »divji tip« na abscisni osi so vrednosti C_{50F} , ki pripadajo bolnikom z genotipom divjega tipa. Nad oznako »heterozigoti in variantni homozigoti« na abscisni osi pa vrednosti C_{50F} , ki pripadajo bolnikom s heterozigotnim genotipom in variantnim homozigotnim genotipom. Oranžna črta predstavlja mediano.

4.4.3 KONČNI FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNI MODEL ZA COMFORT-B

VKLJUČITEV SOČASNIH SPREMENLJIVK

Na osnovnem FK-FD modelu smo izvedli SCM metodo, kjer smo poleg vpliva polimorfizma genotipa COMT preverili tudi, katere druge spremenljivke imajo značilen vpliv na naše parametre modela. Značilna sta bila vpliv pomenstrualne starosti (PMA) na C_{50F} in vpliv genotipa COMT na C_{50F} . Tako smo definirali novi model, v katerega smo vključili sočasno spremenljivko PMA, saj je ta najbolj zmanjšala vrednost OFV (za 19,3). Na novemu modelu z že vključenim PMA smo spet izvedli SCM test in značilen je bil vpliv genotipa COMT. Tudi tega smo vključili v novi model, tokrat je model že vseboval vpliv PMA in OFV vrednost se je značilno zmanjšala (za 5,65). Če bi bil v prvem testiranju značilen še vpliv kakšne druge spremenljivke, bi testirali toliko časa, da vključitev nobene dodatne spremenljivke ne bi zmanjšala vrednosti OFV za več kot 3,84. Nato smo našemu polnemu modelu z vključenima spremenljivkama genotipa COMT in PMA prvo odvzeli sočasno spremenljivko genotipa COMT in OFV vrednost je narasla za 5,65. Na koncu smo iz modela izključili še PMA in vrednost je narasla za 19,3. V modelu smo ohranili vpliv genotipa COMT na C_{50F} ($p=0,017$).

Rezultate metode SCM in ocene parametrov, ki smo jih dobili iz njih, smo podali kot naš končni FK-FD model sedacije za COMFORT-B.

Izračun C_{50F} za model z vključenim vplivom PMA in polimorfizma COMT je podan v enačbi 20. Pomenstrualna starost je podana v tednih, $COMT_D$ pa predstavlja dominantni genetski model vpliva COMT in lahko zavzame vrednost 0 v primeru homozigotov divjega tipa ali vrednost 1 v primeru heterozigotov in homozigotov za variantni model.

$$C_{50} = 1,26 \times (1 + 0,0382 \times (PMA[tedni] - 49)) \times (1 - 0,789 \times COMT_D) \quad (\text{enačba 20})$$

Parametri končnega FK-FD modela sedacije so prikazani v preglednici IX.

Preglednica IX: Parametri končnega FK-FD modela za COMFORT-B

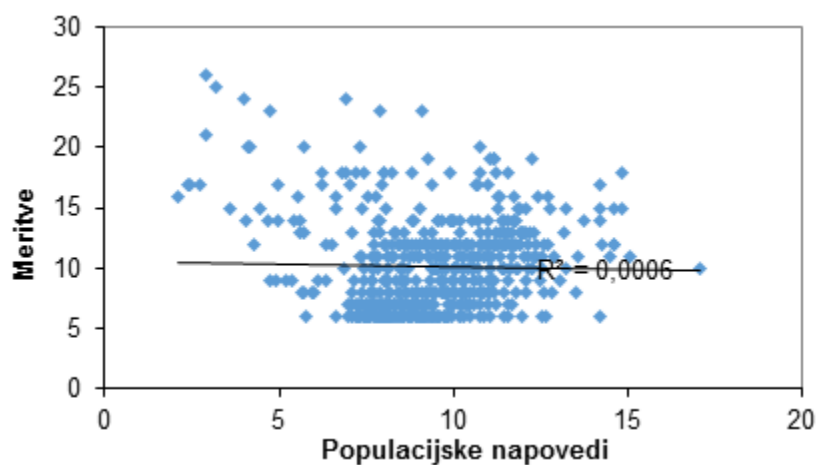
Parameter	Ocena
Tipične vrednosti	
Emax (točke COMFORT-B)	6,97
E₀ (točke COMFORT-B)	15,1
C_{50F} (ng/ml)	1,26
K_{E0} (h⁻¹)	1,00E-8
IC_{50F} (ng/ml)	5,61E-7
Imax (točke COMFORT-B)	7,2
Vpliv PMA (tedni) na C_{50F} (ng/ml)	3,82
Vpliv genotipa COMT (%) na C_{50F} (ng/ml)	78,9
Interindividualna variabilnost	
Emax (CV %)	39,8
CVImax (CV %)	63,3
Rezidualna variabilnost	
Wp (%)	0,233

Emax = največji učinek sedacije (torej najmanjša vrednost COMFORT-B), E₀ = COMFORT-B vrednost na začetku zdravljenja, C_{50F} = koncentracija fentanila, pri kateri dosežemo 50 % maksimalnega učinka, podana v µg/L, k_{E0} = hitrostna konstanta nastopa učinka, IC_{50F} = koncentracija fentanila, pri kateri dosežemo inhibicijo enako 50 % maksimalnega inhibitornega učinka, podana v µg/L Imax = maksimalni vpliv tolerance, CV = interindividualna variabilnost parametra, Wa = aditivna napaka, Wp = proporcionalna napaka

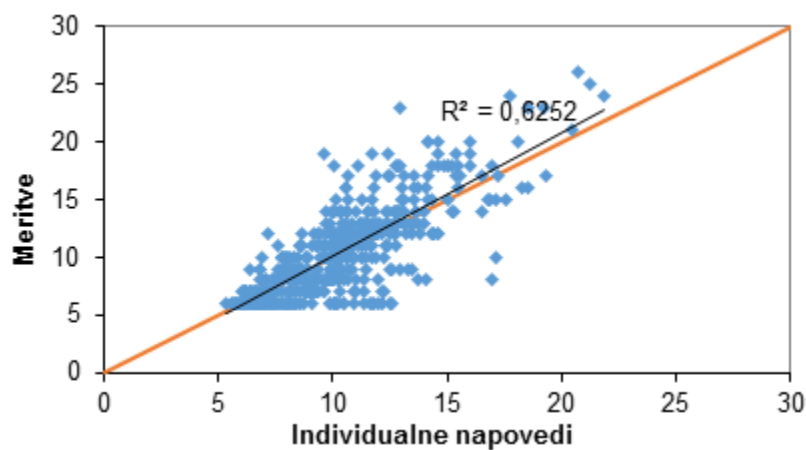
4.4.4 VREDNOTENJE KONČNEGA FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNEGA MODELA ZA COMFORT-B

Tudi končni model sedacije smo najprej ovrednotili z diagnostičnimi diagrami (slike 19 do 22). Slike 19 in 20 prikazujeta meritve v odvisnosti od populacijskih in individualnih napovedi. Tanka črna črta predstavlja trend podatkov. Pri individualnih napovedih na sliki 20

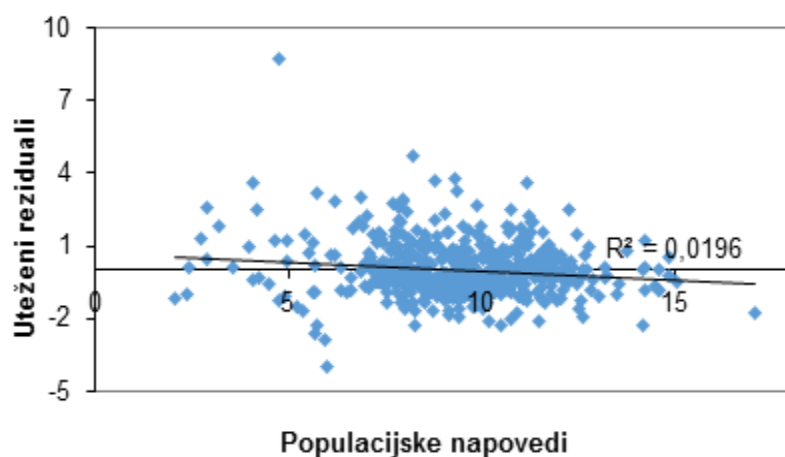
so točke meritev enakomerno porazdeljene okoli črte enakosti ($X=Y$), ki je označena z oranžno barvo. Sliki 21 in 22 prikazujeta utežene rezidualne v odvisnosti od populacijskih napovedanih koncentracij in časa.



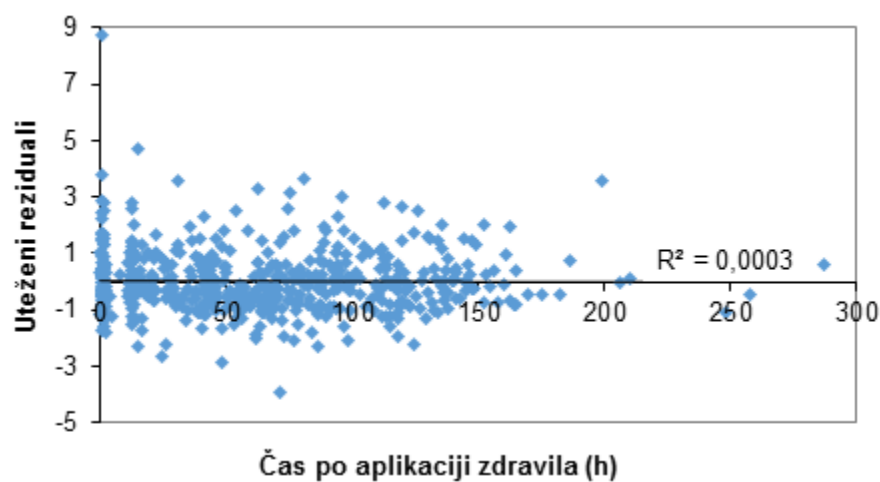
Slika 19: Odvisnost utežnih rezidualov od populacijsko napovedanih COMFORT-B vrednosti pri končnem FK-FD modelu. Tanka črna črta predstavlja trend podatkov.



Slika 20: Odvisnost izmerjenih COMFORT-B vrednosti od individualnih napovedi pri končnem FK-FD modelu. Tanka črna črta predstavlja trend podatkov, oranžna črta pa je premica enakosti ($X=Y$).

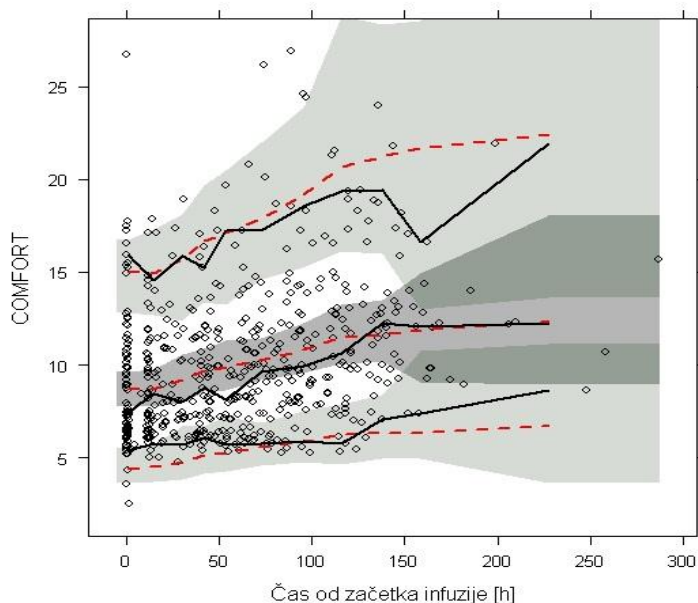


Slika 21: Uteženi reziduali v odvisnosti od populacijsko napovedanih COMFORT-B vrednosti pri končnem FK-FD modelu. Tanka črna črta predstavlja trend podatkov.



Slika 22: Odvisnost pogojno uteženih rezidualov od časa po odmerku pri končnem FK-FD modelu za COMFORT-B.

Izvedli smo še vizualno vrednotenje napovedi končnega FK-FD modela za COMFORT-B, in sicer pcVAR VPC (prediction-corrected and variability-corrected VPC) (slika 23).



Slika 23: Rezultati VPC za končni FK-FD model za COMFORT-B. Točke predstavljajo meritve COMFORT-B vrednosti, črte predstavljajo 5. in 95. centil ter mediano opaženih vrednosti (črne črte) in simuliranih vrednosti (rdeče prekinjene črte). Siva področja prikazujejo 95-odstotne intervale zaupanja simuliranih vrednosti.

