

В.Д. Лук'яничук, Д.С. Кравець, В.В. Деркачевська

## МАТЕМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ РЕЖИМУ ДОЗУВАННЯ КОРВІТИНУ ЗА УМОВ КАЛОВОГО ПЕРИТОНИТУ

Луганський державний медичний університет

**Ключові слова:** каловий перитоніт, біофлавоноїдний препарат «Корвітин», режим дозування, двофакторний експеримент.

**Ключевые слова:** каловый перитонит, биофлавоноидный препарат «Корвитин», режим дозирования, двухфакторный эксперимент.

**Key words:** fecal peritonitis, bioflavonoid drug "Corvitinum", dosing regimen, two-factor experiment.

Статтю присвячено вивченню режиму дозування біофлавоноїдного препарату «Корвітин» на моделі калового перитоніту. Фармакометричні дослідження по визначенню оптимального режиму дозування корвітину дозволили встановити, що введення досліджуваного препарату в дозі 368,6 мг/кг за одну годину до початку моделювання калового перитоніту та через 6,72 години в дозі 389,0 мг/кг після внутрішньоочеревинного введення 10% калової зависі в максимальному ступені реалізується підвищенням середньої тривалості життя тварин в умовах досліджуваної патології. Отримані в експерименті дані підтверджують доцільність використання корвітину при ендотоксикозі, що розвивається за умов калового перитоніту.

Статья посвящена изучению режима дозирования биофлавоноидного препарата «Корвитин» на модели калового перитонита. Фармакометрические исследования по определению оптимального дозового режима корвитина позволили установить, что введение исследуемого препарата в дозе 368,6 мг/кг за один час до начала моделирования калового перитонита и через 6,72 часа в дозе 389,0 мг/кг после внутрибрюшинного введения 10% каловой взвеси в максимальной степени реализует увеличение средней продолжительности жизни животных в условиях изучаемой патологии. Полученные в эксперименте данные подтверждают целесообразность использования корвитина при эндотоксикозе, развивающемся в условиях перитонита.

The article is devoted to the study of dose regimen of bioflavonoid drug "Corvitinum" on the experimental model of fecal peritonitis. Pharmacometric researches aimed for determination of corvitinum's optimum dosing regimen permitted to establish that introduction of this remedy in a dose of 368,6 mg/kg 1 hour before fecal peritonitis modeling and in a dose of 389,0 mg/kg in 6,72 hour after intraperitoneal introduction of 10% excrement's suspension in maximal degree realizes the increase in average life expectancy of animals in conditions of researched pathology. Dates, which were received in current experiment, confirm appropriateness corvitinum's application in endotoxiosis, developed in case of peritonitis.

Перитоніт, як відомо, є дуже складним і серйозним захворюванням органів черевної порожнини. Частота виникнення цієї ургентної патології знаходиться на дуже високому рівні, а летальність від неї навіть у часи сучасної, високотехнологічної медицини не має суттєвих тенденцій до зниження і становить від 30 – до 50%, а за умов розвитку у таких хворих токсико-септичного шоку складає 87,3% [1 - 4].

Зрозуміло, що наявність такої статистики ставить перед фармакологами головне завдання щодо розробки дійсно ефективних та безпечних препаратів, які б відрізнялися багатовекторною фармакодинамікою [5-8]. Наш досвід роботи в даному напрямку дає змогу стверджувати, що одним з таких препаратів є новий біофлавоноїдний препарат - корвітин, який має широкий спектр фармакодинамічних ефектів та володіє здатністю реально покращити перебіг перитоніту. Адже попередньо проведені нами експерименти, де досліджувалась виживаність тварин із каловим перитонітом за умов застосування антибіотика ванкоміцину, а також його комбінації як із тіотриазоліном (вибраного в якості референтного препарату) так і з корвітином, довели, що включення до комбінованої фармакотерапії саме біофлавоноїда суттєво покращує перебіг захворювання та показники виживаності тварин [9].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – розробити оптимальний режим дозування корвітину із залученням математичного апарату на моделі калового перитоніту.

