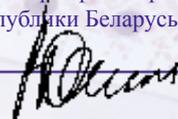


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Министр здравоохранения
Республики Беларусь

В.А. Остапенко



5 января 2002 г.
Регистрационный № 115-0801

**Расчет параметров двухкамерной фармакокинетической модели
с абсорбцией при проведении биоэквивалентных исследований**
(инструкция по применению)

Учреждение-разработчик: Витебский государственный медицинский университет

Авторы: канд. мед. наук, доц. Г.Г. Воронов, Д.А. Рождественский

[Перейти к оглавлению](#)

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Показания к применению метода	5
Перечень необходимого оборудования.....	5
Описание технологии использования метода.....	6
I этап. Определение средних значений концентрации лекарственных средств в биологических объектах.....	6
II этап. Разделение данных на группы экспонент	7
III этап. Расчет модельных констант двухкамерного фармакокинетического уравнения с абсорбцией	8
IV этап. Уточнение модельных констант и минимизация расхождений между экспериментальными и теоретическими данными	13
Возможность повторного применения программы расчета фармакокинетических параметров	20
ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ОШИБКИ	20
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.....	20

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время при изучении динамики изменения концентрации большинства лекарственных средств в организме живого объекта (лабораторного животного, добровольца-испытуемого, пациента) используют кинетические уравнения 1-го порядка. При этом весь организм представлен в виде открытой системы, состоящей из одной камеры (одночастевая модель) или двух связанных друг с другом камер (двухчастевая модель). Кинетические уравнения 1-го порядка являются экспоненциальными уравнениями вида $C(t) = \sum f(\exp, t)$, где число экспонент определяется числом камер в избранной экспериментатором модели (Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А., 1980). Введение в модель фазы абсорбции сопровождается привнесением дополнительной экспоненты.

При проведении фармакокинетических или биоэквивалентных испытаний исследователь сталкивается с проблемой описания в аналитической форме данных о концентрации лекарственного средства в биологических жидкостях (образцах) в различные моменты времени, то есть с проблемой интерполирования данных — определения аналитической формы фармакокинетической модели по таблице значений ее функции.

До 80-х гг. XX в. основным способом являлось графическое интерполирование в полулогарифмических координатах. Метод достаточно подробно описан в ряде работ (Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А., 1980; Соловьев В.Н., Фишман В.М., Фирсов А.А., 1973). Однако метод позволял достаточно точно формализовать данные только в рамках 1- или 2-экспоненциальных уравнений, что соответствовало одночастевой (при любом пути введения лекарственного средства) или двухчастевой модели при условии внутрисосудистого введения препарата. Существенными недостатками предложенного метода являлись относительно высокая вероятность ошибки 1-го рода ($\alpha > 10\%$), особенно при определении модельных показателей абсорбции и распределения, а также неспособность формализовать достаточно точно данные в рамках 3-экспоненциальных уравнений (двухчастевая модель с абсорбцией).

В 90-х гг. XX в. развитие информационных технологий и вычислительной техники позволило разработать ряд удобных пользовательских программ для персональных компьютеров (PC), которые предназначались для интерполирования фармакокинетических данных (TopFit, NONLIN, АСПИД). Безусловным достоинством программ явилась более высокая точность ($\alpha = 5\text{--}10\%$). В то же время применение таких программ ограничивают несколько факторов: высокая стоимость (1500–2000 долларов США); ориентированность подавляющего большинства программ на популяционные исследования (для получения результата с указанной выше точностью группа испытуемых должна превышать 24 объекта); необходимость 10–12-кратного замера концентраций лекарственного средства. Таким образом, применение таких программ при выполнении биоэквивалентных исследований или изучении фармакокинетики лекарственных средств либо не всегда возможно, либо сопровождается увеличением издержек времени, финансов и человеческих ресурсов на проведение самого исследования (Холодов Л.Е., Яковлев В.П., 1987).

