

Populaatiofarmakokinetiikan perusteita anestesia- ja tehohoitolääkäreille

KUVA RAIMO KUITUNEN



Veli-Pekka Ranta
FaT, farmakokinetiikan lehtori
Itä-Suomen yliopisto, Farmasian laitos
veli-pekka.ranta@uef.fi



Pyry Välitä
Proviisori, tutkija, jatko-opiskelija
Itä-Suomen yliopisto, Farmasian laitos
pyry.valitalo@uef.fi

Populaatiofarmakokinetiikan ansiosta yksittäisestä potilaasta voidaan ottaa tavallista vähemmän verinäytteitä, mikä on merkittävä etu varsinkin erityisryhmillä, kuten lapsilla ja vanhuksilla.

Lääkettä käytettäessä on tiedettävä, miten lääkeaine imeytyy, jakautuu ja eliminoituu (farmakokinetiikka, PK) ja miten se synnyttää halutun lääkevasteen ja mahdolliset haittavaikutukset (farmakodynamiikka, PD). Näitä ilmiöitä tutkitaan mittaamalla koehenkilöistä lääkeaineen plasmapitoisuuksia sekä lääkevasteen ja haittavaikutusten ilmenemistä ja voimakkuuksia. Usein tutkimusaineistosta pyritään arvioimaan ilmiöiden nopeutta tai voimakkuutta kuvaavia parametreja ja näiden välisiä yhteyksiä soveltamalla aineisto matemaattiseen malliin, esimerkkinä farmakokineettiset tilamallit.

Populaatiofarmakokinetiikan ja -dynamiikan nimeen kuuluva populaatio-sana antaa vihjeen menetelmän luonteesta: kaikista koehenkilöistä kerätty aineisto sovitetaan samaan matemaattiseen malliin samalla kertaa (1–3). Menetelmä säilyttää tiedon yksittäisestä koehenkilöstä kerätyistä havainnosta ja laskee mallin parametrit kullekin henkilölle. Menetelmän ansiosta yksittäisestä koehenkilöstä voidaan kerätä vähemmän havaintoja kuin yksilöllisiin sovituksiin perustuvassa laskennassa. Tällöin puhutaan yleisesti harvasta (engl. sparse) näytteenotosta ja aineistosta.

Populaatiofarmakokinetiikkaa alettiin kehittää Lewis Sheinerin johdolla 1970-luvun lopulla (4,5). Nykyisin sitä käytetään sekä harvan että tiheän aineiston analysointiin, joskin yksilöllinen farmakokineettinen mallitus on edelleen yleisempää. Harvan aineiston kerääminen on usein järkevä eettisistä, käytännöllisistä ja taloudellisista

syistä, esimerkkeinä lapsilla ja vanhuksilla tehtävät tutkimukset sekä lääkekehityksen loppuvaiheen (faasi 3) suuret tutkimukset. Tiheää aineistoa analysoitaessa menetelmän avulla voidaan rakentaa yksityiskohtaisempi selitysmalli kuin yksilöllisillä sovituksilla. Tavoitteena on myös selittää yksilöiden välisiä eroja farmakokinetiikassa ja -dynamiikassa taustamuuttujien (mm. sukupuoli, ikä, paino, geeniperimä) avulla ja tämän pohjalta tarkentaa yksittäisen potilaan lääkeannosta (6,7). Viime vuosina myös suomalaiset tutkijat ovat alkaneet hyödyntää menetelmän tarjoamia mahdollisuuksia (8–12).

Tässä katsauksessa tarkastellaan aluksi populaatiofarmakokinetiikan perusteita. Sen jälkeen esitellään esimerkkejä siitä, miten menetelmää on hyödynnetty kipulääketutkimuksissa. Lopuksi pohditaan tulevaisuuden näkymiä.

Populaatiofarmakokinetiikan perusteet

Harvan ja tiheän aineiston käyttökelpoisuus

Populaatiofarmakokinetiikka sopii hyvin sekä harvan että tiheän aineiston analysointiin. Yksilöllisiin sovituksiin perustuvassa farmakokineettisessä tutkimuksessa voi olla esimerkiksi 20 koehenkilöä, joilta kultakin otetaan 10 verinäytettä lääkeaineen pitoisuusmäärityksiä varten. Näytteiden kokonaismäärä on tällöin 200. Populaatiofarmakokinetiikka mahdollistaa menetelmänä sen, että sama määrä näytteitä kerättäisiin 40 koehenkilöltä (5 näytettä/henkilö) tai 80 >>



Merja Kokki

LT, kliininen tutkija, erikoislääkäri
Itä-Suomen yliopisto, Kliinisen lääketieteen
laitos ja KYS, Anestesia ja leikkaustoiminta
merja.kokki[a]kuh.fi



Hannu Kokki

Anestesiologian professori, ylilääkäri
Itä-Suomen yliopisto, Kliinisen lääketieteen laitos
ja KYS, Anestesia ja leikkaustoiminta
hannu.kokki[a]kuh.fi

Harvaa aineistoa kerätessä eri henkilöiltä otetaan näytteitä eri aikoina.