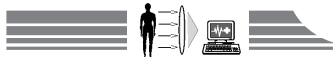
### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліди проведені на 162 білих безпородних щурах обох статей масою 200 – 220 г у лабораторії кафедри фармакології Луганського державного медичного університету, сертифікованій Державним фармакологічним Центром (ДФЦ) МОЗ України (свідоцтво № 3 від 25 грудня 2008 р.) у відповідності з методичними рекомендаціями ДФЦ [10].

Експериментальною моделлю калового перитоніту слугував патологічний процес, що розвивається на тлі одноразового внутрішньоочеревинного введення 10% калової зависі із розрахунку 600 мг/кг.

Щурам фармакотерапію даного екстремального стану проводили за допомогою внутрішньоочеревинного введення комбінації двох препаратів – антибіотика ванкоміцину (виробництво Тева Фармацевтичні Підприємства Лтд. завод Хуман з виробництва вакцин і лікарських засобів Ко. Лтд., Угорщина) у дозі 20 мг/кг (0,2% водний розчин) [11] та біофлавоноїдного препарату «Корвітин» (виробництво ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна) у вигляді 10% водного розчину у різних дозах (0; 200; 400 мг/кг). Препарати вводили за 1 год до початку моделювання калового перитоніту ( $d_1$ ), а також через 3, 6 і 9 годин (Т) з моменту введення калової зависі ( $d_2$ ).

Для максимально коректного проведення математичних розрахунків, а також зниження ступеня впливу того чи іншого фактору на математичну модель дози препарату



Таблиця 1

Залежність виживаності тварин із каловим перитонітом від величин профілактичної та лікувальної доз корвітину і часу його введення (n = 6)

T	d <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	Вживаність (%)		
			1 доба	2 доба	3 доба
-1	-1	-1	16,6	0,0	0,0
-1	-1	0	33,3	16,6	16,6
-1	-1	+1	33,3	33,3	16,6
-1	0	-1	33,3	16,6	16,6
-1	0	0	33,3	33,3	33,3
-1	0	+1	33,3	33,3	33,3
-1	+1	-1	33,3	16,6	16,6
-1	+1	0	50,0	50,0	33,3
-1	+1	+1	50,0	50,0	50,0
0	-1	-1	16,6	0,0	0,0
0	-1	0	33,3	33,3	16,6
0	-1	+1	50,0	33,3	33,3
0	0	-1	33,3	16,6	16,6
0	0	0	83,3	83,3	83,3
0	0	+1	100,0	100,0	100,0
0	+1	-1	50,0	33,3	33,3
0	+1	0	100,0	83,3	83,3
0	+1	+1	100,0	100,0	100,0
+1	-1	-1	16,6	0,0	0,0
+1	-1	0	83,3	50,0	50,0
+1	-1	+1	83,3	66,6	50,0
+1	0	-1	66,6	33,3	33,3
+1	0	0	100,0	83,3	66,6
+1	0	+1	100,0	83,3	83,3
+1	+1	-1	83,3	50,0	50,0
+1	+1	0	100,0	83,3	83,3
+1	+1	+1	100,0	100,0	83,3

«Корвітин» виражали в умовних одиницях [12], а саме: -1 відповідає дозі 0 мг/кг (тварини без лікування корвітином), 0 – 200 мг/кг, +1 – 400 мг/кг. Що ж стосується часу введення, то -1 відповідає введенню корвітину через 3 год, 0 – через 6 год, а +1 – через 9 год від моменту моделювання калового перитоніту.

В якості критерію ефективності корвітину використовували такий інтегральний показник, як виживаність тварин (%) у різні строки дослідження, а саме через 1, 2 та 3 доби з моменту моделювання калового перитоніту.

Математичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою спеціально розробленої комп'ютерної програми [13].

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеної серії фармакометричних досліджень щодо залежності виживаності тварин із каловим перитонітом від застосування встановлених різних доз корвітину, а також часу його введення нами отримані дані, що представлені у табл. 1, згідно яких математичний аналіз доцільно проводити у 3 добовий строк, оскільки у даний час відзначається максимальна загибель тварин в умовах експерименту, що моделюється.

