



К возможности расчёта оптимальных доз в комбинированных лекарственных средствах (рабочая гипотеза)

© Цорин И. Б., Крыжановский С. А.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Цель исследования теоретическое обоснование (рабочая гипотеза) возможного подхода к расчёту доз в комбинированном лекарственном средстве, содержащем 2 действующие фармацевтические субстанции. Предложена математическая модель, являющаяся уравнением множественной регрессии от двух переменных, которое представляет собой квадратный полином. Предложенная модель позволяет с помощью дальнейшего дифференцирования уравнения регрессии в частных производных рассчитать оптимальные дозы фармацевтических субстанций в комбинированном лекарственном средстве. Представлены два примера расчёта доз.

Ключевые слова: комбинированное лекарственное средство; множественный регрессионный анализ; квадратный полином; частные производные

Для цитирования:

Цорин И. Б., Крыжановский С. А. К возможности расчёта оптимальных доз в комбинированных лекарственных средствах (рабочая гипотеза). *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2024;(1):23–26 <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-1-23-26>. EDN: RIPRNC

Поступила: 12.02.2024. **В доработанном виде:** 25.02.2024. **Принята к печати:** 25.02.2024. **Опубликована:** 31.03.2024.

The possibility of calculating optimal doses in combined medicinal product (Working hypothesis)

© Iosif B. Tsorin, Sergey A. Kryzhanovskii

FSBSI "Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies", Moscow, Russian Federation

Abstract

The purpose of the study is a theoretical justification (working hypothesis) of a possible approach to calculating doses in a combined medicinal product containing 2 pharmaceutical substances. A mathematical model is proposed, which is a multiple regression equation from two variables, which is a square polynomial. The proposed model makes it possible to calculate the optimal doses of pharmaceutical substances in a combined drug by further differentiating the regression equation in partial derivatives. Two examples of dose calculation are presented.

Keywords: combined medicinal product; multiple regression analysis; quadratic polynomial; partial derivatives

For citations:

Tsorin IB, Kryzhanovskii SA. The possibility of calculating optimal doses in combined medicinal product (Working hypothesis). *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2024;(1):23–26. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-1-23-26>. EDN: RIPRNC

Received: 12.02.2024. **Revision received:** 25.02.2024. **Accepted:** 12.03.2024. **Published:** 31.03.2024.

Введение / Introduction

На современном этапе комбинированные лекарственные средства (фиксированные комбинации), содержащие в своём составе две или более активные фармацевтические субстанции, в случае отсутствия эффекта от монотерапии, достаточно широко используются при лечении пациентов, страдающих самыми разнообразными хроническими заболеваниями [1]. Более того, интерес к этой группе препаратов постоянно растёт [1], поскольку использование фиксированных комбинаций лекарственных средств (ФЛС) имеет ряд существенных преимуществ перед полипрагмазией:

- улучшено соблюдение режима приёма ФЛС за счёт снижения бремени приёма пациентами различных таблеток;
- снижение риска применения нерациональной комбинации ЛС;
- простота титрования дозы ФЛС;
- выбор оптимального и безопасного режима дозирования ФЛС;
- большая безопасность и лучшая переносимость ФЛС (при сопоставимой эффективности) за счёт применения более низких доз одного или нескольких компонентов входящих в ФЛС;

— возможность осуществлять терапию ФЛС одновременно существующих (сопутствующих) заболеваний с различным патогенезом;

— относительно невысокая цена ФЛС по сравнению со стоимостью каждого отдельного её компонента;

— повышение комплаенса (приверженности) к лечению [2–8].

Однако подбор доз действующих фармацевтических субстанций, входящих в ФЛС, представляет определённые трудности. В большинстве случаев к этой проблеме подходят чисто эмпирически, исходя из усреднённых доз монокомпонентных средств, входящих в состав комбинации, или используют 1/2 от эффективной дозы (классический пример тиазидный диуретик гидрохлоротиазид (гипотиазид), который в большинстве гипотензивных ФЛС используют в дозе 12,5 мг, что составляет 1/2 от эффективной). В лучшем случае на уровне доклиники испытывают экспериментально 3–4 соотношения доз и выбирают из них лучшее. Вместе с тем, используя математическое моделирование, с помощью многофакторного регрессионного анализа, исходя из результатов экспериментальных исследований, можно рассчитать наиболее оптимальные дозы фармацевтических субстанций [9].

Целью данной статьи является теоретическое обоснование (рабочая гипотеза) возможного подхода к расчёту доз в комбинированном лекарственном средстве, содержащем 2 действующие фармацевтические субстанции, поскольку увеличение количества действующих соединений усложняет расчёты, однако принципиально подход остаётся тем же самым.