koehenkilöltä (2–3 näytettä/henkilö). Harvassa aineistossa näytteet voidaan kerätä myös useista sadoista koehenkilöistä. Harvaa aineistoa kerätessä eri henkilöiltä otetaan näytteitä eri aikoina. Tällöin on huolehdittava siitä, että näytteitä kerätään riittävästi lääkeaineen plasmapitoisuuskäyrän kaikista vaiheista, esimerkiksi suun kautta otetun lääkeaineen imeytymisvaiheesta, huippupitoisuuden ajankohdan lähetyviltä ja eliminaatiovaiheesta. Harvan aineiston käyttö siis edellyttää alustavia oletuksia ja/tai tietoja lääkkeen farmakokinetiikasta, jotta näytteenotto voidaan optimoida. Populaatiofarmakokinetiikassa voidaan analysoida samalla kertaa myös aineistoa useista kliinisistä tutkimuksista, vaikka näissä olisi tutkittu erilaisia potilasjoukkoja ja käytetty erilaisia lääkeannoksia, antotapoja ja näytteenoton tiheyksiä. Menetelmä on siis joustava.

Keskeisin rajoitus populaatiofarmakokinetiikan käytössä on matemaattisten mallien monimutkaisuus. Jos mallien sovitusta ei tehdä huolella, kokeesta saatavien tulosten hyödynnettävyys voi olla heikkoa tai pahimmassa tapauksessa tulokset voivat johtaa väärin johtopäätöksiin. Perinteisissä farmakokineettisissä laskuissa tarvittava matemaattikka on yksinkertaista ja laskujen luotettavuus on usein helppo arvioida. Populaatiofarmakokinetiikan mallinnuksen arviointi vaatii perehtyneisyyttä perustana käytettävään matematiikkaan.

Menetelmän tilastotieteellistä taustaa

Populaatiofarmakokinetiikka perustuu tilastotieteelliseen menetelmään, epälineaariseen sekamalliin (nonlinear mixed effects modeling). Lääketieteellisen ja farmaseuttisen koulutuksen saaneet tutkijat voivat oppia käyttämään menetelmää esimerkiksi osana jatko-opintoja. Menetelmän vaativuudesta johtuen yhteistyö alan asiantuntijoiden kanssa helpottaa tutkimuksen etenemistä. Oma ryhmämme on tehnyt tiivistä yhteistyötä Uppsalan yliopiston farmakometriikan professorien Andrew Hookerin ja Mats Karlssonin kanssa. Euroopassa toimii myös muita arvostettuja ryhmiä, joihin suomalaiset tutkijat ovat hakemassa kontakteja. Populaatiofarmakokinetistä tutkimusta tehdään Kuopion lisäksi ainakin Helsingin yliopiston kliinisen farmakologian laitoksella ja Turun yliopiston anesthesiologian ja tehohoidon klinikassa.

Integroitu tulosten käsittely

Perinteisessä tulostenkäsittelyssä lasketaan aluksi farmakokineettisten ja -dynaamisten parametrien arvot kullekin yksilölle. Sen jälkeen parametreille lasketaan keskiarvo ja mediaani sekä vaihtelua kuvaavia suureita kuten keskihajonta. Lopuksi

tutkitaan, onko parametrien ja taustamuuttujien (esim. sukupuoli, ikä, paino) välillä korrelaatiota. Populaatiofarmakokinetiikassa nämä tehtävät on integroitu samaan matemaattiseen malliin.

Farmakokineettiset ja farmakodynaamiset yhtälöt

Populaatiofarmakokinetiikka perustuu tilamallien käyttöön (compartmental model). Esimerkiksi 2- ja 3-tilamalleja käytetään yleisesti. Tilamalliton (noncompartmental) analyysi ei onnistu. Nopeuskäyrien sijasta mallinnuksessa suositetaan lääkeaineen eliminaationopeutta kuvaavan puhdistuman, jakautumisnopeutta kuvaavan tilojen välisen puhdistuman (intercompartmental clearance) ja kunkin tilan näennäisen jakautumistilavuuden arvioimista, sillä yksilöiden väliset erot näissä parametreissa on mielekästä selittää painon ja muiden taustamuuttujien avulla.

Joskus tavoitteena on mallintaa samanlaisesti sekä farmakokinetiikkaa että farmakodynaamiikkaa (PK/PD-malli). Lääkevästeen voimakkuutta kuvataan usein joko tavallisella tai sigmoidaalilla maksimivasteen (E_{max}) mallilla. Jos lääkeaineen farmakologinen vaikutus syntyy viiveellä plasmapitoisuuksiin nähden, voidaan käyttää kuvitteellista vaikutustilaa (biofaasia), jonne lääkeaine kulkeutuu viivästetysti. Farmakodynaamisissa malleissa pitää huomioida myös lumevaikutus, joka on haaste mallintamisessa.

Yksilöiden välisten erojen selittäminen taustamuuttujien avulla

Populaatiofarmakokinetiikassa tavoitteena on paitsi parametrien tyypillisten arvojen ja hajontojen laskeminen, myös yksilöiden välisten erojen selittäminen taustamuuttujien avulla. Taustamuuttujat voivat olla jatkuvia (esim. ikä, paino) tai luokiteltuja (esim. sukupuoli, tupakointi, geenimuunnoksen olemassaolo).