4.5 RAZVOJ IN VREDNOTENJE FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNEGA MODELA SEDACIJE ZA BIS

4.5.1 RAZVOJ OSNOVNEGA FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNEGA MODELA ZA BIS

Po istem postopku kot pri FK-FD modelu za COMFORT-B smo tudi pri FK-FD modelu za BIS preizkusili več različnih modelov v več serijah. Razvoj modelov in primerjava med njimi je prikazana v preglednici X.

Preglednica X: Primerjava preizkušenih serij različnih modelov za FK-FD model za BIS glede na vrednost OFV in AIC, opis prostornega modela in parametrov ter uspešnost minimizacije

Model	Seriya	OFV	THETA	ETA	AIC	Opis modela	Minimizacija
1	1	9100,23	4	0	9108,2	E _{max} model, brez η , E ₀ =100	DA
1	2	8741,505	4	2	8753,5	E _{max} model, η E _{max} , η C _{50F} , E ₀ =100	DA
1	3	8740,516	5	2	8754,5	Sigmoidni E _{max} model, η E _{max} , η C _{50F} , E ₀ =100	NE

Model	Serija	OFV	THETA	ETA	AIC	Opis modela	Minimizacija
1	4	8709,33	5	2	8723,3	E _{max} model, ηE_{max} , ηC_{50F}	DA
1	21	8753,848	4	2	8765,8	E _{max} model, ηE_{max} , ηC_{50F} , E0=100, EXP_IIV	DA
1	22	8757,131	3	2	8767,1	E _{max} model, W _p , ηE_{max} , ηC_{50F} ; E0=100, EXP_IIV	DA
1	41	8706,504	5	2	8720,5	E _{max} model, ηE_{max} , ηC_{50F} , EXP_IIV	DA
1	42	8706,504	4	2	8718,5	E _{max} model, W _p , ηE_{max} ; ηC_{50F} , EXP_IIV	DA
2	1	8722,46	6	0	8734,5	Prostor učinka – E _{max} model, E0=100	DA
2	2	8611	6	2	8627,0	Prostor učinka – E _{max} model, E0=100, ηE_{max} , ηC_{50F}	DA
2	11	8722,205	5	2	8736,2	Prostor učinka – E _{max} model, E0=100, ηE_{max} , ηC_{50F} , EXP_IIV	DA
2	12	8725,734	4	2	8737,7	Prostor učinka – E _{max} model, E0=100, ηE_{max} , ηC_{50F} , W _p , EXP_IIV	NE
2	21	8611,304	6	3	8629,3	Prostor učinka – E _{max} model, ηE_{max} , ηC_{50F} , EXP_IIV	DA
2	22	8612,225	5	3	8628,2	Prostor učinka – E _{max} model, ηE_{max} , ηC_{50F} , W _p , EXP_IIV	DA
3	1	8726,087	5	3	8742,1	FK _F + FK _M E _{max} model, ηE_{max} , ηC_{50F} , ηC_{50M} , E0=100	DA
3	2	8713,936	4	3	8727,9	FK _F + FK _M E _{max} model, ηE_{max} , ηC_{50F} , ηC_{50M} , E0=100, W _p	NE
3	3	8772,319	4	3	8786,3	FK _F + FK _M E _{max} model, ηE_{max} , ηC_{50F} , ηC_{50M} , E0=100, W _a	NE
3	11	8706,263	6	3	8724,3	FK _F + FK _M E _{max} model, ηE_{max} , ηC_{50F} , ηC_{50M}	DA
3	12	8707,284	5	3	8723,3	FK _F + FK _M E _{max} model, ηE_{max} , ηC_{50F} , ηC_{50M} , W _p	DA
3	13	8822,455	5	3	8838,5	FK _F + FK _M E _{max} model, ηE_{max} , ηC_{50F} , ηC_{50M} , W _a	DA
3	21	8706,504	6	3	8724,5	FK _F + FK _M E _{max} model, ηE_{max} , ηC_{50F} , ηC_{50M} , EXP_IIV	DA
3	22	8706,504	5	3	8722,5	FK _F + FK _M E _{max} model, ηE_{max} , ηC_{50F} , ηC_{50M} , W _p , EXP_IIV	DA

Model	Serijska	OFV	THETA	ETA	AIC	Opis modela	Minimizacija
4	1	8488,372	6	3	8506,4	Tolerančni Emax model, ηE_{max} , ηC_{50F} , ηI_{max} , $E_0=100$	NE
4	2	8486,468	6	3	8504,5	Tolerančni Emax model, ηE_{max} , ηC_{50F} , ηI_{max} , $E_0=100$, EXP_IIV	NE
4	3	8479,838	5	3	8495,8	Tolerančni Emax model, ηE_{max} , ηC_{50F} , ηI_{max} , $E_0=100$, Wp, EXP_IIV	NE
4	4	8471,774	6	3	8489,8	Tolerančni Emax model, ηE_{max} , ηC_{50F} , ηI_{max} , Wp, EXP_IIV	DA
4	21	8468,244	7	3	8488,2	Tolerančni Emax model, ηE_{max}, ηC_{50F}, ηI_{max}, EXP_IIV	DA
5	1	8489,078	9	3	8515,1	Prostor učinka + Tolerančni Emax model, ηE_{max} , ηC_{50F} , ηI_{max} , EXP_IIV	NE
5	2	8493,412	8	3	8529,4	Prostor učinka + Tolerančni Emax model, ηE_{max} , ηC_{50F} , ηI_{max} , Wp, EXP_IIV	NE

AIC = Akaike informacijski kriterij, OFV = vrednost objektivne funkcije, η = interindividualna variabilnost spremenljivke, $E_0 = 100$ – začetni učinek oziroma BIS vrednost smo definirali na vrednost 100, EXP_IIV = logaritemsko normalna (eksponentna) porazdelitev interindividualne variabilnosti, $C_{50F} = EC_{50}$ za fentanil, $C_{50M} = EC_{50}$ za midazolam, Wa = samo aditivna napaka, Wp = samo proporcionalna napaka, $FK_F + FK_M = v$ modelu smo uporabili FK podatke za fentanil in midazolam, krepko je označen izbrani FK-FD model sedacije za BIS.

Iz zmanjšanja OFV in AIC vrednosti smo za osnovni FK-FD model sedacije za BIS izbrali Model 4, Serijska 21. Model je zapisan kot Emax model za odnos med koncentracijo in učinkom in zapisom tolerance v obliki delnega agonista. Zapis tipičnega učinka našega izbranega osnovnega modela je predstavljen v enačbi 18. Ocenjevali smo logaritemsko normalno porazdelitev individualnih vrednosti E_{max} , I_{max} in C_{50F} ter rezidualno variabilnost s kombinacijo Wa in Wp.

Parametri osnovnega FK-FD modela za BIS so prikazani v preglednici XI.

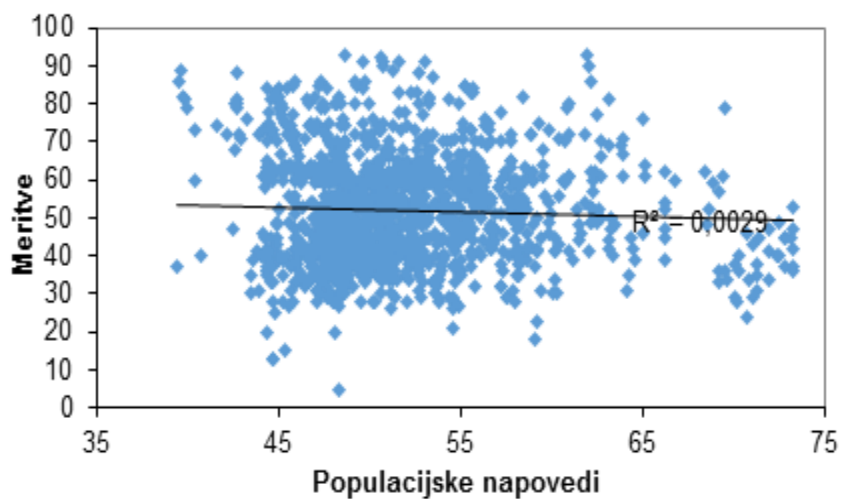
Preglednica XI: Parametri osnovnega FK-FD modela za BIS

Parameter	Ocena
Tipične vrednosti	
E_{max}	47,5
E₀	59,5
C_{50F} (ng/ml)	0,0181
K_{E0} (h⁻¹)	3,28E-6
IC_{50F} (ng/ml)	9,00E-5
I_{max}	52,2
Interindividualna variabilnost	
E_{max} (CV %)	22,7
C_{50F} (CV %)	151
I_{max} (CV %)	29,3
Rezidualna variabilnost	
W_a	5,37
W_p (%)	17,0

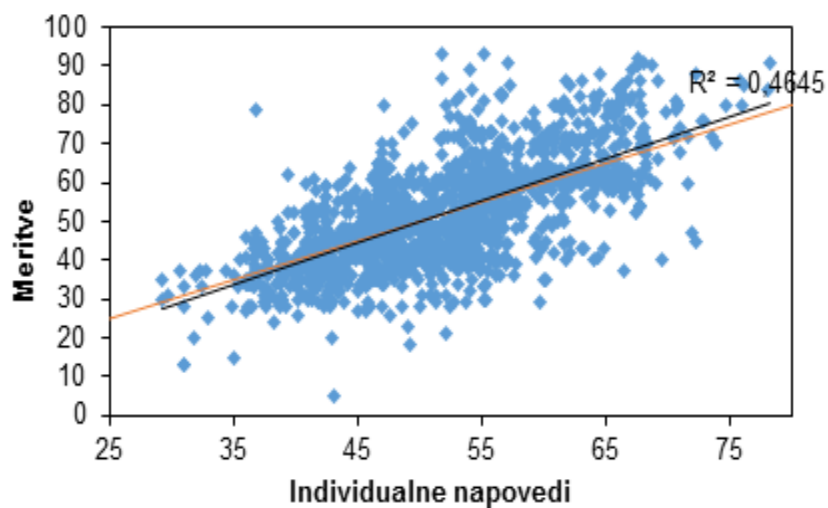
E_{max} = največji učinek sedacije (torej najmanjša BIS vrednost), E₀ = BIS vrednost na začetku zdravljenja, C_{50F} = koncentracija fentanila, pri kateri dosežemo 50 % maksimalnega učinka, gamma = naklon krivulje, k_{E0} = hitrostna konstanta nastopa učinka, IC_{50F} = koncentracija fentanila, pri kateri dosežemo inhibicijo enako 50 % maksimalnega inhibitornega učinka, I_{max} = maksimalni vpliv tolerance, CV = interindividualna variabilnost parametra, W_a = aditivna napaka, W_p = proporcionalna napaka

4.5.2 VREDNOTENJE OSNOVNEGA FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNEGA MODELA ZA BIS

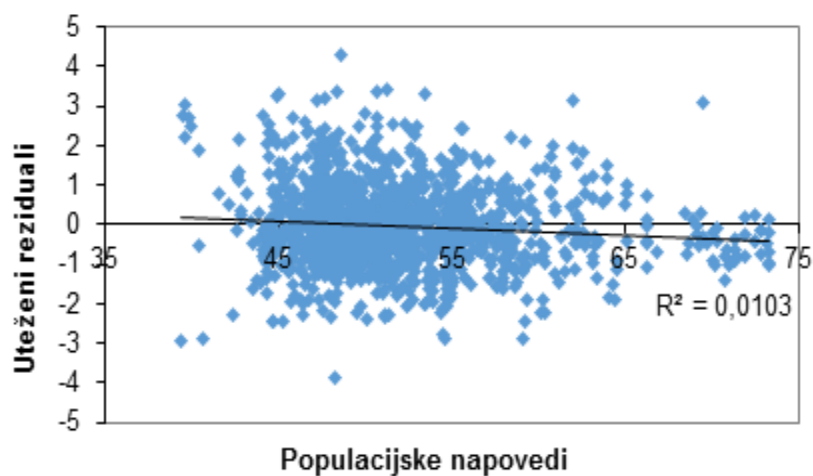
Enako kot pri modelu za COMFORT-B smo tudi tu osnovni model vizualno ovrednotili z diagnostičnimi diagrami (slike 24, 25, 26, in 27).



