

ОДРЕЂИВАЊЕ ДОЗЕ ЛЕКА КОЈА ИЗАЗИВА ОДГОВОР ПО ПРИНЦИПУ "СВЕ ИЛИ НИШТА" КОД 50% ИСПИТАНИКА (ED₅₀) УЗ ПОМОЋ ПРОБИТА

Слободан М. Јанковић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

CALCULATION OF DRUG DOSE WHICH PRODUCES "ALL-OR-NOTHING" RESPONSE IN 50% OF SUBJECTS (EFFECTIVE DOSE 50) USING PROBITS

Slobodan M. Janković

Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

Примљен/Received: 18.3.2018.

Прихваћен/Accepted: 29.3.2018.

САЖЕТАК

Веома често у пракси се сусрећемо са лековима чији ефекти се клинички испољавају по принципу "све или ништа", тј. ефекат се или појави, или не појави на одређену дозу лека. Уколико желимо да одредимо дозу таквог лека на коју ће сигурно одговорити 50% испитиваних пацијената (ефективна доза 50, или скраћено ED₅₀), морамо употребити пробит анализу. Суштина пробит анализе је формирање линеарне регресије између логаритмованих доза лека и пробита, тј. броја стандардних девијација колико одступају одговори на одређене дозе од најзаступљенијег одговора (подразумевајући нормалну дистрибуцију заступљености одговора на одређене дозе лека). ED₅₀ се затим израчунава из једначине ове линеарне регресије као доза за коју је вредност пробита једнака броју пет.

Кључне речи: пробит анализа, ефективна доза 50, одговор "све или ништа".

ABSTRACT

There is a number of drugs which produce responses that are clinically visible according to the principle "all-or-nothing", i.e. the effect on certain dose either happens, or not. In order to calculate the dose of such drug that would cause response in 50% of exposed patients (effective dose 50 or abbreviated ED₅₀), probit analysis is necessary. The essence of this application of probit analysis is formation of linear regression between logarithm of the drug doses and probits, i.e. numbers of standard deviations that responses to corresponding doses deviate from the most frequent response (assuming normal distribution of responses to certain doses of the drug). ED₅₀ is further calculated from equation of this linear regression as the dose corresponding to probit value five.

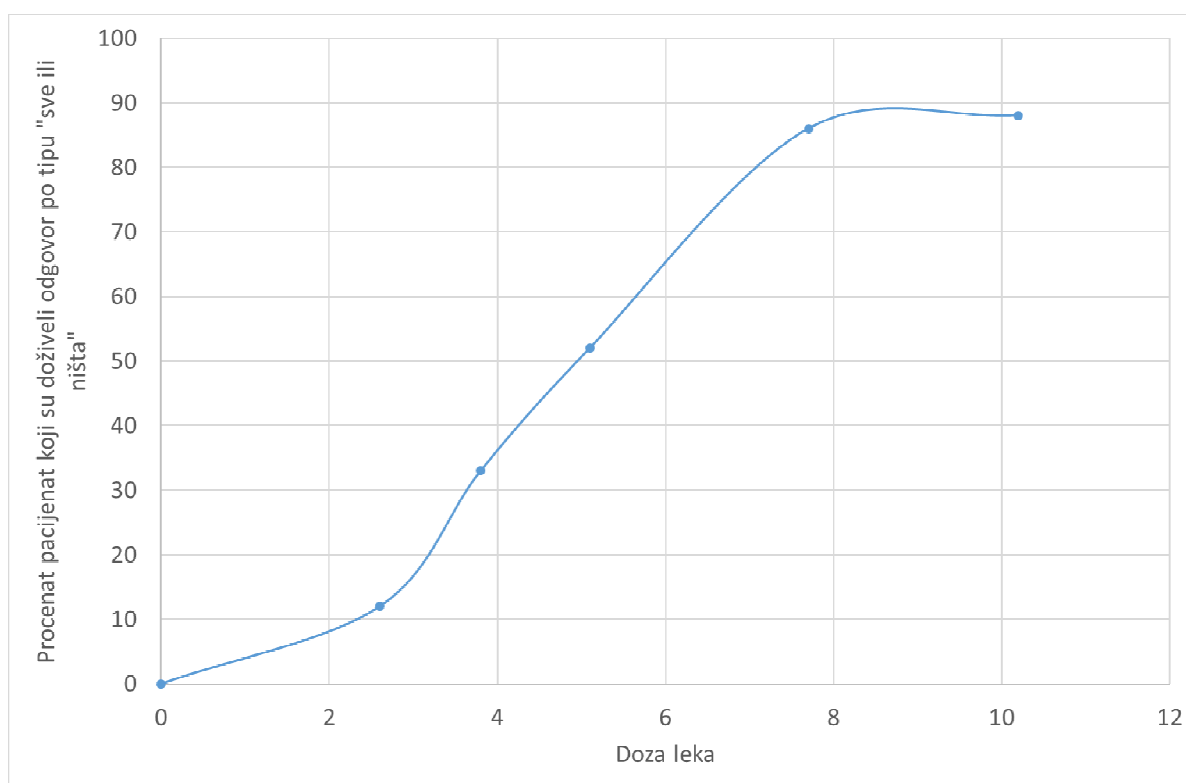
Key words: probit analysis, effective dose 50, response "all-or-nothing".