Mallituksessa käytettävä tiedosto sisältää mitattujen pitoisuuksien ja vasteiden lisäksi myös kaikki käytettävissä olevat taustamuuttujat. Esimerkiksi puhdistuman ja taustamuuttujien välistä korrelaatiota voidaan etsiä käyttämällä automaattisia laskentamenetelmiä (esim. vaiheittainen taustamuuttujamallitus, stepwise covariate modelling, SCM) ja tarkastelemalla kuvia puhdistuman suhteesta kuhunkin taustamuuttujaan.

Tavoitteena on esittää farmakokineettisten parametrien ja taustamuuttujien välinen yhteys matemaattisena yhtälönä. Esimerkiksi jos lääkeaine erittyy virtsaan pääosin muuttumattomana, on todennäköistä löytää matemaattinen yhteys lääkeaineen puhdistuman ja munuaisten toimintaa

Malli rakennetaan yleensä vaiheittain.

kuvaavan kreatiniini-puhdistuman välille. Lapsilla puhdistuman kypsymistä kuvaavissa yhtälöissä käytetään tyypillisesti painoa ja ikää. Parhaassa tapauksessa pystytään laatimaan annossuositukset erilaisille potilaille. Esimerkkinä mainittakoon neltymysiinin annoksen laskeminen alle 2-viikkoiselle lapselle tämän syntymänjälkeisen iän (postnatal age), raskausajan iän (gestational age) ja painon perusteella (6). Toinen esimerkki on kahden SNP-polymorfian tunnistaminen merkittäviksi nevirapiinin puhdistuman ennustajiksi (13).

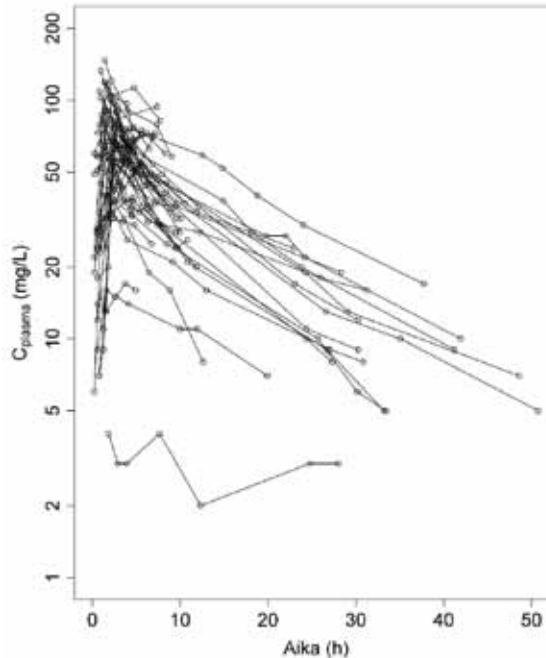
Mallitustyö käytännössä

Populaatiofarmakokineettisessä mallituksessa suosituin tietokoneohjelmisto on Sheinerin ja Bealin alun perin kehittänyt NONMEM (5), josta on julkaistu säännöllisesti uusia versioita. Populaatiofarmakokinetiikkaa varten on kehitetty myös Monolix ja Phoenix NLME-ohjelmistot. Lisäksi voidaan käyttää tilastotieteellisiä ohjelmistoja kuten SAS (nlmixed-proseduuri), S-Plus (nlme-kirjasto) ja R (nlme- ja saemix-kirjastot). Monet näistä ovat verrattain halpoja akateemisessa tutkimuskäytössä, ja R-ohjelmisto on ilmainen kaikille käyttäjille.

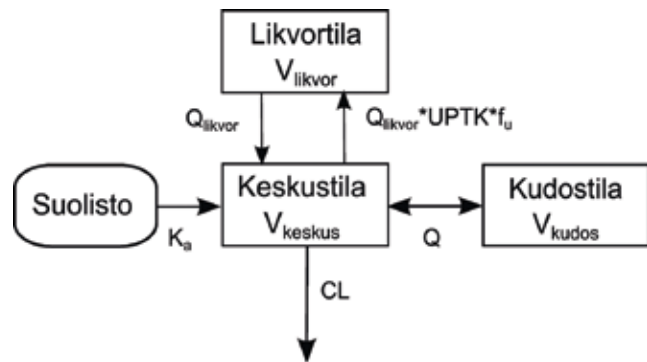
Malli rakennetaan yleensä vaiheittain. Esimerkiksi farmakokineettisen aineiston mallituksessa keskitytään aluksi tilamallin optimointiin tutkimalla eri tilamallien sopivuutta aineistoon. Myöhemmissä vaiheissa pääosaan nousevat farmakokineettisten parametrien matemaattiset yhteydet taustamuuttujiin.

Erilaisten mallien sopivuutta arvioidaan samankaltaisella periaatteella kuin yksilöllisiä tilamalleja verrattaessa, mutta tarkastelussa on samalla kertaa koko aineisto. Kun malliin lisätään uusi parametri, vaaditaan yleensä tietyn merkitsevyyssasteen parannusta (esim. $P < 0,01$) mallin hyvydessä, jotta tämä parametri jätettäisiin malliin. Lisäksi uuden parametrin lukuarvo on pystyttävä arvioimaan luotettavasti ja mallin tulee ennustaa samankaltaisia tuloksia kuin alkuperäinen aineisto. Mallin pitää olla myös fysiologisesti järkevä.