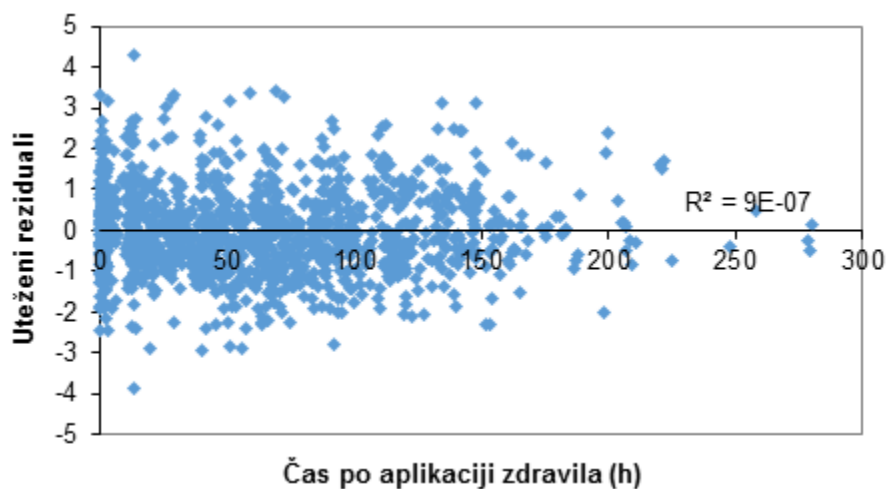
Slika 24: Prikaz odvisnosti izmerjenih BIS vrednosti od populacijskih napovedi pri osnovnem modelu



Slika 25: Prikaz odvisnosti izmerjenih BIS vrednosti od individualnih napovedi pri osnovnem modelu

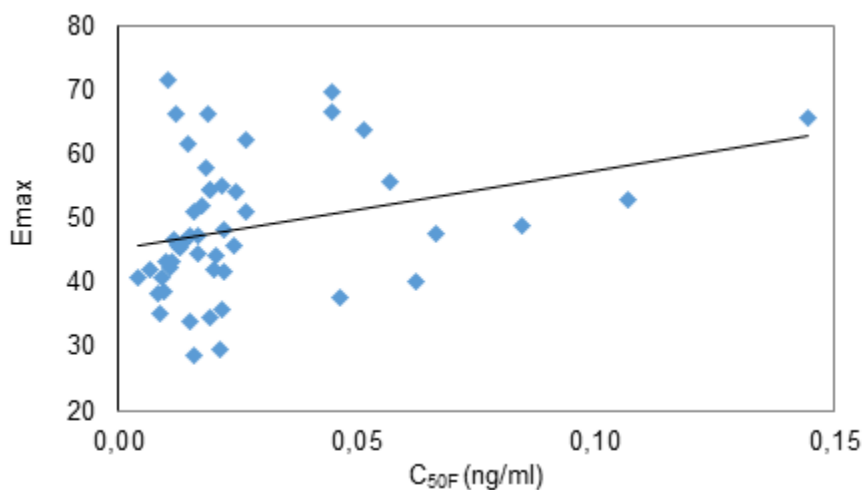


Slika 26: Prikaz odvisnosti utežnih rezidualov od populacijsko napovedanih BIS vrednosti pri osnovnem modelu

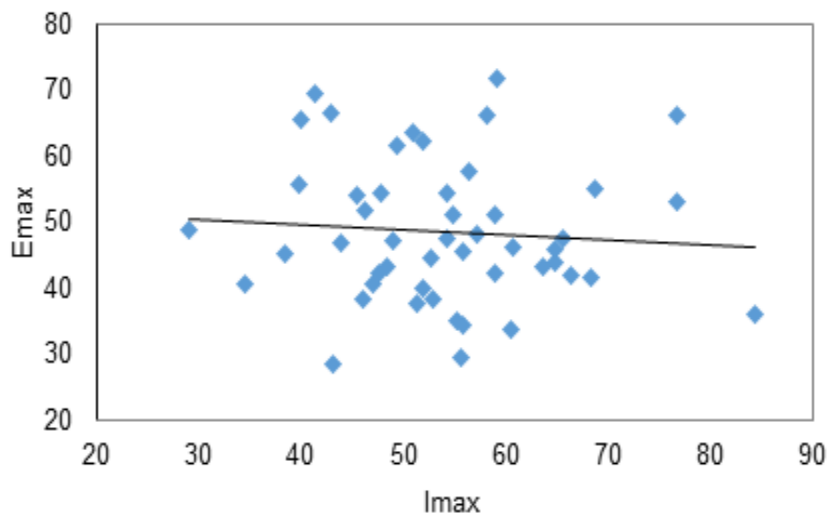


Slika 27: Prikaz odvisnosti pogojno uteženih rezidualov od časa po odmerku pri osnovnem modelu

Grafično smo predstavili še odnos med maksimalnim odzivom, torej najmanjšo BIS vrednostjo, in C_{50F} (slika 28) ter med E_{max} in I_{max} – maksimalnim inhibitornim odzivom oziroma BIS vrednostjo, ki ponazarja maksimalen vpliv tolerance (slika 29).

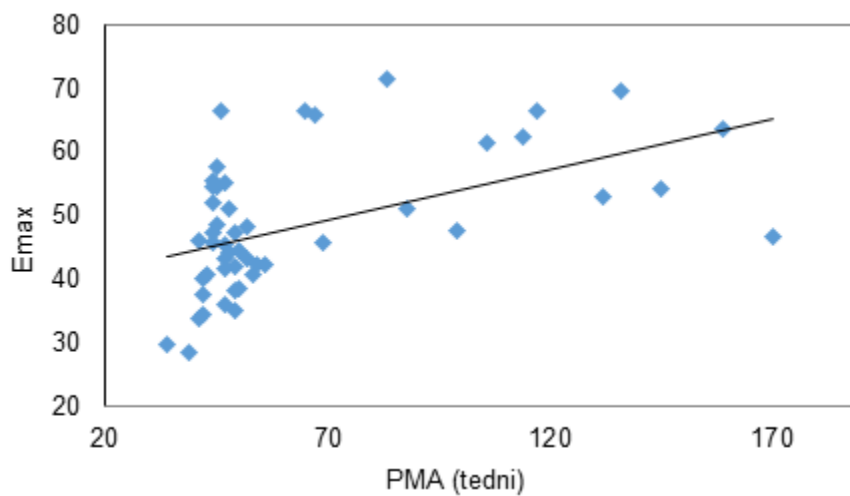


Slika 28: Razmerje med maksimalnim učinkom (E_{max}) in koncentracijo fentanila, ki povzroči 50-odstotni maksimalni učinek (C_{50F}).

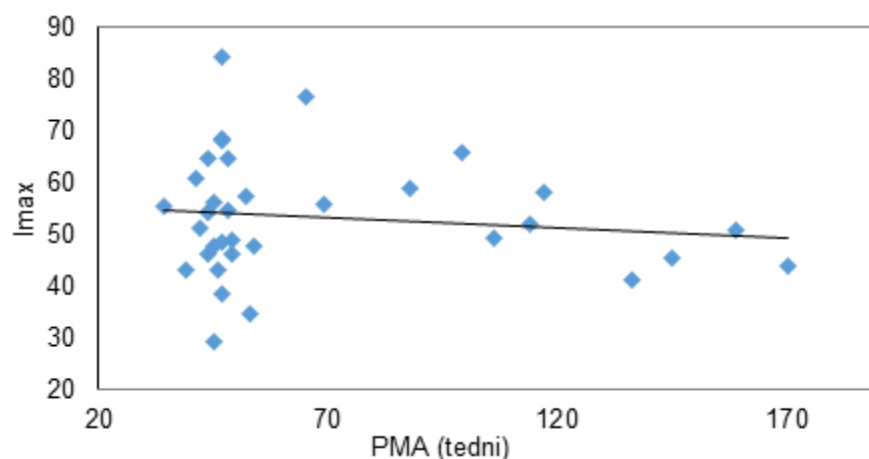


Slika 29: Razmerje med maksimalnim učinkom (E_{max}) in maksimalnim inhibitornim učinkom (I_{max})

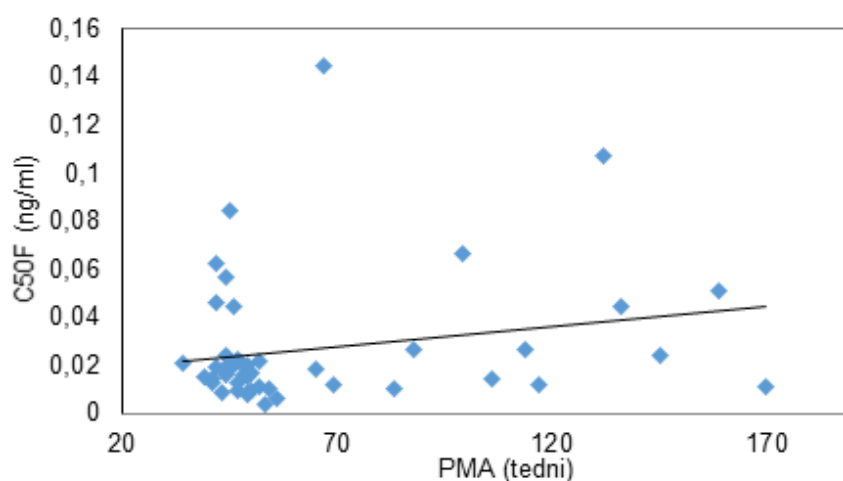
Nato smo preverili, kako se s starostjo otrok spreminjajo parametri E_{max} , I_{max} in C_{50} . Odnos med slednjimi in spremenljivko PMA je predstavljen na slikah 30 do 32.



Slika 30: Vpliv pomenstrualne starosti otrok v tednih (PMA) na maksimalni učinek (E_{max})

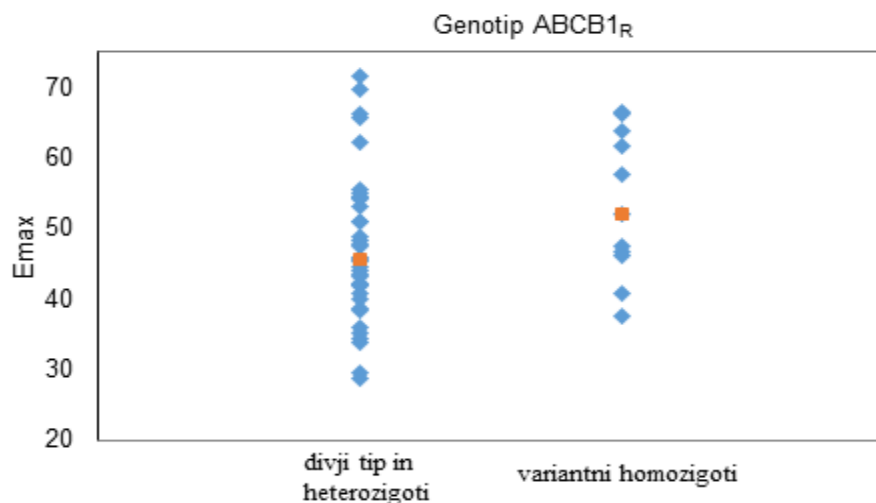


Slika 31: Vpliv pomenstrualne starosti otrok v tednih (PMA) na maksimalni inhibitorni učinek (I_{max})



Slika 32: Vpliv pomenstrualne starosti otrok v tednih (PMA) na koncentracijo fentanila, ki povzroči 50-odstotni maksimalni učinek (C_{50F}).

Grafično smo preučili še vpliv sočasne spremenljivke genotip $ABCB1_R$ na E_{max} , prikazan na sliki 33. Privzeli smo recesivni model genotipa, torej 0 predstavlja genotip divjega tipa in heterozigote, oznaka 1 pa variantne homozigote. Opazimo, da imajo bolniki z različnim genotipom $ABCB1_R$ različne vrednosti mediane E_{max} .



Slika 33: Prikaz vpliva genotipa ABCB1_R na vrednosti Emax. Nad oznako »divji tip in heterozigoti« na abscisni osi so vrednosti Emax, ki pripadajo bolnikom z genotipom divjega tipa in heterozigotom. Nad oznako »variantni homozigoti« na abscisni osi pa vrednosti Emax, ki jih imajo variantni homozigotni genotipi. Oranžna točka predstavlja mediano.

4.5.3 KONČNI FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNI MODEL ZA BIS

VKLJUČITEV SOČASNIH SPREMENLJIVK

Na osnovnem FK-FD modelu smo izvedli še SCM metodo, kjer smo preverili, katere sočasne spremenljivke imajo značilen vpliv na parametre modela. Značilna sta bila vpliv pomenstrualne starosti (PMA) na Emax in C₅₀ ter vpliv genotipa ABCB1_R na Emax. Definirali smo nov model, v katerega smo vključili sočasno spremenljivko PMA, saj je ta po prvi izvedbi SCM najbolj zmanjšala vrednost OFV (za 19,4). Na novemu modelu z že vključenim PMA smo spet izvedli SCM test in vpliv PMA na C_{50F} se je izkazal za značilnega. Tudi tega smo vključili v novi model, tokrat je model že vseboval vpliv PMA in OFV vrednost se je zmanjšala za 20,2. Zopet smo izvedli SCM test in značilen vpliv na Emax je imela še spremenljivka ABCB1_r, ki je zmanjšala OFV za 4,8. Če bi bil v prvem testiranju značilen še vpliv kakšne druge spremenljivke, bi testirali toliko časa, da vključitev nobene dodatne spremenljivke ne bi zmanjšala vrednost OFV za več kot 3,84. Nato smo našemu polnemu modelu z vključenima spremenljivkama PMA in genotipom ABCB1_R prvo odvzeli sočasno spremenljivko genotipa ABCB1_R in OFV vrednost je narasla za 4,6.