В работе Н.Н. Каркищенко, В.В. Хоронько и соавт. (2001) приводится методика интерполирования фармакокинетических данных средствами программного пакета MS Office Excel с применением метода наименьших квадратов и последовательного логарифмирования (по Лакину В.Н., 1980). Данный подход позволяет с высокой точностью интерпретировать фармакокинетические данные в рамках 1- и 2-экспоненциальных уравнений и отличается простотой и экономичностью (поскольку пакет Excel входит в стандартную поставку программного обеспечения любого современного PC). В случае 3-экспоненциального уравнения (двухкомпонентная модель с абсорбцией) нелинейность модели выходит за пределы предложенной авторами стандартной процедуры, поэтому они предлагают дополнять ее в таком случае моделью Wagner — Nelson (1974), которая учитывает возрастающую степень нелинейности. Однако, на наш взгляд, такой подход хотя и не приводит к проигрышу в точности полученного результата, вызывает возрастание временных затрат на проведение анализа, делает модельные построения более громоздкими.

Предложенный нами метод интерполирования фармакокинетических параметров в рамках 3-экспоненциального уравнения (двухкомпонентная модель с абсорбцией) основан на использовании метода наименьших квадратов и последовательного логарифмирования (Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В. и соавт., 2001) с учетом поправки на нелинейность модели в частных производных (Румшицкий Л.З., 1971) и обработкой результатов программой Excel из стандартного пакета поставки MS Office.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

Метод может применяться для оценки параметров фармакокинетики лекарственных средств при проведении экспериментальных исследований, а также для расчета внемоделных показателей биодоступности при выполнении биоэквивалентных исследований лекарственных средств на здоровых добровольцах.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ

I этап. Определение средних значений концентрации лекарственных средств в биологических объектах:

- данные о концентрации лекарственного средства в биологических образцах, полученных от каждого добровольца;
- PC с процессором класса не ниже Pentium-1, объемом оперативной памяти (ОЗУ) не менее 16 Мб и стандартным пакетом программ MS Office.

II этап. Разделение данных на 3 группы экспонент:

- данные, полученные на предыдущем этапе;
- PC с процессором класса не ниже Pentium-1, объемом ОЗУ не менее 16 Мб.

III этап. Расчет модельных констант двухчастевого фармакокинетического уравнения с абсорбцией:

- данные, полученные на предыдущем этапе;
- PC с процессором класса не ниже Pentium-1, объемом ОЗУ не менее 16 Мб.

IV этап. Уточнение модельных констант и минимизация расхождений между экспериментальными и теоретическими данными:

- данные, полученные на предыдущем этапе;
- PC с процессором класса не ниже Pentium-1, объемом ОЗУ не менее 16 Мб.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

I этап. Определение средних значений концентрации лекарственных средств в биологических объектах

Полученные от аналитиков данные о концентрации лекарственного средства в биологических образцах от каждого из испытуемых добровольцев (пациентов) следует организовать в виде таблицы Excel как это показано на рис. 1. Полужирным шрифтом над таблицей вписываются индексы столбцов, а слева от таблицы — номера строк, которые автоматически присваиваются каждому листу программы Excel. При ссылке на ячейки в данной инструкции их адрес будет приводиться полужирным шрифтом в виде сочетания «индекс-номер», например **A4**, **C3** и т.п.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
	Таблица 1													
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														

Рис. 1. Стандартная таблица для организации первичных данных о концентрации лекарственного средства

В строку 1 (**B1**, **C1**, **D1**, ...) следует ввести коды добровольцев (пациентов), а в столбец **A** (**A2**, **A3**, **A4**, ...) — точки забора биологических образцов. Для точек забора следует выбирать ряд моментов времени, образующих арифметическую прогрессию. Как правило, используют моменты: $\frac{1}{2}t_m$, t_m , $2t_m$ ($\frac{1}{2}t_{1/2}$), $t_{1/2}$, $2t_{1/2}$, $4t_{1/2}$. После этого следует заполнить все ячейки полученной таблицы аналитическими данными о концентрации лекарственного средства в биологическом образце. В нашем примере таблица **A1–M8** рассчитана на 12 добровольцев с 7 заборами биологического материала.

После этого в столбец N вводят формулы для расчета средних значений концентрации лекарственного средства в каждой точке. В ячейку N2 вводят «=СРЗНАЧ(В2;С2;D2;E2;F2;G2;H2;I2;J2;K2;L2;M2)», после этого копируют содержимое ячейки N2 в буфер обмена и заполняют ячейки N3–N8 содержимым буфера (при этом программа автоматически изменяет адреса ячеек в формуле приводя ее в соответствие со строкой в которую производится вставка).

II этап. Разделение данных на группы экспонент

Для разделения данных на группы экспонент следует построить линейную диаграмму, используя «мастер диаграмм», по аналитическим данным в полулогарифмических координатах, где метками оси X являются значения приведенные в столбце A, а метками оси Y — значения из столбцов B–M (рис. 2).