Mallitusprojektin aikana tehdään yleensä useita kymmeniä tai satoja sovituksia. Tarve johtuu siitä, että erilaisia rakennemalleja (esim. tilamalli), taustamuuttujamalleja ja jäännösvirhemalleja kokeillaan yksitellen ja erilaisina yhdistelminä parhaan kokonaismallin löytämiseksi. Yksi sovitus kestää aineiston suuruudesta ja mallin monimutkaisuudesta riippuen sekunneista muutama vuorokautteen, joskus vieläkin kauemmin. Yksityiskohtaisen PK/PD-mallin kehitystä voidaan tarvittaessa nopeuttaa rakentamalla ensin PK-malli ja lisäämällä tähän vasta myöhemmin >>



Kuva 1. Naprokseenin plasmapitoisuudet 53 lapsessa (puoli-logaritmiasteikko). Lapsille annettiin suun kautta naprokseenin suspensiota (10 mg/kg). Samasta lapsesta mitatut pitoisuudet on yhdistetty viivalla.



Kuva 2. Farmakokineettinen malli suun kautta otetulle naprokseenille. Lääkeaineen siirtyminen plasmasta (keskustilasta) aivo-selkäydinnesteeseen (likvortilaan) on määritelty siten, että vain vapaa lääkeaine pystyy kulkeutumaan aivo-selkäydinnesteeseen. Lyhenteet: V = näennäinen jakautumistilavuus, K_a = imeytymisen nopeusvakio, CL = puhdistuma, Q = puhdistuma tilojen väliselle kulkeutumiselle, f_u = vapaan eli proteiineihin sitoutumattoman lääkeaineen osuus plasmassa, UPTK = aivo-selkäydinnestepitoisuuden ja plasman vapaan pitoisuuden suhde vakaassa tilassa (uptake factor). Aivo-selkäydinnestetilavuus (V_{likvor}) määriteltiin kirjallisuuden perusteella, muut parametrit estimoitiin.

PD-malli, jolloin kaikkia mallin parametreja ei tarvitse estimoida samalla kertaa.

Viimeisessä vaiheessa arvioidaan lopullisen mallin ennustuskykyä. Useimmiten mallin avulla simuloidaan suuri määrä lääkeaineen plasmapitoisuuksia tai muita havaintoja, ja näitä simuloituja havaintoja verrataan mitattuihin havaintoihin tilastotieteellisiä menetelmiä käyttäen. Mallitusprojekti kestää tavallisesti muutamasta viikosta muutamaan kuukauteen.

Eettiset näkökohdat

Populaatiofarmakokinetiikan hyödyntäminen on eettisesti perusteltua toimintaa, koska menetelmän avulla voidaan välttää koehenkilöiden tarpeetonta altistamista tutkimuslääkkeille ja näytteiden otto voidaan optimoida. Joissakin tapauksissa menetelmällä voidaan saada uutta tietoa jo julkaistuista tuloksista (10). Menetelmä sopii erinomaisesti myös useampien PK/PD-tutkimusten tulosten yhteenvetämiseen. Samoin tutkittaessa haavoittuvia ryhmiä (esimerkkeinä sikiöt, keskoset, lapset, raskaana olevat ja imettävät äidit, ja harvinaisia sairauksia sairastavat) menetelmän avulla lääkealtistus ja näytteiden otto voidaan suunnitella ja optimoida niin, että mahdollisimman pienellä koehenkilöiden ja näytteiden määrällä saadaan mahdollisimman luotettava vastaus kysymyksenasetteluun. Koehenkilöiden kannalta on epäeettistä altistaa heitä tarpeettomasti tutkimusvalmisteelle ja hyödyttömille näytteenotolle. Epäeettistä on myös se, että tehdään tutkimus, jossa ei ole edellytyksiä saada vastausta tutkimuksen työhypoteesiin.

Populaatiofarmakokinetiikka kipuriläketutkimuksissa

Naprokseenin farmakokinetiikka lapsilla

Tutkimme äskettäin naprokseenin farmakokinetiikkaa 3 kuukauden – 12 vuoden ikäisissä lapsissa (12). Naprokseenin farmakokinetiikkaa ei ollut aikaisemmin selvitetty alle 5-vuotiailla lapsilla. Toisena tavoitteena oli tutkia naprokseenin kulkeutumista aivo-selkäydinnesteeseen, mikä on tärkeä tieto arvioitaessa naprokseenin mahdollisia farmakologisia vaikutuksia keskushermostossa.