Rezultate SCM metode in ocene parametrov, ki smo jih dobili iz njih, smo podali kot naš končni FK-FD model sedacije za BIS.

Preglednica XII: Parametri končnega FK-FD modela za BIS

Parameter	Ocena
Tipične vrednosti	
E_{max}	44,0
E₀	46,9
C_{50F} (ng/ml)	0,0785
K_{E0} (h⁻¹)	2,24E-8
IC_{50F} (ng/ml)	4,84E-7
I_{max}	73,2
Vpliv PMA (tedni) na C_{50F}	2,71
Vpliv PMA (tedni) na E_{max}	0,434
Vpliv genotipa ABCB1R1 (%) na E_{max}	14,8
Interindividualna variabilnost	
E_{max} (CV %)	16,5
C_{50F} (CV %)	200
I_{max} (CV %)	14,2
Parameter	Ocena
Rezidualna variabilnost	
W_a	5,17
W_p (%)	17,2

E_{max} = največji učinek sedacije (torej najmanjša BIS vrednost), E₀ = BIS vrednost na začetku zdravljenja, C_{50f} = koncentracija fentanila, pri kateri dosežemo 50 % maksimalnega učinka, gamma = naklon krivulje, k_{E0} = hitrostna konstanta nastopa učinka, IC_{50F} = koncentracija fentanila, pri kateri

dosežemo inhibicijo enako 50 % maksimalnega inhibitornega učinka, I_{max} = maksimalni vpliv tolerance, CV = interindividualna variabilnost parametra, W_a = aditivna napaka, W_p = proporcionalna napaka

Izračun C_{50} za model z vključenim vplivom PMA je podan v enačbi 21. Pomenstrualna starost je podana v tednih.

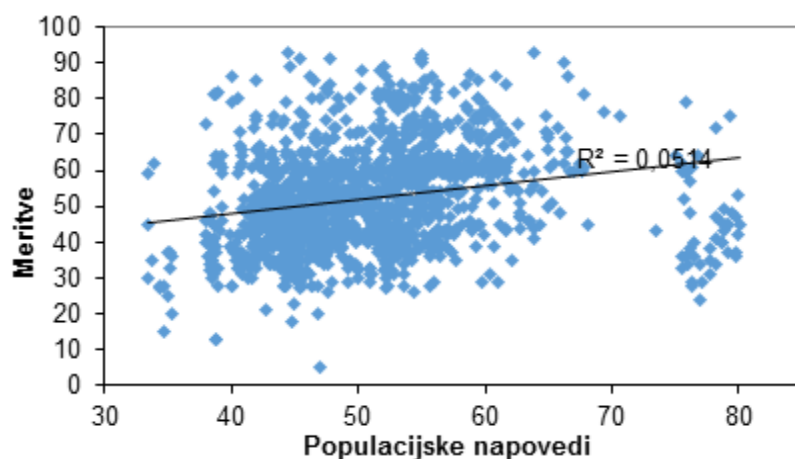
$$C_{50} = 0,0785 \times \left(\frac{PMA[tedni]}{49} \right)^{2,71} \quad (\text{enačba 21})$$

Izračun E_{max} za model z vključenim vplivom PMA in $ABCB1_{R1}$ je podan v enačbi 22. Pomenstrualna starost je podana v tednih, $ABCB1_{R1}$ pa predstavlja recisivni genetski model za ABCB1 in lahko zavzame vrednost 0 v primeru homozigotov divjega tipa ali heterozigotov in vrednost 1 v primeru homozigotov za variantni model.

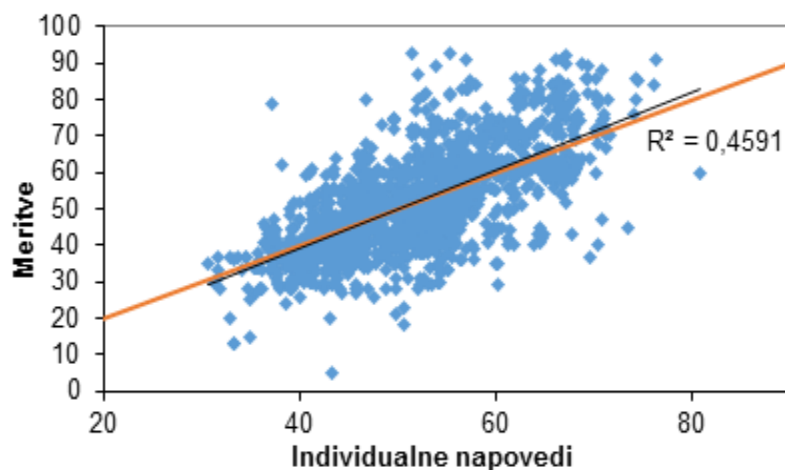
$$E_{max} = 44 \times \left(\frac{PMA[tedni]}{49} \right)^{0,428} + (1 + 0,148 \times ABCB1_{R1}) \quad (\text{enačba 22})$$

4.5.4 VREDNOTENJE KONČNEGA FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNEGA MODELA ZA BIS

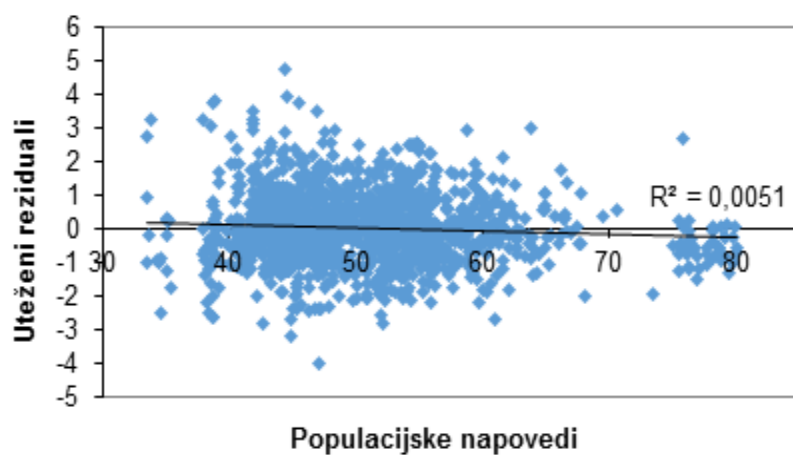
Tudi končni model sedacije smo najprej ovrednotili z diagnostičnimi diagrami, slike 34 do 37. Slike 34 in 35 prikazujeta meritve v odvisnosti od populacijskih in individualnih napovedi. Slike 36 in 37 prikazujeta utežene rezidualne v odvisnosti od populacijskih napovedanih koncentracij in časa.



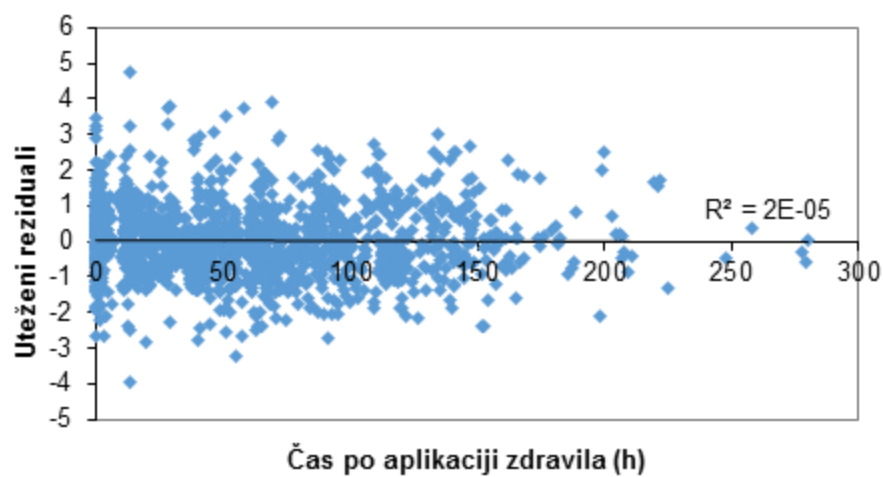
Slika 34: Odvisnost utežnih rezidualov od populacijsko napovedanih BIS vrednosti pri končnem FK-FD modelu. Tanka črna črta predstavlja trend podatkov.



Slika 35: Izmerjene BIS vrednosti v odvisnosti od individualnih napovedi pri končnem FK-FD modelu. Tanka črna črta predstavlja trend podatkov, oranžna črta je premica enakosti ($X=Y$).

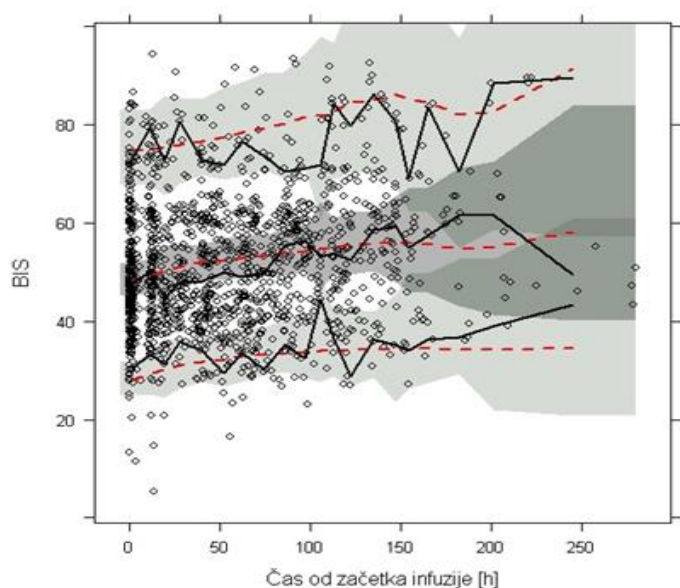


Slika 36: Odvisnosti utežnih rezidualov od populacijsko napovedanih BIS vrednosti pri končnem FK-FD modelu. Tanka črna črta predstavlja trend podatkov.



Slika 37: Odvisnost pogojno uteženih rezidualov od časa po odmerku pri končnem FK-FD modelu za BIS. Črta, ki predstavlja trend podatkov, je skoraj popolnoma poravnana z abscisno osjo.

Nazadnje smo končni FK-FD model za BIS ovrednotili še vizualno, in sicer s pcVAR VPC (prediction-corrected and variability-corrected VPC) (slika 38).



Slika 38: Rezultati VPC za končni FK-FD model za BIS. Točke predstavljajo meritve BIS, črte predstavljajo 5. in 95. centil ter mediano opaženih vrednosti (črne črte) in simuliranih vrednosti (rdeče prekinjene črte). Siva področja prikazujejo 95-odstotne intervale zaupanja simuliranih vrednosti.

5 RAZPRAVA

S pomočjo dveh farmakodinamskih spremenljivk, vrednost BIS in COMFORT-B, smo poskusili razviti farmakokinetično-farmakodinamičen model analgezije in sedacije s fentanilom in midazolamom in s tem določiti optimalne odmerke fentanila in midazolama za primerno sedacijo in analgezijo pri otrocih na umetnem predihavanju. Preiskovani bolniki so bili hospitalizirani v UKC Ljubljana ali UKC Maribor. Skupno je bilo preiskovanih 49 bolnikov v starostnem razponu od 0,1 tedna do 130 tednov (2,5 leta).