Рис. 2. Графическое представление данных о динамике лекарственного средства в биологическом объекте в полулогарифмических координатах

На полученном графике точками разделения данных являются «максимум» (максимальная зарегистрированная концентрация (как правило, она приходится на момент t_m)) и «инцизура» (точка перегиба нисходящей части графика (как правило, она регистрируется в момент времени $t_{1/2}$)). Экспоненту абсорбции описывают все точки, попадающие в интервал «ноль-максимум» (k_{abs} -фаза); экспоненту распределения — все точки интервала «максимум-инцизура» (α -фаза); экспоненту элиминации — все точки расположенные после инцизуры (β -фаза).

III этап. Расчет модельных констант двухкамерного фармакокинетического уравнения с абсорбцией

Принцип расчета модельных констант основан на допущении, что на каждой из фаз α , β и k_{abs} основной вклад в динамику концентрации лекарственного средства вносит только одна экспонента, таким образом, 3-экспоненциальное уравнение $C(t) = A_1 e^{-\alpha t} + A_2 e^{-\beta t} - A_3 e^{-k_{abs} t}$ может быть представлено в виде независимой совокупности моноэкспоненциальных уравнений:

$$C = A_1 e^{-\alpha t} + \varepsilon \quad \text{для } \alpha\text{-фазы}$$

$$C = A_2 e^{-\beta t} + \varepsilon \quad \text{для } \beta\text{-фазы}$$

$$C = -A_3 e^{-k_{abs} t} + \varepsilon \quad \text{для } k_{abs}\text{-фазы,}$$

где ε — нелинейный член, незначимо отличающийся от нуля, а C — условная величина концентрации, которая наблюдается на каждом из отрезков кривой. При этом в случае абсорбции данная величина условно рассчитывается со знаком «минус», так как фармакокинетическое уравнение призвано описать элиминацию, а не абсорбцию лекарственного средства.

Полученная совокупность уравнений может быть линеаризована путем логарифмической трансформации:

$$C = A_1 e^{-\alpha t} \Rightarrow \text{Ln}C = \text{Ln}A_1 - \alpha t$$

$$C = A_2 e^{-\beta t} \Rightarrow \text{Ln}C = \text{Ln}A_2 - \beta t$$

$$C = -A_3 e^{-k_{abs} t} \Rightarrow \text{Ln}C = -\text{Ln}A_3 - k_{abs} t$$

После этого неизвестные коэффициенты для каждого из уравнений могут быть определены методом наименьших квадратов.

Составление таблиц для расчета коэффициентов фармакокинетического уравнения

Работу ведут с 3 таблицами 12×17 , 2×10 и 2×6 (см. рис. 3). Шапку первичной корректировочной таблицы (табл. 2) образуют строки **10** и **11**, а также столбец **A**. В строку **10** вводим кодовые имена ячеек согласно прилагаемой таблице:

Адрес ячейки	Кодовое имя
B10	x
D10	y
E10	x^2
F10	yx
H10	y_1
I10	y_1x
K10	y_2
L10	y_2x

Значения этих ячеек будут использоваться для расчета промежуточных корректировочных значений табл. 3.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
	Таблица 2											
10	x		y	x^2	yx		y_1	y_1x		y_2	y_2x	
11	t	C	LnC	t^2		$A_2e^{-\beta t}$	$\ln((C - A_2e^{-\beta t}))$					
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												
19												
20												
21												
22												
23												
24												
25												
26												

Таблица 3

28	1	
29	2	
30	3	
31	4	
32	5	
33	6	
34	7	
35	8	
36	9	
37	10	

Таблица 4

β	
A_2	
a	
A_1	
k_{abs}	
A_3	

Рис. 3. Корректировочные таблицы для определения параметров фармакокинетического уравнения методом последовательного логарифмирования

В строку 11 вводим кодовые формулы расчета первичных значений в соответствии с прилагаемой ниже таблицей:

Адрес ячейки	Кодовая формула	Адрес ячейки	Кодовая формула
B11	t	H11	$\text{Ln}(C - A_2 e^{-\beta t})$
C11	C	I11	$t \times \text{Ln}(C - A_2 e^{-\beta t})$
D11	$\text{Ln}C$	J11	$A_1 e^{-\alpha t}$
E11	t^2	K11	$\text{Ln}((C - A_2 e^{-\beta t} - A_1 e^{-\alpha t}) / (A_1 + A_2))$
F11	$t \times \text{Ln}C$	L11	$t \times \text{Ln}((C - A_2 e^{-\beta t} - A_1 e^{-\alpha t}) / (A_1 + A_2))$
G11	$A_2 e^{-\beta t}$		