З огляду на власний дослід, слід окремо відзначити, що найбільш доречною для подальших математичних розрахунків оптимальних доз є інтерполяція отриманих експериментальних даних на рівняння регресії, які мають загальний вид:

$$E(d_1, d_2) = a_0 + a_1 d_1 + a_2 d_2 + a_{11} d_1^2 + a_{22} d_2^2 + a_{12} d_1 d_2 \quad (1),$$

де E – функція залежності виживаності тварин від профілактичної та лікувальної доз корвітину,

d<sub>1</sub> – профілактична (перша) доза,

d<sub>2</sub> – лікувальна (друга) доза,

a<sub>0</sub>, a<sub>2</sub>, a<sub>11</sub>, a<sub>12</sub>, a<sub>22</sub> – коефіцієнти.

Враховуючи початкові умови математичного моделювання, не видається можливим описати отриману модель рівнянням (1). У зв'язку з цим, згідно параметру T (часу введення), експериментальні дані нами були поділені на 3 частини. Основу даної математичної моделі становила наступна система рівнянь:

$$\begin{cases} E_{T=-1}(d_1, d_2) = a_0 + a_1 d_1 + a_2 d_2 + a_{11} d_1^2 + a_{22} d_2^2 + a_{12} d_1 d_2 \\ E_{T=0}(d_1, d_2) = a_0' + a_1' d_1 + a_2' d_2 + a_{11}' d_1^2 + a_{22}' d_2^2 + a_{12}' d_1 d_2 \\ E_{T=+1}(d_1, d_2) = a_0'' + a_1'' d_1 + a_2'' d_2 + a_{11}'' d_1^2 + a_{22}'' d_2^2 + a_{12}'' d_1 d_2 \end{cases} \quad (2)$$

У подальшому було необхідним провести розрахунок коефіцієнтів поліномів отриманої системи рівнянь. За для цього ми використали стандартну таблицю 2 [12, 15], на основі якої коефіцієнти поліномів визначали як частинне від розділу суми добутків результатів кожного експерименту за планом на вектор, приведено у відповідному стовбці, на відповідне значення C<sub>j</sub>, що дозволяє отримати високоефективну математичну модель (P<sub>інформативності</sub> > 95%).

Проведений математичний аналіз системи рівнянь (2), із врахуванням вищевикладеного, дозволив розрахувати коефіцієнти рівнянь регресії:

$$\begin{cases} E_{T=-1}(d_1, d_2) = 31,433 + 11,117 d_1 + 11,117 d_2 - 5,55 d_1^2 - 5,55 d_2^2 + 4 d_1 d_2 \\ E_{T=0}(d_1, d_2) = 75,878 + 27,793 d_1 + 30,567 d_2 - 22,217 d_1^2 - 13,867 d_2^2 + 8,350 d_1 d_2 \\ E_{T=+1}(d_1, d_2) = 72,167 + 19,433 d_1 + 22,217 d_2 - 8,300 d_1^2 - 16,65 d_2^2 - 4,175 d_1 d_2 \end{cases} \quad (3)$$

де E<sub>-1</sub>(d<sub>1</sub>, d<sub>2</sub>), E<sub>0</sub>(d<sub>1</sub>, d<sub>2</sub>), E<sub>+1</sub>(d<sub>1</sub>, d<sub>2</sub>) – функція залежності виживаності тварин від доз корвітину, що вводяться через 3, 6 та 9 годин, відповідно.

Аналізуючи отримані рівняння регресії слід підкреслити, що значення a<sub>0</sub> у першому рівнянні становить 31,433, що вказує на порівняно низьку ефективність препарату у перший строк введення (через 3 години від моменту моделювання перитоніту). Тобто, при введенні корвітину у дозі 200 мг/кг через 3 години з моменту моделювання патології розрахункова виживаність щурів становить близько 30%. Інша ситуація спостерігається при аналізі другого



рівняння, де розрахункова виживаність тварин становить близько 75%, а у третьому рівнянні - знижується до 72%. Це підтверджує правильність вибраного нами початкового підходу до моделювання даного експерименту, оскільки визначається максимум виживаності тварин в отриманій математичній моделі.