FARMAKOKINETIKA FENTANILA

Pridobljene farmakokinetične podatke smo analizirali s programom NONMEM. Za osnovni farmakokinetični model fentanila smo izbrali dvoprostorni model z vključenim vplivom telesne mase z alometričnim razmerjem, ki smo ga opredelili z očistkom (CL), distribucijskim očistkom (Q), volumnom osrednjega prostora (V1) in volumnom stranskega prostora (V2). CL in V1 smo zapisali v popolni medsebojni korelaciji, tako da smo ju povezali z novo spremenljivko. Določili smo vrednost očistka 23,6 L/h/70 kg in dosti večji stranski prostor od osrednjega (V1=59,0 L/70 kg, V2=83,1 L/70 kg). Nato smo v model prek pomenstrulane starosti (PMA) vključili še vpliv funkcije zorenja (MF). PMA50 znaša 43,5 tedna; torej je pri normalno donošenih otrocih, starih 3,5 tedna, očistek enak 50 % očistka pri odraslem, če smo izključili vpliv telesne mase. Ocena očistka pri končnem modelu (36,6 L/h/70kg) je rahlo manjša, kot so referenčne vrednosti očistka fentanila pri zdravih odraslih, ki se gibljejo nekje med 37,2 L/h/70 kg vse do 88,2 L/h/70 kg (44). Vendar pa je naša skupina bolnih otrok v raziskavi večinoma mlajša od enega leta in deset mesecev oziroma 136 tednov PMA, ki na podlagi končnega modela predstavlja starostno mejo, pri kateri doseže funkcija zorenja vrednost 1. Šele od te PMA starosti naprej se vrednost očistka fentanila izenači z očistkom pri odraslem. Otroci, ki so mlajši od 136 tednov PMA, tako ne morejo imeti enakega očistka fentanila kot odrasli, zato je rahlo manjša vrednost očistka v skladu s pričakovanji.

Model z vključenim vplivom zorenja smo privzeli za naš končni farmakokinetični model in izvedli še metodo vnovičnega vzorčenja. Dobili smo zelo podobne mediane izračunanih vrednosti posameznih parametrov v primerjavi z ocenami parametrov pri končnem modelu, kar potrjuje verodostojnost ocen parametrov, pridobljenih z izbranim končnim farmakokinetičnim modelom fentanila. Pri modelu z MF je prišlo do zmanjšanja IIV pri CL, kar pomeni, da končni model z vključeno MF bolje pojasni razlike v očistku med posameznimi otroki. Že pri osnovnem modelu smo določili veliko IIV obeh volumnov

porazdelitve, ki pa se je pri končnem modelu še povečala. Interindividualne variabilnosti distribucijskega očistka pa sploh nismo mogli določiti, tako da je ocena tako volumnov kot distribucijskega očistka precej nezanesljiva. Poleg tega je pri končnem modelu prišlo do zmanjšanja distribucijskega očistka in spremembe volumnov v primerjavi z osnovnim modelom, saj je pri končnem modelu volumen osrednjega prostora večji kot volumen stranskega ($V_1 = 109 \text{ L/70 kg}$, $V_2 = 39,9 \text{ L/70 kg}$). Volumskega obrata nismo pričakovali, si pa ta fenomen poenostavljeno razlagamo s tem, da je izločanje omejeno s hitrostjo absorpcije (tj. na principu »flip-flop učinka«) pri ekstravaskularni aplikaciji zdravil, kjer je nemogoče zanesljivo določiti volumne prostorov porazdelitve. Ker je pri nas prišlo do volumskega obrata, lahko zaključimo, da na podlagi podatkov, ki jih imamo na voljo za razvoj modela, torej težko natančno identificiramo pravi farmakokinetični model.

Nato smo končni model ovrednotili še z diagnostičnimi diagrami in z vizualnim vrednotenjem napovedi modela (VPC testom). Diagrami kažejo na rahel trend precenjevanja napovedanih koncentracij, vendar pa model vseeno dovolj dobro napoveduje plazemske koncentracije fentanila med aplikacijo zdravila. Pri VPC testu je mediana opazovanih podatkov znotraj 95-odstotnega intervala zaupanja mediane simuliranih podatkov, 5. in 95. centil pa pri začetnih časih od začetka infuzije rahlo izstopata iz 95-odstotnega intervala zaupanja simuliranih podatkov, vendar je to izstopanje zanemarljivo.

Kljub prisotni nezanesljivosti ocen volumnov in distribucijskega očistka smo na podlagi značilnega zmanjšanja OFV in primerne vizualnega vrednotenja zanesljivosti modela zaključili, da naš končni model uspešno opiše farmakokinetiko fentanila.

FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNI MODEL SEDACIJE Z LESTVICO COMFORT-B

V prvem delu razvoja FK-FD modelov vpliva sedacije s fentanilom in midazolamom na umetno predihovane otroke smo se posvetili razvoju FK-FD modela z lestvico COMFORT-B. Za osnovni model smo na podlagi zmanjšanja OFV in AIC vrednosti izbrali Emax model z vplivom tolerance, ki smo jo definirali kot naraščanje koncentracije hipotetičnega inhibitorja fentanila v obliki delnega agonista. Interindividualno variabilnost Emax, Imax in C_{50F} smo opisali z eksponentnim modelom, rezidualno variabilnost pa smo opisali s proporcionalno napako.

Vpliv genotipa COMT in PMA na intrinzično jakost fentanila in končni učinek zdravila

Pred razvojem končnega modela smo preverili vpliv polimorfizma COMT na vrednosti E_{max} in C_{50F} (sliki 17 in 18). Pri genotipu divjega tipa je potrebno več učinkovine za doseg enake vrednosti COMFORT-B in ti otroci v raziskavi dosegajo večje E_{max} vrednosti. Po izvedbi SCM metode je končna oblika modela potrdila, da starost oziroma PMA in genotip COMT vplivata na vrednost C_{50F} . Heterozigoti in homozigoti za variantni alel COMT imajo 78,9 % manjši C_{50F} kot homozigoti za divji alel. Torej tisti bolniki, ki so homozigoti divjega tipa (ValVal genotip), potrebujejo večje koncentracije fentanila v plazmi za doseg zadostne sedacije. Kar se sicer na prvi pogled ne sklada s predpostavko, da je pri variantnih homozigotih (genotip MetMet) zaznava bolečine večja zaradi manjše aktivnosti encima COMT in s tem večje prisotnosti kateholaminov. Encim COMT je pri MetMet genotipu pri fizioloških pogojih termolabilen in tako manj aktiven. Do zaključka, da so nosilci MetMet genotipa bolj dovzetni za bolečino kot pa heterozigoti oziroma homozigoti divjega tipa, so prišli v raziskavi, kjer so merili zaznavo bolečine eno uro po aplikaciji opioida (39). Vendar pa lahko po drugi strani sklepamo, da se pri prirojeni zmanjšani aktivnosti encima s časom poveča število μ -receptorjev. To trditev in s tem naše rezultate potrjujejo številne druge raziskave. Prvi so to dokazali Zubietta in sodelavci (45) s pozitronsko emisijsko tomografijo na zdravih prostovoljcih. Pri homozigoti variantnega tipa (MetMet genotip) se je povečala razpoložljivost μ -opioidnih receptorjev. Povečano ekspresijo receptorjev so potrdile tudi nadaljnje raziskave, kjer so to potrdili pri obdukcijah možganskega tkiva (39). Do enakih zaključkov so prišli tudi v raziskavi Rakvaga s sodelavci, kjer so raziskovali bolečino pri evrazijski populaciji bolnikov z rakom. Ugotovili so, da so bolniki z ValVal genotipom potrebovali večje odmerke morfina za isto stopnjo analgezije (39). Naše ugotovitve podpira tudi novejša raziskava Tana s sodelavci (50), kjer so dokazali, da polimorfizem gena COMT vpliva na zaznavo bolečine in količino apliciranih zdravil za odpravo bolečine po operaciji. Homozigoti divjega tipa so v raziskavi potrebovali več morfina za doseg analgezije in so hkrati dosegali večje vrednosti na lestvici vrednotenja bolečine.

Poleg genotipa na C_{50F} vpliva tudi starost otrok. Ugotovili smo, da se v starostni razliki enega tedna C_{50F} zveča za 3,82 %. To pomeni, da starejši otroci potrebujejo večje koncentracije fentanila v plazmi za doseg enakega učinka. Na spremembe v C_{50F} bi lahko vplivalo zorenje krvno-možganske pregrade (KMP), ki je pri novorojencih še nepopolno razvita in tako omogoča večji privzem fentanila v možgane. Vendar pa je teorija o razvoju oziroma manjšanju prepustnosti KMP z odraščanjem manj verjetna, na kar kažejo nasprotujoče si

raziskave z različnimi odzivi novorojencev in otrok na lipidotopne učinkovine, ki prehajajo KMP (47).

FARMAKOKINETIČNO-FARMAKODINAMIČNI MODEL SEDACIJE Z BIS

Na koncu smo razvili še drugi del FK-FD modela sedacije, in sicer model za BIS. Iz zmanjšanja OFV in AIC vrednosti smo za osnovni model prav tako izbrali Emax model z zapisom tolerance v obliki hipotetičnega delnega agonista. Ocenjevali smo logaritemsko normalno porazdelitev vrednosti Emax, I_{max} in C_{50F}, rezidualno variabilnost pa s kombinacijo W_a in W_p.

Vpliv PMA na koncentracijo fentanila v plazmi in Emax ter vpliv genotipa ABCB1R1 na Emax

Tako kot pri modelu za COMFORT-B se tudi pri FK-FD modelu za BIS z večanjem koncentracije fentanila v plazmi večja maksimalni odziv, torej globina sedacije, kar je razvidno iz primerjave odnosa med Emax in C_{50F} (slika 28). Pri primerjavi med maksimalnim odzivom in vplivom tolerance (slika 29) je opazen tudi rahel negativen trend, ki pa ni bil potrjen s SCM metodo. Negativen trend smo zasledili tudi med I_{max} in starostjo otrok (PMA), ki pa se prav tako ni izkazal za značilnega po SCM metodi. Ta je pokazala značilen vpliv genotipa ABCB1R na Emax, ki ga potrjuje tudi slika 33, kjer opazimo veliko razliko v mediani Emax pri homozigotih divjega tipa in heterozigotih ter homozigotih variantnega tipa. Otroci v raziskavi, ki so variantni homozigoti (TT genotip), imajo za 14,8 % večje Emax vrednosti, torej imajo variantni homozigoti pri enaki koncentraciji fentanila v krvi večjo BIS vrednost in sklepamo lahko, da je pri njih fentnail manj učinkovit. Raziskovalci so ugotovili, da je za variantni genotip značilno 2- do 3-kratno zmanjšanje izražanja P-gp, kar posledično pomeni manjši efluks in s tem večje koncentracije opioidov v OŽS. Pričakovali bi, da je pri TT genotipu ob isti koncentraciji fentanila v krvi BIS manjši, vendar tega s SCM metodo nismo potrdili. Podatki iz literature (38,48) kažejo, da odrasli bolniki s TT genotipom potrebujejo manjše količine analgetikov oziroma se ti bolniki bolje odzivajo na morfin. Park in sodelavci (49) so raziskovali vpliv treh polimorfizmov ABCB1, med drugim tudi C3435T, na dajanje fentanila in prišli do zaključka, da se pri variantnih homozigotih razvije večja zavora dihanja (depresija dihanja) in s tem poveča potreba po dodatnem kisiku, ki pa ni bila značilno različna od potrebe po dodatnem kisiku pri homozigotih divjega tipa. Avtorji so zaključili, da se pri TT genotipu zaradi izpostavljenosti večjim koncentracijam opioida v OŽS lahko razvijejo večji neželeni učinki. Tega z našim modelom sicer nismo potrdili, vendar pa

moramo biti na to pozorni pri daljšem dajanju fentanila pri pediatričnih bolnikih s TT genotipom.

SCM metoda je pokazala tudi značilen vpliv PMA na E_{max} in C_{50F} , ki smo ga predhodno nakazali že s primerjavo na slikah 30 in 32, kjer se z večanjem PMA večata tako E_{max} kot C_{50F} . FK-FD model za BIS tako potrjuje rezultate FK-FD modela za COMFORT-B, da starejši otroci potrebujejo večje koncentracije fentanila v plazmi za dosego enakega učinka. Pri modelu za BIS se v starostni razliki enega tedna C_{50F} zveča za 8,3 %.

S starostjo se večja tudi E_{max} , kar potrdi dejstvo, da je pri starejših otrocih fentanil manj učinkovit oziroma da ti potrebujejo večje koncentracije učinkovine za dosego enake stopnje sedacije. Vendar pa po podatkih iz literature (28–30) vemo, da imajo značilno manjše BIS vrednosti otroci, mlajši od 6 mesecev, pri vseh stopnjah sedacije in da imajo otroci v obdobju med 7 in 18 meseci večje BIS vrednosti od mlajših in starejših otrok oziroma da je amplituda EEG v tem starostnem obdobju povečana. To je posledica povečane ekspresije receptorjev in hitrega razvoja možganov v prvem letu življenja (28–30).