Строки 12–15 служат для введения числового массива при расчете коэффициентов β -фазы. Строки 17–20 служат для введения массива данных при расчете α -фазы, строки 22–25 используют при расчете коэффициентов k_{abs} -фазы. Строки 16, 21 и 26 используются для расчета сумм вариантов.

Промежуточная корректировочная табл. 3 (см. рис. 3) содержит набор из 10 ячеек, где располагаются формулы для расчета коэффициентов при каждой из экспонент фармакокинетического уравнения. Итоговая табл. 4 (см. рис. 3) содержит 6 ячеек, где выводятся найденные значения коэффициентов фармакокинетического уравнения.

Заполнение таблиц для расчета коэффициентов фармакокинетического уравнения

Расчет показателей β -фазы. Ячейки **B12–B14** используются для ввода значений моментов времени $t_{1/2}$, $2t_{1/2}$ и $4t_{1/2}$ из табл. 1. Ячейки **C12–C14** — для ввода соответствующих этим моментам времени концентраций лекарственного средства в биологических образцах, которые также извлекают из табл. 1. Для дальнейших расчетов проводим заполнение столбцов **D**, **E** и **F**. Для этого в ячейки **D12–F12** вводим следующие формулы:

$$D12 \quad \ll=LN(C3)\gg$$

$$E12 \quad \ll=B3 \times B3\gg$$

$$F12 \quad \ll=D3 \times B3\gg$$

После этого, скопировав содержимое ячеек в буфер обмена, заполняем ячейки **D13–F13** и **D14–F14** из буфера (при этом адреса формул автоматически будут приведены в соответствие с новыми строками). В строку **16** вводится формула автосуммирования содержимого ячеек каждого столбца. Для этого в ячейке **B16** вводим $\ll=СУММ(B12; B13; B14)\gg$, после чего содержимое ячейки следует копировать в буфер и заполнить им ячейки **D16**, **E16**, **F16**.

Далее необходимо провести заполнение табл. 3. В ячейки **A28–A31** вводят коды 1, 2, 3 и 4 соответственно. В ячейку **B28** вводят число вариант, которые используют на данном этапе (в нашем случае 3, т.к. использовано 3 варианты). В оставшиеся 3 ячейки вводят следующие формулы:

$$B29 \quad \ll=B16 \times D16 - B28 \times F16\gg$$

$$B30 \quad \ll=B28 \times E16 \times B16 \times B16\gg$$

$$B31 \quad \ll=D16 + E28 \times B16\gg$$

В табл. 4 записываются формулы для расчета коэффициентов фармакокинетического уравнения при экспоненте элиминации (β -фазы). Для этого в ячейки **D28** и **D29** вводятся коды β и A_2 соответственно, а в ячейки **E28** и **E29** формулы:

$$E28 \quad \ll=B29/B30\gg$$

$$E29 \quad \ll=EXP(B31/B28)\gg$$

При верном выполнении инструкций в ячейках **E28** и **E29** будут выведены приближенные значения β и A_2 соответственно.

Расчет показателей α -фазы. Ячейки **B17–B19** используются для ввода значений моментов времени t_m , $2t_m$ ($1/2t_{1/2}$), и $t_{1/2}$ из табл. 1. Ячейки **C17–C19** предназначены для ввода соответствующих этим моментам времени концентраций лекарственного средства, которые также получают из табл. 1. Далее проводится заполнение столбцов **E**, **G**, **H** и **I**. Для этого в ячейки **E17–I17** вводим следующие формулы:

$$E17 \quad \ll=B17 \times B17\gg$$

$$G17 \quad \ll=\$E\$29 \times \text{EXP}(-\$E\$28 \times B17)\gg$$

(знаки \$ указывают на абсолютную адресацию ячеек, т.е. при копировании этой формулы в буфер обмена адреса ячеек со знаком \$ никогда не будут изменяться)

$$H17 \quad \ll=\text{LN}(\text{ABS}(C17 - G17))\gg$$

$$I17 \quad \ll=H17 \times B17\gg$$

После этого, скопировав содержимое ячеек в буфер обмена, заполним ячейки **E18–I18** и **E19–I19** из буфера (при этом адреса формул автоматически будут приведены в соответствие с новыми строками). В строку **21** вводится формула автосуммирования содержимого ячеек столбцов. Для этого в ячейке **B21** вводим $\ll=\text{СУММ}(B17;B18;B19)\gg$, после чего содержимое ячейки следует копировать в буфер и заполнить им ячейки **E21**, **G21**, **H21** и **I21**.