Tutkimukseen osallistui 53 lasta, jotka tulivat sairaalaan spinaalipuudutuksessa tehtävään leikkaukseen. Ennen leikkausta heille annettiin kertannos naprokseenin suspensiota suun kautta (10 mg/kg). Kultakin lapselta otettiin 2–6 verinäytettä ja lisäksi yksi näyte aivo-selkäydinnesteestä lannepiston yhteydessä. Naprokseenin pitoisuus

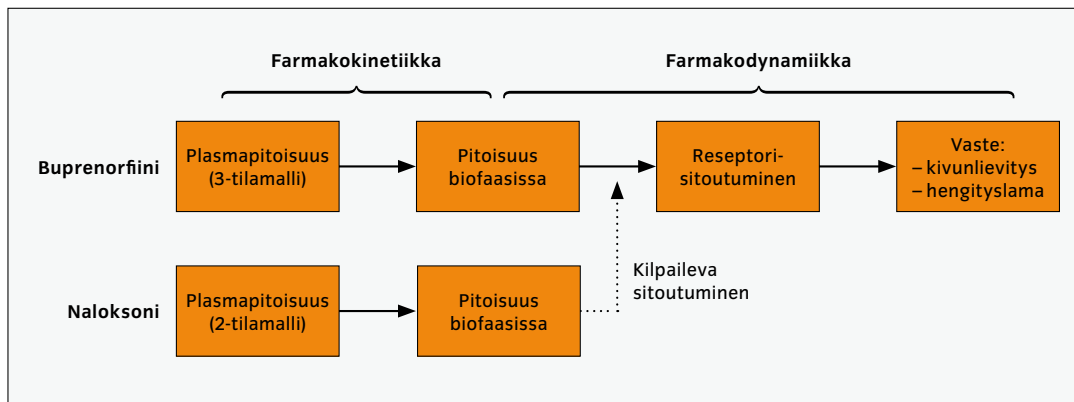
määritettiin yhteensä 270 plasmanäytteestä (kuva 1) ja 52 aivo-selkäydinnestenäytteestä. Proteiineihin sitoutumattoman eli vapaan naprokseenin plasmapitoisuus määritettiin 52 näytteestä (1 näyte/lapsi).

Aineisto sovitettiin NONMEM-ohjelmaa käyttäen. Naprokseenin plasmapitoisuuksia kuvasi parhaiten 2-tilamalli (keskus- ja kudostila kuvassa 2). Lisäksi aivo-selkäydinneste esitettiin omana tilanaan (likvortila kuvassa 2). Yhdellä potilaalla esiintyi tuntemattomasta syystä huomattavasti odotettua alhaisempia naprokseenipitoisuuksia. Lopullinen malli arvioitiin sekä tämä potilas sisällyttäen että tämä potilas poislukien, ja potilaalla ei todettu olevan merkittävää vaikutusta parametrieriarvoihin. Laskennassa arvioitiin tyypillinen arvo kahdeksalle farmakokineettiselle parametrille ja näistä neljälle myös yksilöiden välisiä eroja kuvaava keskihajonta. Tarkastelussa puhdistuman ja jakautumistilavuuden havaittiin korreloivan painoon. Yksittäisten lasten parametrit laskettiin vasta näiden populaatioparametrien estimoinnin jälkeen, mikä on tavallinen tapa populaatiofarmakokinetiikassa. Jäännösvirheen havaittiin olevan suurempi aivo-selkäydinnesteessä kuin plasmassa. Yksi sovitukset kesti tavallisesti 20 min ja sovituksia tehtiin yhteensä yli 200.

Naprokseenin tyypillinen puhdistuma ja näennäinen jakautumistilavuus kasvoivat suorassa suhteessa lapsen painoon. Puhdistuma sovitettiin myös allometristä yhtälöä käyttäen (painon eksponenttina on arvon 1 sijasta 0,75), mutta tämä ei kuvannut aineistoa niin hyvin kuin lineaarinen yhtälö. Painokiloa kohti lasketut puhdistuman ja jakautumistilavuuden arvot olivat hyvin lähellä aikaisemmin julkaistuja iäkkäämpien lasten ja aikuisten arvoja.

Naprokseeni sitoutui vahvasti plasman proteiineihin: vapaan lääkeaineen osuus plasmassa oli noin 0,1%. Naprokseenin pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä oli keskimäärin neljä kertaa suurempi kuin lähes samalla hetkellä mitattu vapaan naprokseenin pitoisuus plasmassa. Tämä ero voi johtua naprokseenin sitoutumisesta aivo-selkäydinnesteen proteiineihin, vaikka näiden proteiinien pitoisuus on tyypillisesti vain 0,5% plasman proteiinipitoisuudesta. Toinen mahdollinen selitys on naprokseenin aktiivinen kuljetus veri-aivo-selkäydinnesteeseen läpi.

Tutkimuksen perusteella yli 3 kuukauden ikäisille lapsille naprokseeni voidaan antaa painon mukaan laskettuina annoksina. Populaatiofarmakokinetiikan ansiosta yksittäisestä lapsesta otettujen verinäytteiden lukumäärä pysyi pienenä (2–6). Lisäksi menetelmän avulla pystyttiin



Kuva 3. Matemaattinen malli buprenorfiinin ja naloksonin farmakokinetiikalle ja -dynamiikalle.

mallintamaan naprokseenin kulkeutumista aivo-selkäydinnesteeseen, vaikka kultakin lapselta otettiin vain yksi aivo-selkäydinnesteinäyte.