VREDNOTENJE MODELOV SEDACIJE

Farmakokinetično-farmakodinamični model za COMFORT-B

Diagnostični diagrami osnovnega FK-FD modela za COMFORT-B kažejo močno precenjevanje populacijskih napovedi, vendar pa model dobro opiše individualne napovedi vrednosti COMFORT-B. Tudi na podlagi sipanja uteženih rezidualov lahko sklepamo, da model dovolj natančno napove vrednosti COMFORT-B med aplikacijo fentanila. Grafična ocena končnega modela ne pokaže velikih sprememb v primerjavi z osnovnim modelom. Končni model prav tako precenjuje populacijske napovedi, a zelo dobro ocenjuje individualne napovedi vrednosti COMFORT-B ter podaja natančno oceno COMFORT-B vrednosti med dajanjem fentanila.

Pri končnem modelu pa se je občutno zmanjšala IIV I_{max} , torej model z vključenim vplivom genotipa in PMA veliko bolje pojasnjuje razlike v razvoju tolerance med posameznimi otroki v raziskavi. IIV E_{max} se je sicer malo zvečala, vendar je vpliv neznaten. Opazimo pa, da je IIV C_{50F} že pri osnovnem modelu zelo visoka, pri končnem modelu pa je zaradi krčenja nismo ocenjevali.

Tudi po pregledu VPC testa vidimo, da se trend opaženih vrednosti ne prekriva s simuliranimi in ni vedno znotraj intervalov zaupanja, zato lahko trdimo, da FK-FD model za COMFORT-B podaja premalo natančno oceno odnosa med koncentracijo fentanila v krvi in COMFORT-B vrednostjo.

Farmakokinetično-farmakodinamični model za BIS

Tako osnovni kot končni model natančno napovedujeta BIS vrednosti med aplikacijo fentanila, enakovredno opisujeta individualne napovedi BIS vrednosti, a končni model veliko bolje napoveduje populacijske BIS vrednosti.

Pri končnem modelu sta se občutno zmanjšali IIV Emax in IIV I_{max}. IIV C_{50F} pa je bila že pri osnovnem modelu visoka, pri končnem pa se je še zvečala. FK-FD model za BIS dobro pojasnjuje razlike med otroki v raziskavi pri razvoju tolerance, a je za natančno določitev povezave med intrinzično koncentracijo fentanila v krvi in točno določeno vrednostjo BIS, in s tem stopnje sedacije, premalo natančen.

Po pregledu VPC testa za BIS in primerjavi s testom za COMFORT-B lahko trdimo, da je FK-FD model za BIS bolj natančen kot model za COMFORT-B, saj 5. centil, mediana in 95. centil simuliranih vrednosti bolj sledijo trendu opaženih vrednosti in ostajajo znotraj intervalov zaupanja. Vendar pa bi lahko tudi ta model bolj natančno podajal odnos med koncentracijo fentanila in BIS vrednostmi.

6 SKLEP

- Oba modela kažeta, da je za povezavo med koncentracijo fentanila in vrednostjo farmakodinamske spremenljivke za tipičnega pediatričnega bolnika najbolj primeren Emax model. Pri obeh modelih gre za FK-FD model z vključenim vplivom tolerance, ki se pri opioidih značilno pojavlja. Pri nespremenjeni plazemski koncentraciji fentanila bi s časom prišlo do zmanjšane stopnje analgezije, zato imata monitor BIS in lestvica COMFORT-B veliko uporabno vrednost pri nadzoru globine sedacije pri pediatričnih bolnikih.
- Genotip COMT vpliva na intrinzično jakost fentanila; pri homozigotih in heterozigotih za variantni alel ima fentanil večjo jakost (manjša C_{50F}). To je najverjetneje posledica večje ekspresije μ -opioidnih receptorjev.
- Genotip ABCB1 C3435T vpliva na maksimalni učinek fentanila; variantni homozigoti dosegajo večji Emax in s tem manjšo analgezijo in sedacijo pri enaki koncentraciji fentanila v plazmi.
- Pomenstualna starost vpliva tako na intrinzično jakost fentanila kot na maksimalni učinek; starejši otroci potrebujejo več fentanila za dosego enake stopnje sedacije.
- Pri obeh FK-FD modelih, model z vključenim vplivom PMA in genotipom bolje pojasnjuje razlike v razvoju tolerance med posameznimi bolniki.
- Pri primerjavi IIV C_{50F} vidimo, da je ta pri FK-FD modelu za BIS manjša kot pri FK-FD modelu za COMFORT-B tako pri osnovnem kot pri končnem modelu. Prav tako je dosti manjša tudi IIV Emax pri obeh BIS modelih v primerjavi s COMFORT-B modeli. Meritve z monitorjem BIS so kvantitativne in omogočajo objektivno oceno sedacije ter s tem manjšo variabilnost podatkov v primerjavi z oceno sedacije z lestvico COMFORT-B.
- Oba modela dobro napovedujeta maksimalni odziv na fentanil – torej globino sedacije in tudi maksimalni odziv ob razvoju tolerance, vendar pa slabo pojasnjujeta razlike med posameznimi otroki pri intrinzični jakosti fentanila. Potreben je nadaljnji razvoj FK-FD modelov analgezije in sedacije pri otrocih, ki bo še z večjo natančnostjo podajal povezavo med koncentracijo fentanila v krvi otrok ter stopnjo analgezije in sedacije.

7 LITERATURA

1. Lamas, J. Lopez - Herce: **Monitoring sedation in the critically ill child**, Anaesth, 2010, 65, p 516–524
2. Debbie Brinker, RN, MSN, CCNS, CCRN: **Sedation and comfort issues in the ventilated infant and child**. Crit Care Nurs Clin N AM 16 (2004) 365–377
3. J.V. Aranda: **Analgesia and Sedation During Mechanical Ventilation in Neonates**, Clin Ther. 2005; 27: 877–899
4. Mazoit: **Pharmacokinetic/Pharmacodynamic modeling of anesthetics in children**, Pediatr Drugs 2006; 8 (3): 139–15
5. Anderson B. J.; Holford NHG: **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of analgesic drugs**, Elsev, 2007, 115–31
6. B. Berde, N. F. Sethna: **Analgetics for the treatment of pain in children (Review Article)**; N Engl J Med, Vol. 347, No. 14, October 2002
7. Simons S.H., Anand K.J.: Pain control: **Opioid dosing, population kinetics and side-effects**, Seminars in fetal&neonatal medicine, Volume 11, 2006: 206–7
8. Joseph D. Tobias, John W. Berkenbosch: **Tolerance during sedation in a pediatric ICU patient: Effects on the BIS monitor**, Jour Clini Anesth, 2001, 13: 122–124
9. Katz R., Kelly W.: **Pharmacokinetics of continuous infusion of fentanyl in critically ill children**, Clinic care med, Volume 21, 1993: 995–1000
10. Norcuron smpc: http://skrito.draagle.com/media/d/smpc/029335_smpc.pdf
11. Tanisa Brandner, Marinka Glavica, Diana Jovičič, Maj Jožef, Benjamin Kovačič, Manja Lošdorfer Božič, Žiga Krušič, Sanja Markez, Maja Marija Mlinar, Mihaela Pavlovič, Mojca Šosterič, Ariana Štulanović: **Seminar: Zdravila pri anesteziji**, Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Univerza v Ljubljani, Medicinska Fakulteta, 23. april 2009
12. Upinder K Dhand: **Clinical Approachs to the Weak Patient in the Intensive Care Unit; Respir. Care**, 2006; 51(9): 1024–1040
13. H. - S. Jin, M. Yum, A - I. Kim, H. Y. Shin, E. Lee, E. - J. Ha, S. J. Hong, S. J. Park: **The efficacy of the COMFORT Scale in assessing optimal sedation in critically ill children requiring mechanical ventilation**, J korean Med Sci 2007; 22: 693–7
14. Ambuel, K. W. Hamlett, C. M. Marx, J. L. Blumer: **Assessing Distress in pediatric intensive care environments: The COMFORT scale**, J Pedi Psych, Vol. 17, No. 1, 1992, 95–109

15. H. - S. Jin, M. Yum, A. - I. Kim, H. Y. Shin, E. Lee, E. - J. Ha, S. J. Hong, S. J. Park: **The efficacy of the COMFORT Scale in assessing optimal sedation in critically ill children requiring mechanical ventilation**, J Korean Med Sci 2007; 22: 693–7
16. Marx C.M., Smith P.G., Lowrie L.H., Hamlett K.W., Ambuel B., Yamashita T.S., Blumer J.L.: **Optimal sedation of mechanically ventilated pediatric critical care patients**; Crit Care Med 1994; 22: 163–70
17. Ista, M. van Dijk, D. Tibboel, M. de Hoog: **Assessment of sedation levels in pediatrics intensive care patients can be improved by using the COMFORT »behavior« scale**; Pediatr Crit Care Med 2005, vol. 6, No. 1, 58–63
18. J. W. Johansen: **Update on Bispectral Index Monitoring**; B Pract & Clin Anaesth, Vol. 20, No. 1, pp. 88–99, 2006
19. S. Rinaldi, G. Consales, A. R. De Gaudio: **Sedation Monitoring in ICU**; Curr Anaesth & Crit Care (2006), 17, 303–315
20. Möller Petrun, M. Kamenik: **Nadzor globine anestezije z monitorjem BIS**; Zdrav Vestn 2010; 79: 43–47
21. S. Sadhasivam, A. Ganesh, A. Robison, R. Kaye, M. F. Watcha: **Validation of the bispectral index monitor for measuring the depth of sedation in children**; Anesth Analg 2006; 102: 383–8
22. J. W. Barkenbosch, C. R. Fichter, J. D. Tobias: **The correlation of the bispectral index monitor with clinical sedation scores during mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit**; Anesth Analg 2002; 94: 506–11
23. S. P. Courtman, A. Wardurgh, A. J. Petros: **Comparison of the bispectral index monitor with the comfort score in assessing level of sedation of critically ill children**; Intensive Care Med (2003) 29: 2239–2246
24. S. R. Froom, C. A. Malan, J. S. Mecklenburgh, M. Price, M. S. Chawathe, J. E. Hall, N. Goodwin: **Bispectral Index asymmetry and COMFORT score in paediatric intensive care patients**; Br J Anaesth 100 (5): 690–6 (2008)
25. A. E. Triltsch, G. Nesmann, H. Orawa, M. Moshirzadeh, M. sander, J. Grosse, A. Genähr, W. Konertz, C. D. Spies: **Bispectral index versus Comfort score to determine the level of sedation in paediatric intensive care unit patients: a prospective study**; Crit Care 2005, 9: R9–R17
26. Lamas, J. Lopez - Herce, L. Sancho, A. Mencia, A. Carrollo, M. Jose Santiago, V. Martinez: **Assessing sedation in critically ill children by bispectral index**,

- auditory-evoked potentials and clinical scales;** Inten Care Med (2008) 34: 2092–2099
27. B. D. Kussman, E. M. Gruber, D. Zukarowski, D. D. Hansen, L. J. Sullivan, P. C. Laussen: **Bispectral index monitoring during infant cardiac surgery: relationship of BIS on the stress response and plasma fentanyl levels;** P Anaesth 2001, 11: 663–669
 28. S. Malvivya, T. Voepel – Lewis, A. R. Tait, M. F. Watcha, S. Sadhasivam, R. H. Friesen: **Effect of age and sedative agent on the accuracy of bispectral index in detecting depth of sedation in children;** Pediatr (2007), vol. 120, number 3: 461–470
 29. J. Wallenborn, K. Kluba, D. Olthoff: **Comparative evaluation of bispectral index and narcotrend index in children below 5 years of age;** P. Anesth 2007; 17: 140–147
 30. Constant: **BIS use in pediatric anesthesia: were are we?;** Can J Anesth 2004; 51: 5, 411–416
 31. A. J. Davidson, G. H. Huang, C. S. Rebmann: **Performance of entropy and bispectral index as measures of anaesthesia effect in children of different ages;** Br J Anaesth 2005; 95: 674–679
 32. J. D. Tobias, R. Grindstaff: **Bispectral index monitoring during the administration of neuromuscular blocking agents in the pediatric intensive care unit patient;** J of Intens Care Med 2005; 20: 233–7
 33. S. P. Courtman, A. Wardurgh, A. Petros: **Comparison of the bispectral index monitor with the comfort score in assessing level of sedation of critically ill children;** Intens Care Med 2003; 29: 2239–46
 34. B. Vivien, S. Di Maria, A. Ouattara, O. Langeron, P. Coriat, B. Riou: **Overestimation of Bispectral Index in Sedated Intensive Care Unit Patients Revealed by Administration of Muscle Relaxant;** Anesth 2003; 99: 9–17
 35. Grabnar I., Grosek Š.: **Odnos med farmakokinetiko in farmakodinamiko fentanila pri otrocih,** 2010
 36. Nastran Možina M.: **Populacijska farmakokinetika fentanila pri otrocih z bronhiolitisom,** UL FFA, Ljubljana, 2014
 37. Rožman E., Vrbeč S.: **Razvoj in validacija LC-MS/MS metode za sočasno določanje fentanila in midazolama v plazemskih vzorcih,** UL FFA, 2012
 38. Mlakar Š.: **Vpliv izbranih polimorfizmov v genih *OPRM1*, *ABCB1* in *COMT* na varnost in učinkovitost terapije s fentanilom pri otrocih,** UL FFA, 2014