После этого следует провести заполнение табл. 3. В ячейки **A32–A35** вводят коды 5, 6, 7 и 8 соответственно. В ячейку **B32** вводят число вариант, которые используют на данном этапе (в нашем случае 3). В 3 оставшиеся ячейки вводят следующие формулы:

$$B33 \quad \ll=H21 \times B21 - B32 \times I21\gg$$

$$B34 \quad \ll=B32 \times E21 \times B21 \times B21\gg$$

$$B35 \quad \ll=H21 + E30 \times B21\gg$$

В табл. 4 записываются формулы для расчета коэффициентов фармакокинетического уравнения при экспоненте распределения (α -фазы). Для этого в ячейки **D30** и **D31** вводятся коды α и A_1 соответственно, а в ячейки **E30** и **E31** формулы:

$$E30 \quad \ll=B33/B34\gg$$

$$E31 \quad \ll=\text{EXP}(B35/B32)\gg$$

При верном выполнении инструкций в ячейках **E30** и **E31** табл. 4 будут выведены приближенные значения α и A_1 соответственно.

Расчет параметров двухкамерной фармакокинетической модели с абсорбцией при проведении ...

Расчет показателей k_{abs} -фазы. Ячейки **B22–B23** используются для ввода значений моментов времени $\frac{1}{2}t_m$ и t_m , из табл. 1. Ячейки **C22–C23** — для ввода соответствующих этим моментам времени концентраций лекарственного средства в биологических образцах, которые также извлекают из табл. 1. Для дальнейших расчетов проводим заполнение столбцов **E, G, J, K** и **L**. Для этого в ячейки **E22–L22** вводим следующие формулы:

E22	«=B22 × B22»
G22	«=E29 × EXP(-E28 × B22)»
J22	«=E31 × EXP(-E30 × B22)»
K22	«=LN(ABS((C22 – G22 – J22)/(E29 + E31)))»
L22	«=K22 × B22»

После этого, скопировав содержимое ячеек в буфер обмена, заполним ячейки **E23–L23** из буфера (при этом адреса формул автоматически будут приведены в соответствие с новыми строками). В строку **26** вводится формула автосуммирования содержимого ячеек каждого столбца. Для этого в ячейке **B26** вводим «=СУММ(B22;B23)», после чего содержимое ячейки следует копировать в буфер и заполнить им ячейки **E26, G26, J26, K26, L26**.

Далее необходимо провести заполнение табл. 3. В ячейки **A36–A38** вводят коды 9, 10 и 11 соответственно. В ячейку **B36** вводят число вариантов, которые используют на данном этапе (в нашем случае 2). В оставшиеся 2 ячейки вводят следующие формулы:

B37	«=L26»
B38	«=E26»

В табл. 4 записываются формулы для расчета коэффициентов фармакокинетического уравнения при экспоненте абсорбции (k_{abs} -фазы). Для этого в ячейки **D32** и **D33** вводятся коды k_{abs} и A_3 соответственно, а в ячейки **E32** и **E33** формулы:

E32	«=B37/B38»
E33	«=E29 + E31»

При верном выполнении инструкций в ячейках **E32** и **E33** будут выведены приближенные значения k_{abs} и A_3 соответственно.

IV этап. Уточнение модельных констант и минимизация расхождений между экспериментальными и теоретическими данными

Принцип минимизации основан на возможности линеаризовать нелинейные параметры фармакокинетического уравнения, используя разложение в частных производных.

Расчет параметров двухкамерной фармакокинетической модели с абсорбцией при проведении ...