Opioidien farmakokinetiikka ja -dynamiikka
Leidenissa toimiva Dahanin ja Danhofin tutkimusryhmä on kehittänyt populaatiofarmakokinetiikkaan perustuvia PK/PD-malleja buprenorfinille, fentanyylille, morfiinille ja sen aktiiviselle metaboliitille morfiini-6-glukuronidille, ja naloksonille (14–17). Malleja on rakennettu sekä ihmisille että rotille. Useimmat opioidien farmakologiset vaikutukset syntyvät viiveellä plasmapitoisuuksiin nähden. Ryhmä on kokeillut useita erilaisia matemaattisia keinoja tämän viiveen mallintamiseen.

Parhaassa buprenorfiini-mallissa lääkeaine siirtyy ensin plasmasta kuvitteelliseen vaikutustilaan (biofaasi), jossa se sitoutuu kuvitteellisiin μ -opioidireseptoreihin ja synnyttää farmakologisen vasteen (kuvan 3 yläosa). Buprenorfiinin kulkeutuminen biofaasiin kuvastaa sen jakautumista aivoihin. Tutkimusryhmä mallinsi eri tutkimuksissa buprenorfiinin antinosiseptiivista vaikutusta ja sen aiheuttamaa hengityslamaa (14,15).

Myöhemmin buprenorfiinimalliin lisättiin naloksoni (kuvan 3 alaosa) (16). Tällöin pystyttiin mallintamaan buprenorfiinin aiheuttaman hengityslaman kumoamista naloksonilla. Tässä mallissa biofaasiin kulkeutunut naloksoni kilpailee buprenorfiinin kanssa μ -opioidireseptoreihin sitoutumisesta.

Buprenorfiini-naloksoni-tutkimukseen osallistui 44 tervettä koehenkilöä (16). Buprenorfiini (0,2 tai 0,4 mg/70 kg) annettiin laskimoon siten, että puolet annoksesta annettiin boluksena ja loput tasaisena infuusiona 60 min aikana. Naloksonista

(0–7 mg/70 kg) puolet annettiin boluksena 30 min kohdalla ja loput infuusiona seuraavan 30 min aikana. Koehenkilöiltä otettiin runsaasti verinäytteitä ja heidän hengityksensä minuuttitilavuutta mitattiin tiheästi. Populaatiofarmakokinetiikan avulla pystyttiin rakentamaan yksityiskohtaisempi malli kuin mikä olisi todennäköisesti ollut mahdollista yksilöllisten sovitusten perusteella.

Työryhmä hyödynsi lopullista matemaattista malliaan etsiessään parasta naloksonin antotapaa buprenorfiinin aiheuttaman hengityslaman kumoamiseksi (16). He syöttivät malliin naloksonia bolusannoksina ja eripituisina infuusioina, ja tarkastelivat mallin ennustamaa hengityksen minuuttitilavuutta. Näissä simulaatioissa parhaaksi osoittautui pitkäkestoinen naloksoni-infuusio, mikä on myös kliinisesti uskottava tulos.

Työryhmä tiivistä buprenorfiinia koskevat tuloksensa seuraavasti (17):

1. Antinosiseptiivisellä vaikutuksella ei ole maksimiarvoa eli ”kattovaikutusta” kliinisesti relevanteilla laskimonsisäisillä annoksilla (0,05–0,6 mg/kg);
2. Antinosiseptiivisen vaikutuksen alkamista (onset) ja loppumista (offset) hidastavat biofaasiin kulkeutuminen, hidas reseptoriin sitoutuminen ja hidas reseptorista irtoaminen;
3. Hengitystä lamaavalla vaikutuksella on maksimiarvo (kattovaikutus) suurilla pitoisuuksilla;
4. Hengitystä lamaava vaikutus voidaan kumota naloksonilla, joka kannattaa antaa pitkäkestoisena infuusiona (2–4 mg/h) johtuen naloksonin nopeasta eliminaatiosta ja buprenorfiinin hitaasta irtoamisesta reseptoreista.

>>

Optimaalisessa koesuunnittelussa hyödynnetään aikaisemman tutkimuksen pohjalta rakennettua populaatiofarmakokineettistä mallia.

Itse olemme hyödyntäneet populaatiofarmakokinetiikkaa tutkiessamme oksikodonin eri annosmuotojen farmakokinetiikkaa iäkkäillä kystoskopiapotilailla (18). Tutkimuksessamme havaittiin, että oksikodonin per os hyötöosuus on valmistees- ta riippumatta noin 60% iäkkäillä potilailla.