У подальшому нам здалося доцільним безпосередньо визначити оптимальні дози введення вивчаемого препарату, тобто такі мінімальні його дози, за умов застосування яких досягався б максимальний фармакотерапевтичний ефект. З цією метою необхідно знайти екстремуми (максимуми) функцій (3). Разом з тим, слід дотримуватися умови при якій всі функції приймали б максимальне значення на інтервалі  $d_1, d_2 \in [0, 400]$ . У подальшому були отримані точки максимуму функцій в інтервалі  $[0; +\infty)$  шляхом розрахунку точок їх екстремуму прирівнюванням частинних похідних першого порядку описаних функцій до 0, тобто  $\frac{dy}{dx} = 0$

Наступним етапом розраховували корені отриманих у результаті диференційованих лінійних рівнянь ( $x_0$ ) і визначали знак похідних у точках  $x_0 - 0$  і  $x_0 + 0$ . При цьому визначилось, що знак похідної змінюється з «+» на «-».

Таблиця 2

**Значення показників, що необхідні для розрахунку коефіцієнтів поліному за умов експерименту, що вивчається**

$C_j$	9	6	6	6	6	4
$a_j$	$a_0$	$a_1$	$a_2$	$a_{11}$	$a_{22}$	$a_{12}$
№ досліді						
1	-1	+1	+1	+1	+1	+1
2	-1	+1	-1	+1	+1	-1
3	-1	-1	+1	+1	+1	-1
4	-1	-1	-1	+1	+1	+1
5	+5	0	0	-2	-2	0
6	+2	+1	0	+1	-2	0
7	+2	-1	0	+1	-2	0
8	+2	0	+1	-2	+1	0
9	+2	0	-1	-2	+1	0

Це дозволяє стверджувати, що в точці  $x_0$  (доза корвітину) функції приймають максимальне значення.

На основі вищезазначеного нами був проведений послідовний математичний аналіз (3), що дозволило розрахувати оптимальні значення доз введення корвітину за умов форми патології, що моделюється:

$$\begin{cases} d_1 = 1,566; d_2 = 1,566 (T = -1) \\ d_1 = 0,882; d_2 = 1,566 (T = 0) \\ d_1 = 1,036; d_2 = 0,537 (T = +1) \end{cases} \quad (4)$$

Наступним кроком фармакометричних досліджень з використанням апарату математичного аналізу були розраховані

оптимальні дози введення корвітину, які становлять  $d_{1\text{оптимальна}} = 0,843$  умов. од.,  $d_{2\text{оптимальна}} = 0,945$  умов. од. Беручи до уваги початкові умови моделювання, треба враховувати, що значення цих отриманих доз носять відносний характер. Для їх переведення в абсолютні величини була побудована графічна залежність між абсолютними та відносними величинами дози, що подається на рис. 1.

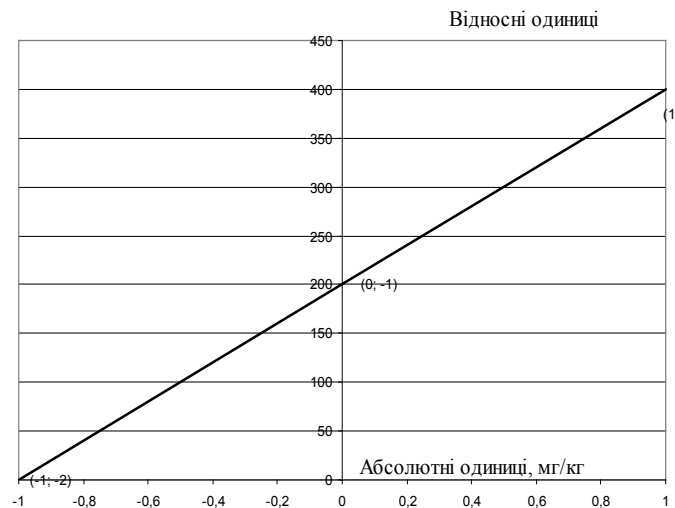


Рис. 1. Графічна залежність між абсолютними та відносними величинами доз корвітину в умовах експерименту, що вивчається.

Надалі проводили пряму через дві точки, згідно рівняння:

$$\frac{y - y_1}{y_2 - y_1} = \frac{x - x_1}{x_2 - x_1}$$

для встановлення лінійної залежності між відносними та абсолютними значеннями дози корвітину, тобто:

$$y = 200 \cdot x + 200,$$

де  $y$  відповідає абсолютному значенню дози,  $x$  – відносному.

Використовуючи формулу, встановлено абсолютні значення доз корвітину, які дорівнюють:  $d_{1\text{оптимальна (абсолютна)}} = 368,6$  мг/кг,  $d_{2\text{оптимальна (абсолютна)}} = 389,0$  мг/кг.