Результаты / Results

Одной из возможных математических моделей для анализа комбинированного действия двух фармацевтических субстанций является уравнение множественной регрессии от двух переменных, представляющее собой квадратный полином общего вида:

$$Z(d_1, d_2) = b_0 + b_1 d_1 + b_2 d_2 + b_{11} d_1^2 + b_{22} d_2^2 + b_{12} d_1 d_2, \quad (1)$$

где d_1, d_2 дозы фармацевтических субстанций, $b_0, b_1, b_2, b_{11}, b_{22}, b_{12}$ коэффициенты множественной регрессии.

После дифференцирования приведённого выше уравнения 1 в частных производных первого порядка получаются две линейных функции от двух переменных. Приравнивание частных производных к нулю даёт систему линейных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{\partial Z}{\partial d_1} = b_1 + 2b_{11}d_1 + b_{12}d_2 = 0 \end{cases} \quad (2)$$

$$\begin{cases} \frac{\partial Z}{\partial d_2} = b_2 + 2b_{22}d_2 + b_{12}d_1 = 0 \end{cases} \quad (3)$$

Корни этой системы являются координатами экстремума, который у квадратного полинома только один. Эти координаты и являются наиболее эффективными дозами.

Решение системы уравнений выглядит следующим образом:

Из уравнения 3 получаем $d_2 = (-b_1 - 2b_{11}d_1)/b_{12}$, тогда из уравнения 4 получаем

$$b_2 + 2b_{22}(-b_1 - 2b_{11}d_1)/b_{12} + b_{12}d_1 = 0$$

$$b_2 b_{12} - 2b_{22}b_1 - 4b_{11}b_{22}d_1 + b_{12}^2 d_1 = 0$$

$$(b_{12}^2 - 4b_{11}b_{22})d_1 = 2b_{22}b_1 - b_2 b_{12}$$

$$d_1 = \frac{2b_{22}b_1 - b_2 b_{12}}{b_{12}^2 - 4b_{11}b_{22}}.$$

Приведём гипотетические примеры такого рода экспериментов.

Пример 1. Анализируется влияние комбинации 2 фармацевтических субстанций на артериальное давление. Изучается 3 дозы каждой субстанции, каждое сочетание в трёх повторностях (табл. 1).

Таблица 1

Пример 1. Комбинации двух фармацевтических субстанций в различных дозах, понижающих артериальное давление

Table 1

Example 1. Combinations of 2 pharmaceutical substances in different doses that lower blood pressure

Случаи Cases	d_1	d_2	Изменение АД Change in BP
1	0,0	0,0	0,0
2	0,0	5,0	-10,0
3	0,0	10,0	-10,0
4	0,0	0,0	0,0
5	0,0	5,0	-8,0
6	0,0	10,0	-9,0
7	0,0	0,0	0,0
8	0,0	5,0	-7,0
9	0,0	10,0	-8,5
10	12,5	0,0	-15,0
11	12,5	5,0	-25,0
12	12,5	10,0	-30,0
13	12,5	0,0	-17,0
14	12,5	5,0	-22,0
15	12,5	10,0	-28,0
16	12,5	0,0	-14,0
17	12,5	5,0	-26,0
18	12,5	10,0	-32,0
19	25,0	0,0	-20,0
20	25,0	5,0	-25,0
21	25,0	10,0	-25,0
22	25,0	0,0	-22,0
23	25,0	5,0	-26,0
24	25,0	10,0	-25,0
25	25,0	0,0	-21,0
26	25,0	5,0	-24,0
27	25,0	10,0	-28,0

Примечания: d_1, d_2 — дозы в мг/кг; изменения АД в мм рт.ст.
Notes: d_1, d_2 , doses in mg/kg; changes in blood pressure in mmHg.

Множественный регрессионный анализ, проведённый в ППП “Statistica-10”, показал, что приведённые данные хорошо аппроксимируются полиномом 2-й степени:

$$BP = 0,78 - 2,14d_1 - 2,09d_2 + 0,05d_1^2 + 0,09d_2^2 + 0,017d_1d_2. \quad (4)$$

Коэффициент множественной корреляции $R = 0,977, p < 0,001$ (рис. 1).