Tulevaisuuden näkymät

Mallien kehitys

Tutkimusryhmät kehittävät jatkuvasti entistä yksityiskohtaisempia ja kattavampia malleja, ja tämä suuntaus tulee jatkumaan. Kipulääketutkimuksessa on tarve sellaisille PK/PD-malleille, joilla voidaan mallintaa samanaikaisesti kivunlievitystä ja haittavaikutuksia, ja joissa otetaan huomioon sairauksien vaikutus akuutin ja kroonisen kivun syntymiseen (17). Kipulääkemalleihin voidaan lisätä tulehduksen välittäjäaineita ja muita sopivia biomarkkereita. Esimerkki löytyy äsken julkaistusta, yksilöllisiä sovituksia hyödyntävästä eläinkokeesta (19). Keskushermostossa vaikuttavia lääkkeitä tutkittaessa haasteena on saada aivoselkäydinnestepitoisuuksien lisäksi tarkempaa tietoa niiden kulkeutumisesta aivoihin. Eläinkokeissa on mallinnettu mikrodialyysin avulla saatuja oksikodonin pitoisuuksia aivoissa (20), mutta kliinisissä tutkimuksissa tämän menetelmän, aivojen mikrodialyysin, käyttömahdollisuudet ovat vähäisemmät. Mahdollisesti uudet kuvantamismenetelmät, esim. positroniemissiotomografia, tuottavat tulevaisuudessa mallinnukseen sopivaa aineistoa lääkeaineiden pitoisuuksista aivojen eri osissa (21).

Tutkimusten suunnittelu

Optimaalisessa koesuunnittelussa (optimal design) hyödynnetään aikaisemman tutkimuksen pohjalta rakennettua populaatiofarmakometristä mallia (22,23). Optimaalisen koesuunnittelun soveltaminen populaatiofarmakokinetiikkaan tuli mahdolliseksi vasta vuonna 1997, joten kyseessä on nuori tutkimusalue (24). Optimaalisessa koesuunnittelussa tavoitteena voi olla esimerkiksi yksittäiseltä koehenkilöltä otettavien näytteiden lukumäärän ja ajankohtien optimointi siten, että näytteet antavat mahdollisimman arvokasta tietoa kliinisen tutkimusongelman ratkaisemiseen ja uuden aineiston perusteella rakennettavan mallin kehittämiseen. Optimoinnin alussa yleensä määritellään resurssit ja rajoitteet kuten näytteiden kokonaismäärä ja eri-ikäisiltä lapsilta otettavien näytteiden suurin mahdollinen määrä. Tarkoituksena on saada tutkimuksesta mahdollisimman paljon tietoa määriteltujen rajoitteiden puitteissa. Optimaalista

koesuunnittelua tulee käyttää tulevaisuudessa entistä enemmän; eettisten perusteiden lisäksi siitä on odotettavissa konkreettista hyötyä myös pienempien tutkimuskustannuksien muodossa.

Menetelmien ja merkitsemistapojen standardisointi

Populaatiofarmakokinetiikan suosio on lisääntymässä. Menetelmän käyttöä hidastaa kuitenkin yhteisten standardien puuttuminen. Tämän takia aikaa menee hukkaan analyysien valmistelussa ja toteutuksessa, ja tulosten tulkitsemisessa. Samoihin ongelmiin keksitään toistuvasti samantyyppiset ratkaisut. Muiden tutkimusryhmien tulosten käyttäminen esimerkiksi omista simulaatioista voi olla hankalaa, koska kaikkia mallin erityispiirteitä ei välttämättä ole raportoitu yksityiskohtaisesti.

Standardeja tarvitaan muun muassa mallin merkitsemiselle, datatiedostojen luomiselle, mallin hyvyyden kuvaamiselle, erilaisille mallinrakennusprosesseille ja tulosten raportoimiselle. On arveltu, että monet farmakokinetiikan prosessit tulevat jatkossa ns. teollistumaan, eli toistuvat prosessit automatisoidaan mahdollisimman pitkälle (25). Näin analyysijä pystytään tekemään nopeammin ja soveltamaan laajemmin. Tätä varten on perustettu Drug Disease Model Resources-konsortio, jonka tavoitteena on mallituksen vaiheiden yhtenäistäminen ja mallien jakaminen yhteisestä datapankista.

Koulutuksen haasteet

Suomessa on herännyt kiinnostus populaatiofarmakokinetiikan hyödyntämiseen (8–12, 23). Menetelmä ei kuitenkaan ole vielä rutiinikäytössä, joten koulutukselle on suuri tarve. Menetelmää käyttävien tutkijoiden kannattaa välittää tietoa menetelmän eduista, tarjota kiinnostuneille apua ja edistää kansainvälisiä yhteyksiä. Menetelmän perusteet olisi hyvä opettaa kaikille kliinisille tutkijoille. Varsinaiseen populaatiofarmakokinetiikan mallitustyöhön tarvitaan kuitenkin alaan erikoistuneita osajia. Jatkokoulutusta on myös tehostettava. Aiheesta on valmistunut jo ensimmäinen väitöskirja (Samuel Fanta, kliinisen farmakologian laitos, HY) (26). Yksilöllisten lääkeasteiden ennustamisessa farmakogenetiikka on jatkuvasti laajeneva, mielenkiintoinen tutkimusalue ja -menetelmä, joka yhdistettynä populaatiofarmakokinetiikkaan ja -dynamiikkaan avaa aivan uudenlaisia mahdollisuuksia suomalaisille tutkijoille olla mukana lääketutkimuksen kansainvälisessä eturintamassa. Nuoresta sukupolvesta onkin löydettävä innokkaita lääkäreitä, kliinisiä farmakologeja, proviisoreja ja tilastotieteilijöitä

perehtymään populaatiofarmakokinetiikkaan. Alue sopii hyvin esimerkiksi väitöskirjatyön aiheeksi, ja post doc-tutkimusyhteistyötä, mielellään korkeatasoisissa ulkomaisissa tutkimusryhmissä, tarvitaan. Suomeen pitäisi perustaa ainakin yhteen tiedekuntaan populaatiofarmakokinetiikkaan erikoistunut tutkimusryhmä (ja mahdollisesti myös professuuri), joka koordinoisi suomalaista alan osaamista sekä tarjoaisi palveluja kaikille suomalaisille tutkijoille. Hyvä yhteistyö eri tiedekuntien välillä hyödyttää kaikkia osapuolia. ■