Обозначив индексами «0» рассчитанные на предыдущем этапе значения коэффициентов фармакокинетического уравнения: A_1^0 ; α^0 ; A_2^0 ; β^0 и k_{abs}^0 , а истинные значения этих коэффициентов как A_1 ; α ; A_2 ; β и k_{abs} можно записать величину уточняющих поправок:

$$\begin{aligned} a &= A_1 - A_1^0 & c &= A_2 - A_2^0 & e &= k_{abs} - k_{abs}^0 \\ b &= \alpha - \alpha^0 & d &= \beta - \beta^0 \end{aligned}$$

Будет справедливым следующее разложение в частных производных:

$$\begin{aligned} f(t; A_1; \alpha; A_2; \beta; k_{abs}) - f(t; A_1^0; \alpha^0; A_2^0; \beta^0; k_{abs}^0) &= af'_{A_1}(t; A_1^0; \alpha^0; A_2^0; \\ &+ bf'_{\alpha}(t; A_1^0; \alpha^0; A_2^0; \beta^0; k_{abs}^0) + cf'_{A_2}(t; A_1^0; \alpha^0; A_2^0; \beta^0; k_{abs}^0) + \\ &+ df'_{\beta}(t; A_1^0; \alpha^0; A_2^0; \beta^0; k_{abs}^0) + ef'_{k_{abs}}(t; A_1^0; \alpha^0; A_2^0; \beta^0; k_{abs}^0), \end{aligned}$$

полагая в данном разложении:

$$\begin{aligned} f(t; A_1; \alpha; A_2; \beta; k_{abs}) - f(t; A_1^0; \alpha^0; A_2^0; \beta^0; k_{abs}^0) &= y \\ f'_{A_1}(t; A_1^0; \alpha^0; A_2^0; \beta^0; k_{abs}^0) &= p \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} f'_{\alpha}(t; A_1^0; \alpha^0; A_2^0; \beta^0; k_{abs}^0) &= q \\ f'_{A_2}(t; A_1^0; \alpha^0; A_2^0; \beta^0; k_{abs}^0) &= r \\ f'_{\beta}(t; A_1^0; \alpha^0; A_2^0; \beta^0; k_{abs}^0) &= s \\ f'_{k_{abs}}(t; A_1^0; \alpha^0; A_2^0; \beta^0; k_{abs}^0) &= t \end{aligned}$$

можно определить уточняющие поправки a, b, c, d, e из системы уравнений:

$$\begin{cases} \sum yp = a \sum p^2 + b \sum pq + c \sum pr + d \sum ps + e \sum pt; \\ \sum yq = a \sum pq + b \sum q^2 + c \sum qr + d \sum qs + e \sum qt; \\ \sum yr = a \sum pr + b \sum qr + c \sum r^2 + d \sum rs + e \sum rt; \\ \sum ys = a \sum ps + b \sum qs + c \sum rs + d \sum s^2 + e \sum st; \\ \sum yt = a \sum pt + b \sum qt + c \sum rt + d \sum st + e \sum t^2. \end{cases}$$

Составление таблиц для расчета поправок к коэффициентам фармакокинетического уравнения

Работу ведут с 4 таблицами 29×11 , 4×8 , 2×5 и 2×5 (см. рис. 4). Шапку исходной корректировочной таблицы (табл. 5) образуют строки **40** и **41**. В строку **40** вводим кодовые имена ячеек согласно прилагаемой таблице:

Адрес ячейки	Кодовое имя	Адрес ячейки	Кодовое имя	Адрес ячейки	Кодовое имя
A40	t	K40	q^2	U40	qt
B40	C_{on}	L40	r^2	V40	rs
C40	C_t	M40	s^2	W40	rt
D40	y	N40	t^2	X40	st
E40	p	O40	pq	Y40	yp
F40	q	P40	pr	Z40	yq
G40	r	Q40	ps	AA40	yr
H40	s	R40	pt	AB40	ys
I40	t	S40	qr	AC40	yt
J40	p^2	T40	qs		

Значения этих ячеек будут использоваться для расчета промежуточных значений табл. 6.

В строку **41** вводим кодовые формулы расчета первичных значений в соответствии с прилагаемой ниже таблицей:

Адрес ячейки	Кодовая формула	Адрес ячейки	Кодовая формула
D41	$C_{on} - C_r$	G41	A_2
E41	A_1	H41	$-tA_2e^{-\beta t}$
F41	$-tA_1e^{-\alpha t}$	I41	$-tA_3e^{-kt}$

Строки **42–49** служат для введения числового массива при расчете первичных произведений системы уравнений. Строка **50** используется для расчета сумм вариантов.