39. Tammimäki A., Männistö P. T.: **Catechol-O-Methyltransferase gene polymorphism and chronic human pain: a systematic review and meta-analysis**, Pharmacogene and Genom 2012, No. 9, Vol. 22
40. **ICON plc. NONMEM (internet)**. Dosegljivo na:
<http://www.iconplc.com/jp/technology/products/nonmem/>
41. Pretnar M.: **Populacijska farmakokinetika midazolama pri otrocih z bronhiolitisom**, UL FFA, 2016
42. Bergstrand M., Hooker A. C., Wallin J. E, Karlsson M. O.: **Prediction-corrected visual predictive check for diagnosing nonlinear mixed-effects models**, The AAPS jour 2011, Vol. 13: 143–51
43. Dumas E. O., Pollack G. M.: **Opioid Tolerance Developement: A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Perspective**; The AAPS Jour, Vol. 10, No. 4, December 2008
44. Shafer S. L., Varvel J. R.: **Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection**, Anesth, 1991, Vol. 74: 53–63
45. Zubieta J. K., Heitzeg M. M., Smith Y. R., Bueller J. A., Xu K., Xu Y.: **COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor**, Sci 2003; 299: 1240–1243
46. Saarenmaa E., Neuvonen P. J., Fellman V.: **Gestational age and birth weight effects on plasma clearance of fentanyl in newborn infants**, J Pediatr, June 2000; 136: 767–70
47. Anderson B. J., McKee A. D., Holford N. H. G.: **Size, Myths and the Clinical Pharmacokinetics of Analgesia in Paediatric Patients**, Clin. Pharmacokinet, Nov. 1997; 33(5): 313–327
48. Campa D., Gioia A., Tomei A.: **Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 gene polymorphisms with morphine pain relief**, Clin pharmacol & therap 2008, 83 (4): 559–566
49. Park H. J., Shin H. K., Ryu S. H.: **Genetic polymorphisms in the ABCB1 gene and the effects of fentanyl in Koreans**, Clin pharmacol & terap 2007, 81(4): 539–546
50. Tan E-C., Lim E. P. C., Ocampo C. E., Allen J. C., Sing B-L., Sia A. T.: **Common variants of catechol-O-methyltransferase influence patient-controlled analgesia usage and postoperative pain in patients undergoing total hysterectomy**, The Pharmacogenom J (2015), 1–7

Priloga 1: Lestvica COMFORT-B**LESTVICA COMFORT-B**

	Točke
Budnost, živahnost	
Globoko speč	1
Rahlo speč	2
Dremav, zaspan	3
Popolnoma buden in živahen	4
Hiperaktiven	5
Mirnost/vznemirjenost	
Miren	1
Rahlo zaskrbljen	2
Zaskrbljen	3
Zelo zaskrbljen	4
Paničen	5
Respiratorni odziv (predihavani otroci)	
Brez kašlja in brez spontanega dihanja	1
Spontano dihanje z malo ali nič odziva na predihavanje	2
Občasen kašelj ali upiranje ventilatorju	3
Aktivno dihanje proti ventilatorju ali reden kašelj	4
Neujemanje z ventilatorjem (»tepe« se z ventilatorjem), kašelj ali dušenje	5
Jok (nepredihavani otroci)	
Mirno dihanje, brez joka	1
Ihtenje ali lovljenje sape	2
Stokanje	3
Jok	4
Kričanje	5
Fizično gibanje	
Ni gibanja	1
Občasni, rahli gibi	2
Pogostejši, rahli gibi	3
Energični gibi omejeni na ekstremitete	4
Energični gibi vključujoč trup in glavo	5
Mišični tonus	
Mišice popolnoma sproščene, brez mišičnega tonusa	1
Zmanjšan mišični tonus	2
Normalen mišični tonus	3
Povečan mišični tonus in upogibanje prstov rok in nog	4
Ekstremna mišična rigidnost in upogibanje prstov rok in nog	5
Obrazna tenzija	
Obrazne mišice popolnoma sproščene	1
Normalen tonus obraznih mišic, brez vidne tenzije	2
Vidna tenzija nekaterih obraznih mišic	3
Vidna tenzija vseh obraznih mišic	4
Spačene obrazne mišice in pačenje	5
Celokupno	

Priloga 2: Preglednica PI: Primer baze podatkov za FK-FD za COMFORT-B za bolnika z identifikacijsko številko 4

#ID	EVID	DAT1	TIME	MDV	AMT	RATE	DV	AGE	WT	SCR	ALB	BIL	PROT	SX	GA	PMA	ABCB1	COMT	OPRM1	TINF	DRUG	CLf	V1f	V2f	Qf	CLm	V1m	V2m	Qm
4	1	21.12.2010	14:08	1	30	.	.	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	0	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	1	21.12.2010	14:08	1	0.5	0	.	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	1	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	21.12.2010	15:00	0	.	.	52	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	1	21.12.2010	15:39	1	427.2	20	.	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	1	0	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	1	21.12.2010	15:39	1	96.56	0.7	.	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	1	1	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	21.12.2010	15:39	0	.	.	43	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	21.12.2010	15:44	0	.	.	43	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	21.12.2010	15:55	0	.	.	46	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	21.12.2010	16:00	0	.	.	52	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	21.12.2010	16:42	0	.	.	49	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	21.12.2010	17:00	0	.	.	54	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	22.12.2010	2:00	0	.	.	35	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	22.12.2010	3:45	0	.	.	56	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	22.12.2010	4:00	0	.	.	45	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	22.12.2010	8:00	0	.	.	56	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	22.12.2010	8:50	0	.	.	53	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	22.12.2010	9:00	0	.	.	57	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	1	22.12.2010	13:00	1	238.4	10	.	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	0	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	22.12.2010	17:00	0	.	.	52	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42

#ID	EVID	DAT1	TIME	MDV	AMT	RATE	DV	AGE	WT	SCR	ALB	BIL	PROT	SX	GA	PMA	ABCB1	COMT	OPRM1	TINF	DRUG	CLf	V1f	V2f	Qf	CLm	V1m	V2m	Qm
4	0	22.12.2010	17:10	0	.	.	50	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	22.12.2010	19:00	0	.	.	54	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	23.12.2010	8:00	0	.	.	37	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	23.12.2010	9:00	0	.	.	42	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	23.12.2010	10:00	0	.	.	55	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	1	23.12.2010	12:50	1	503.6	20	.	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	0	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	23.12.2010	17:00	0	.	.	39	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	23.12.2010	17:30	0	.	.	39	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	23.12.2010	19:00	0	.	.	42	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	24.12.2010	9:00	0	.	.	42	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	24.12.2010	10:00	0	.	.	39	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	24.12.2010	11:00	0	.	.	42	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	1	24.12.2010	14:00	1	451.2	10.1	.	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	0	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	24.12.2010	16:00	0	.	.	87	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	24.12.2010	17:00	0	.	.	39	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	24.12.2010	18:00	0	.	.	29	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	25.12.2010	8:00	0	.	.	60	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	25.12.2010	8:30	0	.	.	61	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	25.12.2010	9:00	0	.	.	57	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	25.12.2010	17:00	0	.	.	54	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	25.12.2010	17:10	0	.	.	63	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42

#ID	EVID	DAT1	TIME	MDV	AMT	RATE	DV	AGE	WT	SCR	ALB	BIL	PROT	SX	GA	PMA	ABCB1	COMT	OPRM1	TINF	DRUG	CLf	V1f	V2f	Qf	CLm	V1m	V2m	Qm
4	0	26.12.2010	8:00	0	.	.	73	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	26.12.2010	8:35	0	.	.	54	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	26.12.2010	10:00	0	.	.	48	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	26.12.2010	16:00	0	.	.	60	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	26.12.2010	17:00	0	.	.	61	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42
4	0	26.12.2010	18:00	0	.	.	81	28,9	6,76	19	28	6	44	1	40	69	1	1	2	0	.	6,67	17,6	2,69	15,1	0,991	0,552	1,17	4,42

ID = identifikacijska številka, EVID = identifikacijska številka dogodka (1 = aplikacija bolus injekcije ali sprememba hitrosti infuzije, 0 = meritev farmakodinamske spremenljivke COMFORT- B) DATE = datum dogodka, TIME = čas dogodka, MDV = odsotnost odvisne spremenljivke (1 = plazemska koncentracija učinkovine ni znana, 0 = plazemska koncentracija učinkovine je znana), AMT = odmerek, RATE = hitrost infuzije ($\mu\text{g/h}$), DV = vrednost farmakodinamske spremenljivke COMFORT-B, AGE = starost (tedni), WEIGHT = teža (kg), SCR = serumski kreatinin ($\mu\text{mol/L}$), ALB = serumski albumin (g/L), BIL = bilirubin ($\mu\text{mol/L}$), PROT = proteini (g/L), SPOL = spol (1 = moški, 0 = ženski), GA = gestacijska starost (tedni), PMA = pomenstrualna starost (tedni), ABCB1 = genotip za P-glikoprotein (0 – homozigoti divjega tipa, 1 – heterozigoti, 2 – polimorfni homozigoti), COMT = genotip za encim katehol-O-metiltransferazo (0 – homozigot divjega tipa, 1 – heterozigot, 2 – polimorfni homozigot), OPRM = genotip za μ -opioidni receptor, TINF = označevalec začetka infuzije (0 = ob vseh dogodkih, ob katerih ni začetka infuzije, 1 = ob začetku infuzije, DRUG = zdravilo, na katerega se nanašajo farmakokinetične vrednosti v tabeli (0 = fentanil, 1 = midazolam), CLf = vrednost očistka fentanila, V1f = volumen osrednjega prostora za fentanil, V2f = volumen stranskega prostora za fentanil, Qf = vrednost distribucijskega očistka za fentanil, CLm = vrednost očistka za midazolam, V1m = volumen osrednjega prostora za midazolam, V2m = volumen stranskega prostora za midazolam, Qm = vrednost distribucijskega očistka za midazolam

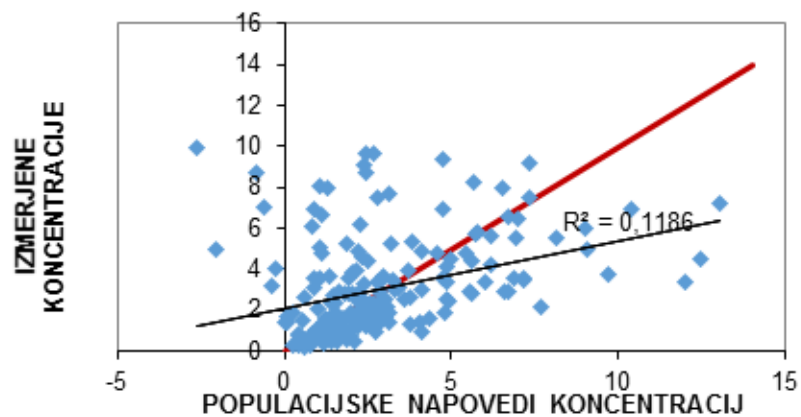
Priloga 3: Preglednica PII: Primer baze podatkov za FK-FD za BIS za bolnika z identifikacijsko številko 7

#ID	EVID	DAT1	TIME	MDV	AMT	RATE	DV	AGE	WT	SCR	ALB	BIL	PROT	SX	GA	PMA	ABCB1	COMT	OPRM 1	TINF	DRUG	CLf	V1f	V2f	Qf	CLm	V1m	V2m	Qm
7	1	9.1.2011	2:05	1	1.5	0	.	16.4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	0	1	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02
7	1	9.1.2011	2:07	1	50	.	.	16.4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	0	0	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02
7	1	9.1.2011	3:30	1	1527.6	45.6	.	16.4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	1	0	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02
7	1	9.1.2011	3:30	1	137.7	0.88	.	16.4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	1	1	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02
7	0	9.1.2011	3:50	0	.	.	8	16,4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	0	.	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02
7	0	9.1.2011	4:35	0	.	.	10	16,4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	0	.	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02
7	0	9.1.2011	15:50	0	.	.	10	16,4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	0	.	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02
7	0	10.1.2011	8:00	0	.	.	8	16,4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	0	.	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02
7	1	10.1.2011	13:00	1	128.8	18.4	.	16.4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	0	0	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02
7	0	10.1.2011	19:00	0	.	.	8	16,4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	0	.	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02
7	1	10.1.2011	20:00	1	1144.7	27.9	.	16.4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	0	0	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02
7	0	11.1.2011	8:00	0	.	.	7	16,4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	0	.	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02
7	0	11.1.2011	18:40	0	.	.	7	16,4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	0	.	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02
7	0	12.1.2011	8:00	0	.	.	6	16,4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	0	.	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02
7	1	12.1.2011	13:00	1	512.2	23.3	.	16.4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	0	0	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02
7	0	12.1.2011	18:00	0	.	.	6	16,4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	0	.	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02
7	0	13.1.2011	8:00	0	.	.	17	16,4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	0	.	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02
7	1	13.1.2011	11:00	1	446	17.8	.	16.4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	0	0	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02
7	0	13.1.2011	19:00	0	.	.	17	16,4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	0	.	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02