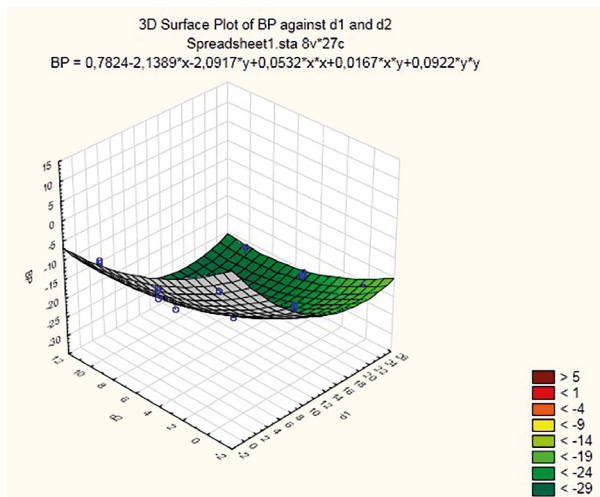


Рис. 1. График функции, полученной с помощью множественного регрессионного анализа данных примера 1. По осям абсцисс — дозы фармацевтических субстанций (мг/кг), по оси ординат — изменение АД в мм рт.ст.
Fig. 1. Graph of the function obtained using multiple regression analysis of the data in Example 1. Along the axes of the abscissa of the dose of pharmaceutical substances (mg / kg), along the ordinate axis, the change in blood pressure in mmHg.

Дифференцирование уравнения 5 в частных производных и приравнивание полученных математических выражений к 0 приводит к следующей системе линейных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{\partial BP}{\partial d_1} = -2,14 + 0,1d_1 + 0,017d_2 = 0 \\ \frac{\partial BP}{\partial d_2} = -2,09 + 0,18d_2 + 0,017d_1 = 0 \end{cases}$$

Решив данную систему, как описано выше, получаем оптимальные дозы: $d_1 = 19,7$ мг/кг и $d_2 = 9,8$ мг/кг.

Пример 2. Анализируется влияние 2 фармацевтических субстанций на фракцию выброса левого желудочка сердца. Изучается 5 доз каждой субстанции, каждое сочетание в одной повторности (табл. 2).

Множественный регрессионный анализ, проведённый в ППП “Statistica-10”, показал, что приведённые данные хорошо аппроксимируются полиномом 2-й степени:

$$EF = -0,94 + 1,05d_1 + 1,47d_2 - 0,009d_1^2 - 0,03d_2^2 - 0,008d_1d_2. \quad (5)$$

Коэффициент множественной корреляции $R = 0,978, p < 0,001$ (рис. 2).

Таблица 2

Пример 2. Комбинации двух фармацевтических субстанций в различных дозах, повышающих фракцию выброса левого желудочка сердца

Table 2

Example 2. Combinations of 2 pharmaceutical substances in different doses that increase the ejection fraction of the left ventricle of the heart

Случаи Cases	d_1	d_2	EF
1	0,0	0,0	0,0
2	0,0	5,0	5,0
3	0,0	10,0	10,0
4	0,0	15,0	15,0
5	0,0	30,0	15,0
6	12,5	0,0	10,0
7	12,5	5,0	17,0
8	12,5	10,0	25,0
9	12,5	15,0	25,0
10	12,5	30,0	25,0
11	25,0	0,0	15,0
12	25,0	5,0	25,0
13	25,0	10,0	30,0
14	25,0	15,0	30,0
15	25,0	30,0	30,0
16	35,0	0,0	25,0
17	35,0	5,0	32,0
18	35,0	10,0	35,0
19	35,0	15,0	35,0
20	35,0	30,0	35,0
21	50,0	0,0	30,0
22	50,0	5,0	35,0
23	50,0	10,0	35,0
24	50,0	15,0	35,0
25	50,0	30,0	35,0

Примечания: d_1, d_2 дозы в мг/кг; изменения FE в %.
Notes: d_1, d_2 doses in mg/kg; FE changes in %.

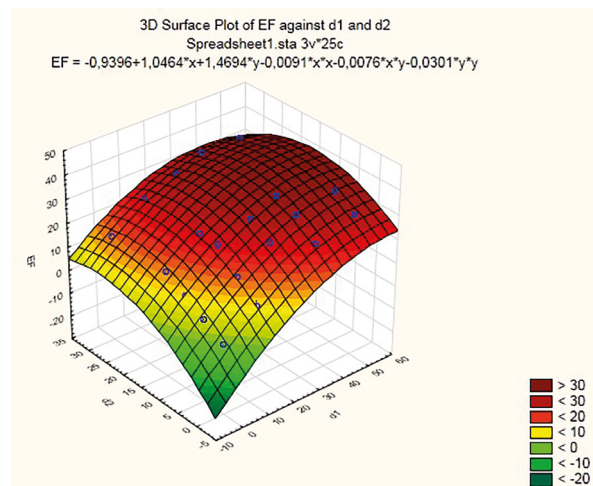


Рис. 2. График функции, полученной с помощью множественного регрессионного анализа данных примера 2. По осям абсцисс — дозы фармацевтических субстанций (мг/кг), по оси ординат — изменение фракции выброса левого желудочка сердца (%)