Промежуточная корректировочная табл. 6 (см. рис. 4) содержит набор из 16 ячеек, где располагаются формулы для расчета промежуточных произведений к поправочным коэффициентам. Итоговая табл. 7 (см. рис. 4) содержит 5 ячеек, где выводятся найденные значения поправочных коэффициентов.

Заполнение таблиц для расчета поправочных коэффициентов фармакокинетического уравнения

Ячейки **A42–A49** используются для ввода значений моментов времени из табл. 1. Ячейки **B42–B49** — для ввода соответствующих этим моментам времени концентраций лекарственного средства в биологических образцах, которые также извлекают из табл. 1. В ячейки **C42–C49** вносят значения концентрации лекарственного средства в изучаемые моменты времени, которые рассчитаны по фармакокинетическому уравнению (параметры уравнения определены в табл. 4). Для этого в ячейку **C42** вводят формулу « $=D\$31 \times EXP(-D\$30 \times A42) + D\$29 \times EXP(-D\$28 \times A42) - D\$33 \times EXP(-D\$32 \times A42)$ ». После этого ее копируют в буфер обмена и заполняют содержимым буфера ячейки **C43–C49**.

Для дальнейших расчетов проводим заполнение столбцов **D–AC**. Для этого в ячейки **D42–AC42** вводим следующие формулы:

Расчет параметров двухкамерной фармакокинетической модели с абсорбцией при проведении ...

D42	$\ll=C42 - B42\gg$	Q42 $\ll=E42 \times H42\gg$
E42	$\ll=\$D\$31\gg$	R42 $\ll=E42 \times I42\gg$
F42	$\ll=\$D\$31 \times \text{EXP}(-\$D\$30 \times A42)\gg$	S42 $\ll=F42 \times G42\gg$
G42	$\ll=\$D\$29\gg$	T42 $\ll=F42 \times H42\gg$
H42	$\ll=\$D\$29 \times \text{EXP}(-\$D\$28 \times A42)\gg$	U42 $\ll=F42 \times I42\gg$
I42	$\ll=\$D\$33 \times \text{EXP}(-\$D\$32 \times A42)\gg$	V42 $\ll=G42 \times H42\gg$
J42	$\ll=E42 \times E42\gg$	W42 $\ll=G42 \times I42\gg$
K42	$\ll=F42 \times F42\gg$	X42 $\ll=H42 \times I42\gg$
L42	$\ll=G42 \times G42\gg$	Y42 $\ll=D42 \times E42\gg$
M42	$\ll=H42 \times H42\gg$	Z42 $\ll=D42 \times F42\gg$
N42	$\ll=I42 \times I42\gg$	AA42 $\ll=D42 \times G42\gg$
O42	$\ll=E42 \times F42\gg$	AB42 $\ll=D42 \times H42\gg$
P42	$\ll=E42 \times G42\gg$	AC42 $\ll=D42 \times I42\gg$

После этого, скопировав содержимое ячеек в буфер обмена, заполним ячейки с **D43–C43** по **D48–C48** из буфера (при этом адреса формул автоматически будут приведены в соответствии с новыми строками). В строку **50** вводится формула автосуммирования содержимого ячеек каждого столбца. Для этого в ячейке **E50** вводим $\ll=\text{СУММ}(E42;E43;E44;E45;E46;E47;E48)\gg$, после чего содержимое ячейки следует копировать в буфер и заполнить им ячейки **F50–C50**.

Далее необходимо провести заполнение табл. 6. В ячейки **A52–59**, **C52–59** вводят коды 1–6 как это показано на рис. 4. Далее в ячейки **B52–59**, **D52–59** вводят формулы для расчета промежуточных результатов в соответствии с прилагаемой ниже схемой:

B52	$\ll=T50 \times J50 - 50 \times Q50\gg$
B53	$\ll=O50 \times O50 - 50 \times J50\gg$
B54	$\ll=B52 \times B56 + (V50 \times J50 - 50 \times P50) \times B53\gg$
B55	$\ll=(AA50 \times J50 - 50 \times P50) \times B53 - 50 \times Y50 \times B56 +$ $+ J50 \times Z50 \times B56\gg$
B56	$\ll=J50 \times S50 - O50 \times P50\gg$
B57	$\ll=(U50 \times J50 - R50 \times O50) \times B56 + (J50 \times W50 - P50 \times R50) \times B53\gg$
B58	$\ll=B56 \times B56 + (L50 \times J50 - P50 \times P50) \times B53\gg$
B59	$\ll=(AB50 \times J50 - Y50 \times Q50) \times B53 + D52 \times B52\gg$
D52	$\ll=Z50 \times J50 - Y50 \times O50\gg$
D53	$\ll=B52 \times B52 + (M50 \times J50 - Q50 \times Q50) \times B53\gg$
D54	$\ll=D55 \times B52 + (X50 \times J50 - Q50 \times R50) \times B53\gg$
D55	$\ll=U50 \times J50 - O50 \times R50\gg$