Разом з тим, залишається відкритим питання про оптимальний час другого (лікувального) введення корвітину. Враховуючи ту умову, що час введення препарату повинен сприяти максимальному виживанню тварин, отримані нами результати системи рівнянь (4) були підставлені у систему рівнянь (3):

$$\begin{cases} E_{T=-1}(d_1, d_2) = 48,85 \\ E_{T=0}(d_1, d_2) = 109,04 \\ E_{T=+1}(d_1, d_2) = 88,20 \end{cases}$$

При цьому, звертає на себе увагу той факт, що у другому рівнянні виживаність тварин становить понад 100%. Це не є помилкою, а пояснюється тим, що за допомогою математичного апарату не можливо абсолютним чином описати біологічні процеси із розрахунком усіх особливостей організму. Крім того, це дозволяє припустити, що при введенні корвітину тваринам в оптимальному режимі дозування можна досягти виживаності шурів, близької до 100%.



Для розрахунку оптимального часу введення корвітину із лікувальною метою, отримані дані необхідно також піддати математичному аналізу шляхом екстраполяції на яку-небудь функцію. Для визначення найбільш доцільної у даному випадку математичної моделі, нами було побудовано графік залежності виживаності шурів від часу другого введення досліджуваного препарату за умов калового перитоніту, що представлений на рис. 2. З останнього видно, що побудована крива у повній мірі відповідає квадратичній функції.

Після цього були проведені розрахунки з урахуванням того, що графічне зображення експериментальних даних відповідає графіку функцій  $y = a \times x^2 + b \times x + c$ . При цьому проводили інтерполяцію отриманих показників на дану функцію, тобто розраховували коефіцієнти  $a$ ,  $b$  та  $c$ , при яких вона описувала б залежність виживаності тварин від часу введення. З цією метою здійснювали вирівнювання показників  $x$  (часу другого введення) та  $Y$  (виживаності):

$$Y - Y_1 / x - x_1, \text{ звідки } Y = (b + a \times x_1) + a,$$

де  $a$  і  $b$  – коефіцієнти, що визначаються шляхом екстраполяції отриманих даних на квадратичну функцію.

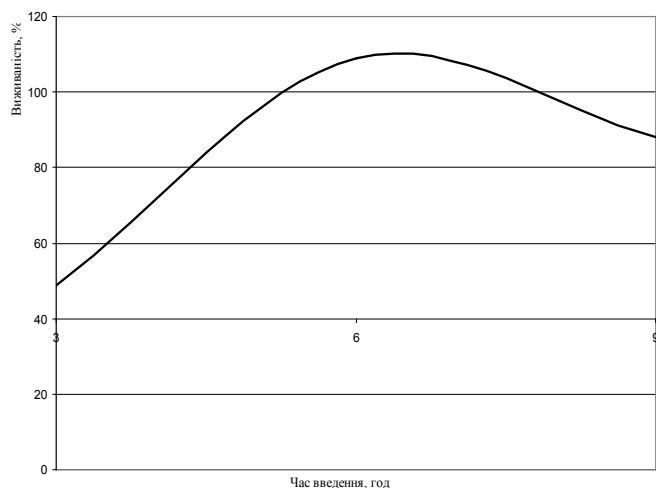


Рис. 2. Залежність виживаності шурів від часу другого введення корвітину за умов калового перитоніту.

Потім розраховувався коефіцієнт  $c$ :

$$\Sigma Y = a \times \Sigma x^2 + b \times \Sigma x + n \times c,$$

де  $n$  – число досліджень.

Результатом проведених для даної серії дослідів розрахунків слугувало рівняння:

$$E(T) = 109,4 + 19,685 \times T - 40,505 \times T^2, \quad (5)$$

$E$  – виживаність тварин (%),

$T$  – час введення препарату (год).

Математичний аналіз (5), у плані визначення точки екстремуму (максимуму), дозволив встановити, що оптимальний час другого (лікувального) введення корвітину становить 6,72 год.