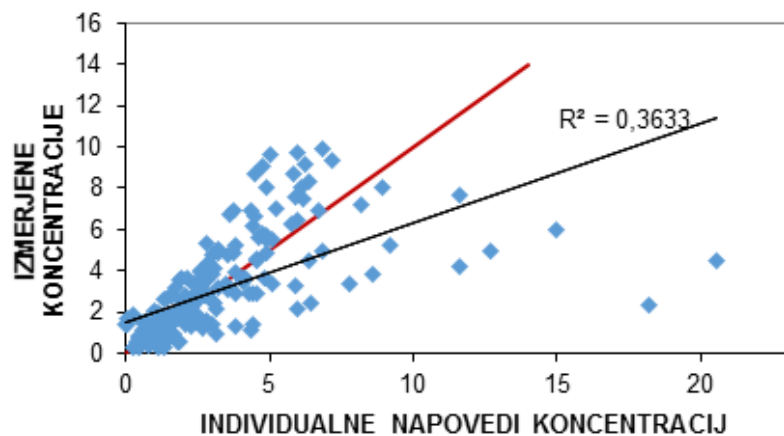
#ID	EVID	DAT1	TIME	MDV	AMT	RATE	DV	AGE	WT	SCR	ALB	BIL	PROT	SX	GA	PMA	ABCB1	COMT	OPRM 1	TINF	DRUG	CLf	V1f	V2f	Qf	CLm	V1m	V2m	Qm
7	0	14.1.2011	8:10	0	.	.	19	16,4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	0	.	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02
7	1	14.1.2011	12:00	1	316.8	13.2	.	16.4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	0	0	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02
7	0	14.1.2011	17:00	0	.	.	19	16,4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	0	.	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02
7	0	15.1.2011	8:00	0	.	.	19	16,4	8	22	37	3	54	0	40	56	0	1	2	0	.	8,31	31,9	4,79	17,1	2,06	0,653	8,07	5,02

ID = identifikacijska številka, EVID = identifikacijska številka dogodka (1 = aplikacija bolus injekcije ali sprememba hitrosti infuzije, 0 = meritev farmakodinamske spremenljivke BIS), DATE = datum dogodka, TIME = čas dogodka, MDV = odsotnost odvisne spremenljivke (1 = plazemska koncentracija učinkovine ni znana, 0 = plazemska koncentracija učinkovine je znana), AMT = odmerek, RATE = hitrost infuzije ($\mu\text{g/h}$), DV = vrednost farmakodinamske spremenljivke BIS, AGE = starost (tedni), WEIGHT = teža (kg), SCR = serumski kreatinin ($\mu\text{mol/L}$), ALB = serumski albumin (g/L), BIL = bilirubin ($\mu\text{mol/L}$), PROT = proteini (g/L), SPOL = spol (1 = moški, 0 = ženski), GA = gestacijska starost (tedni), PMA = pomenstrualna starost (tedni), ABCB1 = genotip za P-glikoprotein (0 – homozigoti divjega tipa, 1 – heterozigoti, 2 – polimorfni homozigoti), COMT = genotip za encim katehol-O-metiltransferazo (0 – homozigot divjega tipa, 1 – heterozigot, 2 – polimorfni homozigot), OPRM = genotip za μ -opioidni receptor, TINF = označevalec začetka infuzije (0 = ob vseh dogodkih, ob katerih ni začetka infuzije, 1 = ob začetku infuzije, DRUG = zdravilo, na katerega se nanašajo farmakokinetične vrednosti v tabeli (0 = fentanil, 1 = midazolam), CLf = vrednost očistka fentanila, V1f = volumen osrednjega prostora za fentanil, V2f = volumen stranskega prostora za fentanil, Qf = vrednost distribucijskega očistka za fentanil, CLm = vrednost očistka za midazolam, V1m = volumen osrednjega prostora za midazolam, V2m = volumen stranskega prostora za midazolam, Qm = vrednost distribucijskega očistka za midazolam

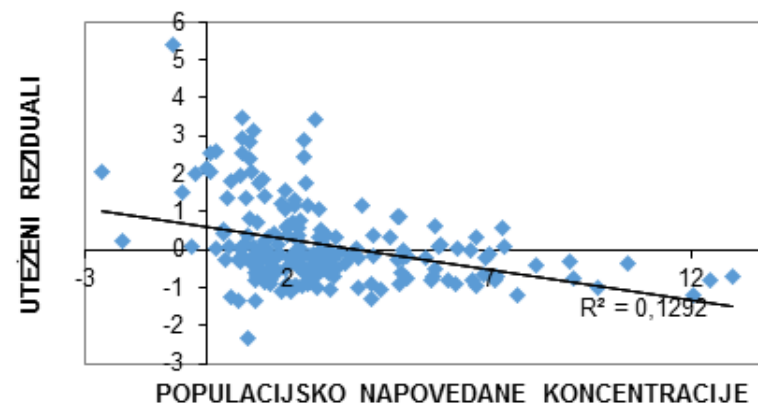
Priloga 4: Diagnostični diagrami za osnovni FK model



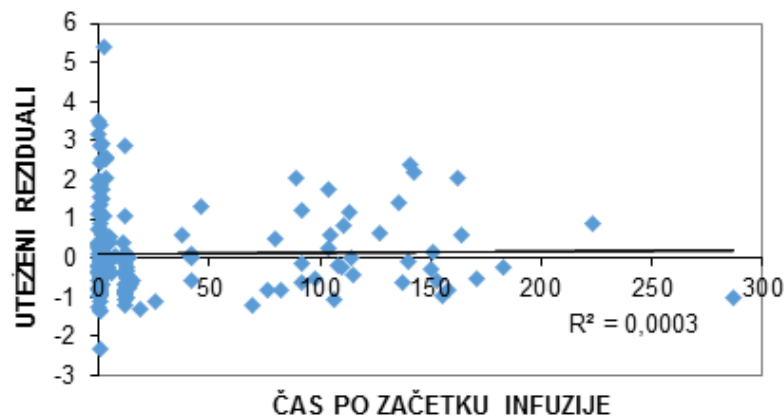
Slika P1: Odvisnost izmerjenih koncentracij (ng/ml) od populacijskih napovedi koncentracij (ng/ml). Rdeča črta predstavlja premico enakosti ($X=Y$), črna črta pa trend podatkov.



Slika P2: Odvisnost izmerjenih koncentracij (ng/ml) od individualnih napovedi koncentracij (ng/ml). Rdeča črta predstavlja premico enakosti ($X=Y$), črna črta pa trend podatkov.

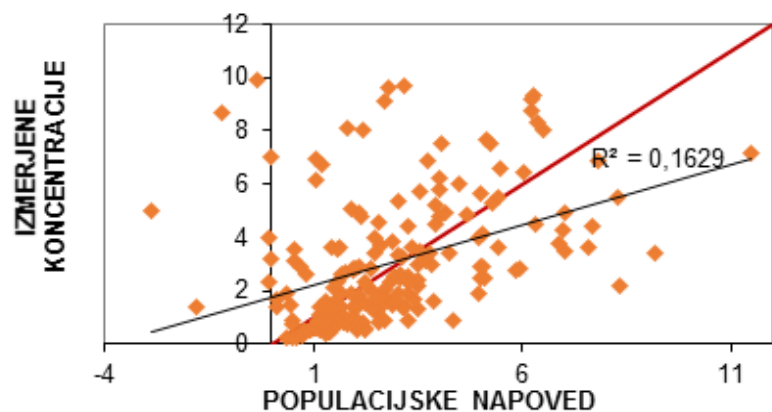


Slika P3: Odvisnost utežnih rezidualov od populacijsko napovedanih koncentracij (ng/ml). Odebeljena črna črta predstavlja trend podatkov.

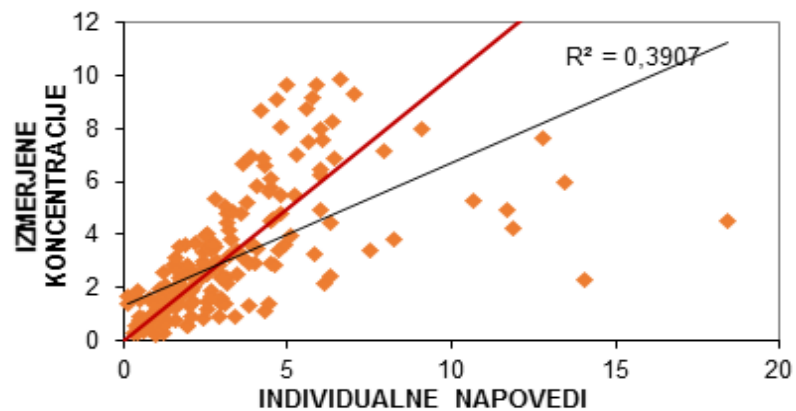


Slika P4: Odvisnost utežnih rezidualov od časa (v urah). Črna črta predstavlja trend podatkov.

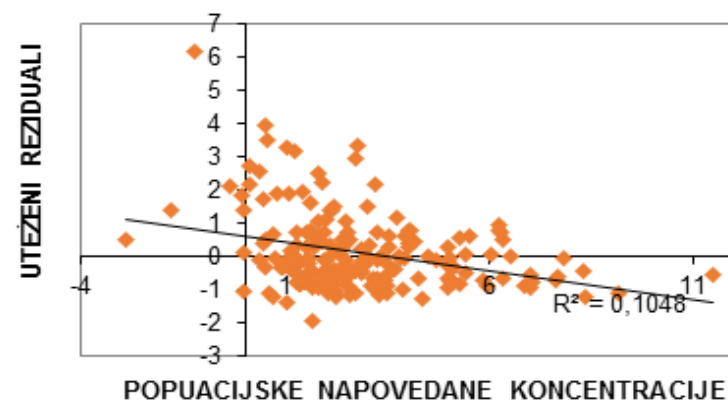
Priloga 5: Diagnostični diagrami za končni FK model fentanila



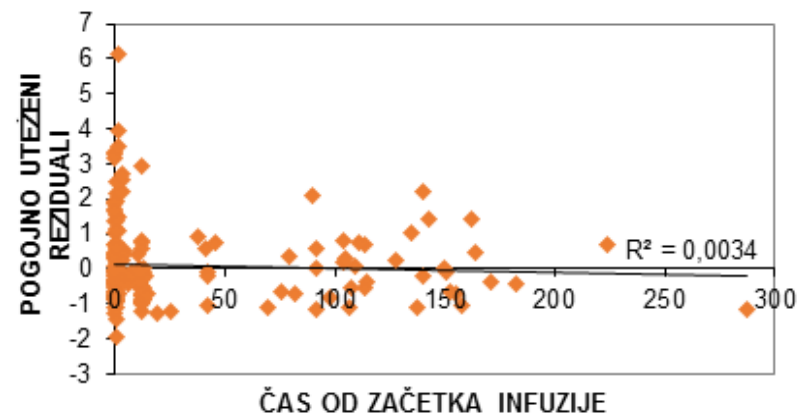
Slika P5: Odvisnost izmerjenih koncentracij fentanila (ng/ml) od populacijskih napovedi (ng/ml) pri končnem modelu. Rdeča črta je premica enakosti ($X=Y$), črna črta pa je trend podatkov.



Slika P6: Odvisnost izmerjenih koncentracij (ng/ml) od individualnih napovedi (ng/ml) pri končnem modelu. Rdeča črta je premica enakosti ($X=Y$), črna črta pa je trend podatkov.



Slika P7: Odvisnost utežnih rezidualov od populacijsko napovedanih koncentracij (ng/ml) pri končnem modelu. Črna črta predstavlja trend podatkov.



Slika P8: Odvisnost pogojno uteženih rezidualov od časa (v urah) po odmerku pri končnem modelu. Črna črta je trend podatkov.