Расчет параметров двухкамерной фармакокинетической модели с абсорбцией при проведении ...

$$D56 \llcorner=(AC50 \times J50 - Y50 \times R50) \times B53 + D52 \times D55\llcorner$$

$$D57 \llcorner=B56 \times D55 + (J50 \times W50 - P50 \times R50) \times B53\llcorner$$

$$D58 \llcorner=B52 \times D55 + (X50 \times J50 - Q50 \times R50) \times B53\llcorner$$

$$D59 \llcorner=D55 \times D55 + (N50 \times J50 - R50 \times R50) \times B53\llcorner$$

Последней заполняется табл. 7, где выводятся значения поправочных коэффициентов для найденного ранее фармакокинетического уравнения. Для этого в ячейки **A61–A65** вводятся обозначения коэффициентов a, b, c, d, e ; а в ячейки **B61–B65** соответствующие им формулы расчета:

$$B61 \llcorner=(Y50 - B62 \times O50 - B63 \times P50 - B64 \times Q50 - B65 \times R50)/J50\llcorner$$

$$B62 \llcorner=(-D52 + B63 \times B56 + B64 \times B52 + B65 \times D55)/B53\llcorner$$

$$B63 \llcorner=(B55 - B64 \times B54 - B65 \times B57)/B58\llcorner$$

$$B64 \llcorner=(B58 \times B59 - B54 \times B55 - B65 \times (D54 \times B58 - B54 \times B57))/(D53 \times B58 - B54 \times B54)\llcorner$$

$$B65 \llcorner=((B58 \times D56 - B55 \times D57) \times (B58 \times D53 - B54 \times B54) + (B58 \times D58 - B54 \times D57) \times (B54 \times B55 - B58 \times B59))/((B58 \times D59 - B57 \times D57) \times (B58 \times D53 - B54 \times B54) - (B58 \times D54 - B57 \times D52) \times (B58 \times D58 - B56 \times D57))\llcorner$$

Теперь в ячейках **B61–B65** можно снимать значения поправочных коэффициентов. Для определения окончательных параметров фармакокинетического уравнения можно создать табл. 8, где просуммировать найденные ранее значения констант и их поправки. В ячейки **F60–F65** вводят обозначения: $\beta, A_2, \alpha, A_1, k_{abs}$ и A_3 соответственно, а в ячейки **G60–G65** формулы:

$$G60 \llcorner=E28 + G60\llcorner$$

$$G61 \llcorner=E29 + G61\llcorner$$

$$G62 \llcorner=E30 + G62\llcorner$$

$$G63 \llcorner=E31 + G63\llcorner$$

$$G64 \llcorner=E32 + G64\llcorner$$

$$G65 \llcorner=G61 + G63\llcorner$$

Возможность повторного применения программы расчета фармакокинетических параметров

Полученный файл сохраняют в виде шаблона. В последующем при каждом новом открытии этого шаблона будет создаваться рабочая копия, в которой достаточно ввести значения времени отбора проб (в ячейки **A2–A7, B12–B14, B17–B19, B22–B23** и **A42–A49**) и концентраций лекарственного средства в биологических образцах (матрица **B2–N7**, ячейки **C12–C14, C17–C19, C22–C23** и **B42–B49**), после чего снять показания в табл. 8.

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ОШИБКИ

При неправильном распределении значений концентрации лекарственного средства в группы экспонент α и β -фаз может быть получено необоснованно завышенное (при перегрузке данными α -фазы) или заниженное (при перегрузке данными β -фазы) значение параметров C_{\max} , A_1 и A_2 . Это повлечет за собой необходимость многократного (2 и более раз) уточнения параметров фармакокинетического уравнения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Метод не пригоден для формализации данных в рамках 1-экспоненциального фармакокинетического уравнения, а также в случае нелинейной модели фармакокинетики (второго и более высоких порядков).