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, оптимальний режим до-

зування корвітину в умовах калового перитоніту повинен бути наступним: введення препарату у дозі 368,6 мг/кг за 1 годину до початку моделювання патологічного процесу та через 6,72 години у дозі 389,0 мг/кг після внутрішньоочеревинного введення калової зависі, що дозволить максимально збільшити виживаність тварин в умовах досліджуваної форми експериментального стану.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Перитонит: практическое руководство / [С.Ф. Багненко, Б.З. Белоцерковский, Б.С. Брискин и др.]. – М.: Литтерра, 2006. – 208с. – (Серия «Практические руководства»).
2. Hellibrend D.J. Spontaneous bacterial peritonitis: keys to management / D.J. Hellibrend // Hosp Pract. – 2000. – N 35 (5). – P. 87-90.
3. Светухин А.М. Гнойная хирургия: современные состояния проблемы. 50 лекций по хирургии / А.М. Светухин, Ю.А. Амирасланов; под ред. В.С. Савельева. – М.: Медиа Медика, 2003. – 344с.
4. Современные принципы лечения эндотоксикоза у больных с общим послеоперационным перитонитом / В.П. Петров, Ю.Е. Выренков, А.Г. Рожков [и др.] // РЖГК. – 2006. – № 6. – С. 35–39.
5. Беляева О.А. Причины неудовлетворительных результатов лечения больных распространенным перитонитом / О.А. Беляева // Хирургия Украины. – 2002. – № 1. – С. 27-32.
6. Сениота Л.М. Гострый эндотоксикоз: співставлення алопатичного та гомо-токсикологічного погляду на етапи, механізми розвитку та роль антигемотоксичних препаратів в його корекції / Л.М. Сениота // Биологическая терапия. – 2005. – № 2. – С. 8-14.
7. Чадаев А.П. Перитонит и внутрибрюшинное давление. Патогенетические аспекты. Диагностическая и лечебная тактика / А.П. Чадаев, А.И. Хрипун. – М.: Фонд «Клиника XXI века», 2003. – 150с.
8. Campbell J.E. Clinical peritoneal dialysis solutions modulate white blood cell – intestinal vascular endothelium interaction / J.E. Campbell, R.N. Garrison, Zakaria // Am. J. Surg. – 2006. – Vol. 192, № 5. – P. 610-616.
9. Деркачевська В.В. Порівняльна оцінка виживаності тварин при застосуванні корвітину та тіотриазоліну на моделі калового перитоніту // Матер. IV Регіональна науково-практична конференція молодих вчених та студентів «Основні напрямки розвитку фармацевтичної науки на сучасному етапі. Погляд у майбутнє». – м. Луганськ, 20 березня 2008р. – С. 66-68.
10. Доклинические исследования лекарственных средств: Методические рекомендации / Под ред. член-кор. АМН Украины А.В. Стефанова. – К., 2002. – 567 с.
11. Образование интерферона при экспериментальном гнойно-септическом перитоните в процессе лечения / В.А. Деев, С.Л. Рыбалко, С.Т. Дядюн [и др.] // Лабораторная диагностика. – 2004. – № 1. – С. 51-53.
12. Рафалес Э.Э. Некоторые методы планирования математического анализа биологических экспериментов / Э.Э. Рафалес, Н.И. Николаева. – К.: Наукова думка, 1971. – 157с.
13. Кравец Д.С. Анализ математической модели режима дозирования германийорганического соединения (МИГУ-6) при синдроме длительного раздавливания / Кравец Д.С., Лук'яничук В.Д., Рисухина Н.В. // Журнал АМН Украины. – 2008. – № 1. – С. 167-176.
14. Лук'яничук В.Д. Розробка оптимального режиму дозування тіотриазоліну при синдромі тривалого роздавлювання / Лук'яничук В.Д., Болгов Д.М., Кравец Д.С. // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т.6, №3. – С. 177-181.

#### Відомості про авторів:

Лук'яничук Віктор Дмитрович, зав. кафедрою фармакології, д.мед.н., проф. Луганського державного медичного університету.

Кравец Дмитро Станіславович, к.мед.н., доц. кафедри фармакології Луганського державного медичного університету.

Деркачевська Вікторія Василівна, асистент кафедри фармакології Луганського державного медичного університету.

Адреса для листування: Деркачевська Вікторія Василівна

91021, м. Луганськ, вул. А.Линьова, буд. 93, кв. 34. Тел.: 0505872595. E-mail: solubilizator@mail.ru