Viitteet

1. Sheiner LB, Ludden TM. Population pharmacokinetics/dynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1992; 32: 185–209.
2. De Cock RFW, Piana C, Krekels EHJ, ym. The role of population PK-PD modelling in paediatric clinical research. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67 (Suppl 1): 5–16.
3. Matero H. Populaatiofarmakokineettinen mallintaminen NONMEM-ohjelman avulla. Pro gradu, Kuopion yliopisto, 2008. (pdf-versio saatavissa kirjoittajilta)
4. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977; 5: 445–79.
5. Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetics parameters. I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Biopharm* 1980; 8: 553–71.
6. Fattinger K, Vozeh S, Olafsson A, ym. Netilmicin in the neonate: population pharmacokinetic analysis and dosing recommendations. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 55–65.
7. Knibbe CAJ, Danhof M. Individualized dosing regimens in children based on population PKPD modelling: are we ready for it? *Int J Pharm* 2011; 415: 9–14.
8. Fanta S, Jönsson S, Backman JT, ym. Developmental pharmacokinetics of ciclosporin—a population pharmacokinetic study in paediatric renal transplant candidates. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 772–84.
9. Iirola T, Ihmsen H, Laitio R, ym. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term sedation in intensive care patients. *Br J Anaesth* 2012; 108: 460–8.
10. El-Tahtawy A, Kokki H, Reidenberg BE. Population pharmacokinetics of oxycodone in children 6 months to 7 years old. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 433–42.
11. Kumpulainen E, Väilitalo P, Kokki M, ym. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of flurbiprofen in children. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 557–66.
12. Väilitalo P, Kumpulainen E, Manner M, ym. Plasma and Cerebrospinal Fluid Pharmacokinetics of Naproxen in Children. *J Clin Pharmacol* 2011; Nov 8 [Epub ahead of print].
13. Lehr T, Yuan J, Hall D, ym. Integration of absorption, distribution, metabolism, and elimination genotyping data into a population pharmacokinetic analysis of nevirapine. *Pharmacogenet. Genomics*. 2011; 21: 721–30.
14. Yassen A, Olofsen E, Romberg R, ym. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the antinociceptive effect of buprenorphine in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2006; 104: 1232–42.
15. Yassen A, Olofsen E, Romberg R, ym. Mechanism-based PK/PD modeling of the respiratory depressant effect of buprenorphine and fentanyl in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 50–8.
16. Yassen A, Olofsen E, van Dorp E, ym. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the reversal of buprenorphine-induced respiratory depression by naloxone: a study in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 965–80.
17. Martini C, Olofsen E, Yassen A, ym. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in acute and chronic pain: an overview of the recent literature. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2011; 4: 719–28.
18. Kokki M, Väilitalo P, Rasanen I, ym. Absorption of different oral dosage forms of oxycodone in elderly: a cross-over clinical trial in patients undergoing cystoscopy. *Eur J Clin Pharmacol* 2012 (hyväksytty julkaistavaksi).
19. Pelligand L, King JN, Toutain PL, ym. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of robenacoxib in a feline tissue cage model of inflammation. *J Vet Pharmacol Ther* 2012; 35: 19–32.
20. Boström E, Simonsson USH, Hammarlund-Udenaes M. In Vivo Blood-Brain Barrier Transport of Oxycodone in the Rat: Indications for Active Influx and Implications for Pharmacokinetics/Pharmacodynamics. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 1624–31.
21. Syvänen S, Hammarlund-Udenaes M. Using PET studies of P-gp function to elucidate mechanisms underlying the disposition of drugs. *Curr Top Med Chem* 2010; 10: 1799–809.
22. Aarons L, Ogungbenro K. Optimal Design of Pharmacokinetic Studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010; 106: 250–5.
23. Hennig S, Nyberg J, Fanta S, ym. Application of the Optimal Design Approach to Improve a Pretransplant Drug Dose Finding Design for Ciclosporin. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 347–60.
24. Mentré F, Mallet A, Baccar D. Optimal design in random-effects regression models. *Biometrika* 1997; 84: 429–42.
25. Romero K, Corrigan B, Tornøe CW, ym. Pharmacometrics as a Discipline Is Entering the “Industrialization” Phase: Standards, Automation, Knowledge Sharing, and Training Are Critical for Future Success. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 95–195.
26. Fanta S. Cyclosporine population pharmacokinetics in pediatric renal transplant recipients. Väitöskirja, Helsingin yliopisto, 2009.

Menetelmän käyttöä hidastaa yhteisten standardien puuttuminen.