Fig. 2. Graph of the function obtained using multiple regression analysis of the data in Example 2. Along the axes of the abscissa of the dose of pharmaceutical substances (mg/kg), along the ordinate axis, the ejection fraction of the left ventricle of the heart (%) changes

Дифференцирование уравнения 6 в частных производных и приравнивание полученных математических выражений к 0 приводит к следующей системе линейных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{\partial EF}{\partial d_1} = 1,05 - 0,018d_1 - 0,008d_2 = 0, \\ \frac{\partial EF}{\partial d_2} = 1,47 - 0,06d_2 - 0,008d_1 = 0. \end{cases}$$

Решив данную систему, как описано выше, получаем оптимальные дозы: $d_1 = 50,4$ мг/кг и $d_2 = 17,8$ мг/кг.

Приведённые выше гипотетические примеры являются некоторым упрощением, сделанным с целью облегчения расчётов. В реальных исследованиях следует анализировать не менее 5 комбинаций различных доз в 5–6 повторностях. При проведении исследований следует всегда определять коэффициент множественной корреляции регрессионного уравнения.

Заключение / Conclusion

Таким образом, с помощью множественного регрессионного анализа можно рассчитать оптимальные дозы для комбинированных лекарственных средств.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Цорин Иосиф Борисович

Автор, ответственный за переписку

д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: tsorin_ib@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>
РИНЦ SPIN-код: 4015-3025

Iosif B. Tsorin

Corresponding author

PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: tsorin_ib@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>
RSCI SPIN code: 4015-3025

Крыжановский Сергей Александрович

д. м. н., зав. лабораторией фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>
РИНЦ SPIN-код: 6596-4865

Sergey A. Kryzhanovskii

PhD, Dr. Sci. (Biology), Head of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>
RSCI SPIN code: 6596-4865

Список литературы / References

1. Добровольский АВ. Подходы к клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе с учетом требований действующего законодательства. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(1):14-27. [Dobrovolskiy AV. Approaches to clinical development of combination medicines in the Russian Federation and the Eurasian Economic Union in view of the requirements of the current legislation. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(1):14-27. (In Russ.).] doi: 10.30895/1991-2919-2019-9-1-14-27.
2. Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, et al. Current Situation of Medication Adherence in Hypertension. *Front Pharmacol*. 2017 Mar 1;8:100. doi: 10.3389/fphar.2017.00100.
3. Wirtz VJ, Kaplan WA, Kwan GF, Laing RO. Access to Medications for Cardiovascular Diseases in Low- and Middle-Income Countries. *Circulation*. 2016 May 24;133(21):2076-85. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.008722.
4. Sylvester KW, Cheng JW, Mehra MR. Esomeprazole and aspirin fixed combination for the prevention of cardiovascular events. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:245-54. doi: 10.2147/VHRM.S44265.

5. Roberts DN, Miner PB. Safety aspects and rational use of a naproxen + esomeprazole combination in the treatment of rheumatoid disease. *Drug Healthc Patient Saf*. 2011;3:1-8. doi: 10.2147/DHPS.S7329.
6. Devabhaktuni M, Bangalore S. Fixed combination of amlodipine and atorvastatin in cardiovascular risk management: patient perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(1):377-87. doi: 10.2147/vhrm.s3339.
7. McDonagh M, Peterson K, Thakurta Sg, Dana T. Drug class review: fixed dose combination drug products for the treatment of type 2 diabetes and hyperlipidemia: final report [internet]. Portland (OR): Oregon Health & Scienc University; 2007 Oct. PMID: 20496342
8. Steinberg H, Anderson MS, Musliner T, et al. Management of dyslipidemia and hyperglycemia with a fixed-dose combination of sitagliptin and simvastatin. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:273-82. doi: 10.2147/VHRM.S44330.
9. Рафалес-Ламарка Э.Э., Николаев В.Г. Некоторые методы планирования и математического анализа биологических экспериментов. Киев: Наукова думка; 1971. 117 с. [Rafales-Lamarka EE, Nikolaev VG. Some methods of planning and mathematical analysis of biological experiments. Kiev: Scientific Thought, 1971. (In Russ.).]