УВОД

Веома често у пракси се сусрећемо са лековима чији ефекти се клинички испоље тек пошто се постигне одређена концентрација лека у крви и окупира довољан број рецептора да промена у функцији циљног органа или ткива постане видљива. Такав одговор на лек називамо "све или ништа", тј. код сваког појединачног пацијента ће одговор или настати, или неће. Да бисмо знали како да дозирамо такав лек у пракси, потребно је да знамо која је то доза лека на коју ће сигурно одговорити 50% испитиваних пацијената (ефективна доза 50, или скраћено ED50). Када сазнамо колико износи ED50, и уз познавање опсега свих ефективних доза, могуће је препоручити одређене дозе тог лека за широку употребу у пракси. Израчунавање ED50 је могуће ако кумулативне проценте пацијената који су одговорили на сваку испитивану дозу (који су иначе нормално дистри-

буирани) претворимо инверзном функцијом у број стандардних девијација колико одступају одговори на одређене дозе од најзаступљенијег одговора, тј. у пробите¹. Поступак израчунавања ED50 и пробита је описан у даљем тексту.

Дакле, ако испитујемо ефекат лека који изазива неки одговор по типу "све или ништа" (нпр. неки хипнотик, који ће или успавати особу или неће), са повећањем дозе све већи проценат испитаника ће доживети ефекат. Нека смо на x-оси координатног система приказали растуће дозе лека које смо користили, а на у-оси њима одговарајући проценат пацијената који је доживео одговор (у нашем примеру, заспао), тачке које бисмо добили унутар координатног система би формирале линију типа хиперболе, која би се асимптотски приближавала вредности од 100% (Слика 1)².



Слика 1. Зависност процента пацијената који ће одговорити на лек од дозе лека

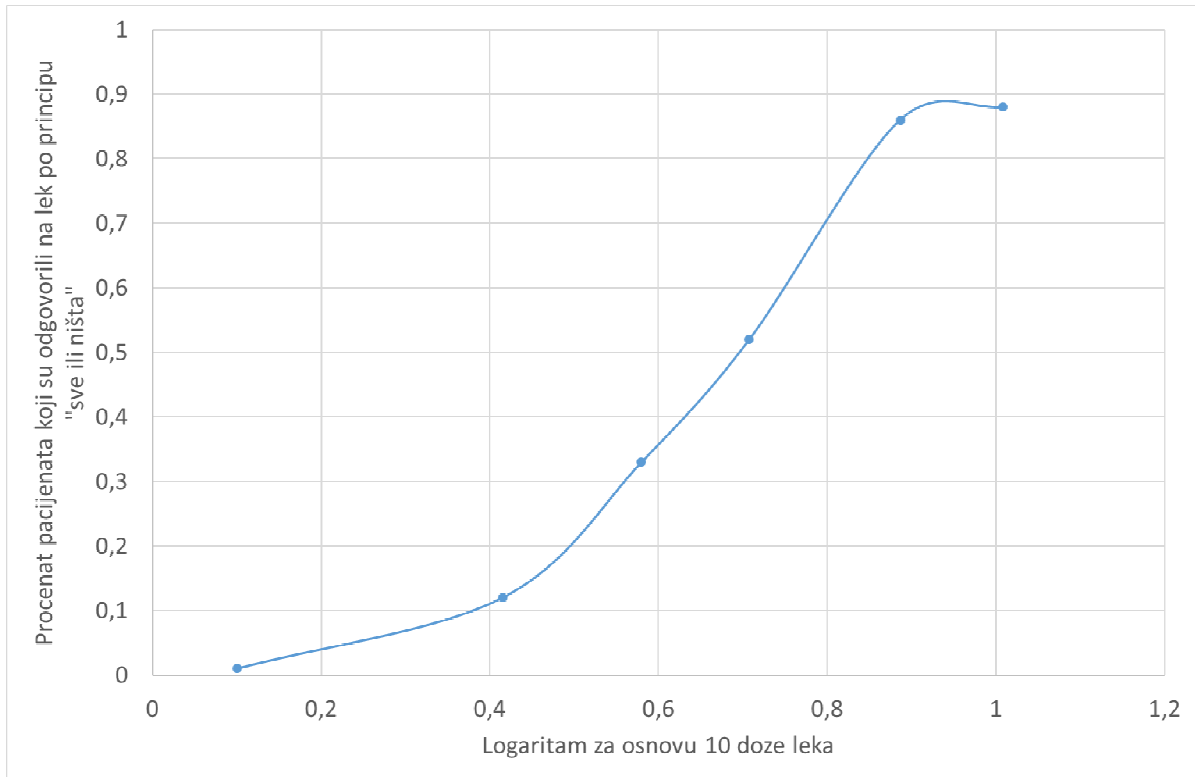
Уколико би логаритмовали дозе лека логаритмима са основом 10, ова хипербола би се трансформисала у сигмоидну линију (Слика 2).

И са једне, и са друге линије нам није лако да одредимо која је то доза лека која изазива одговор код 50% испитаника (ED50), јер

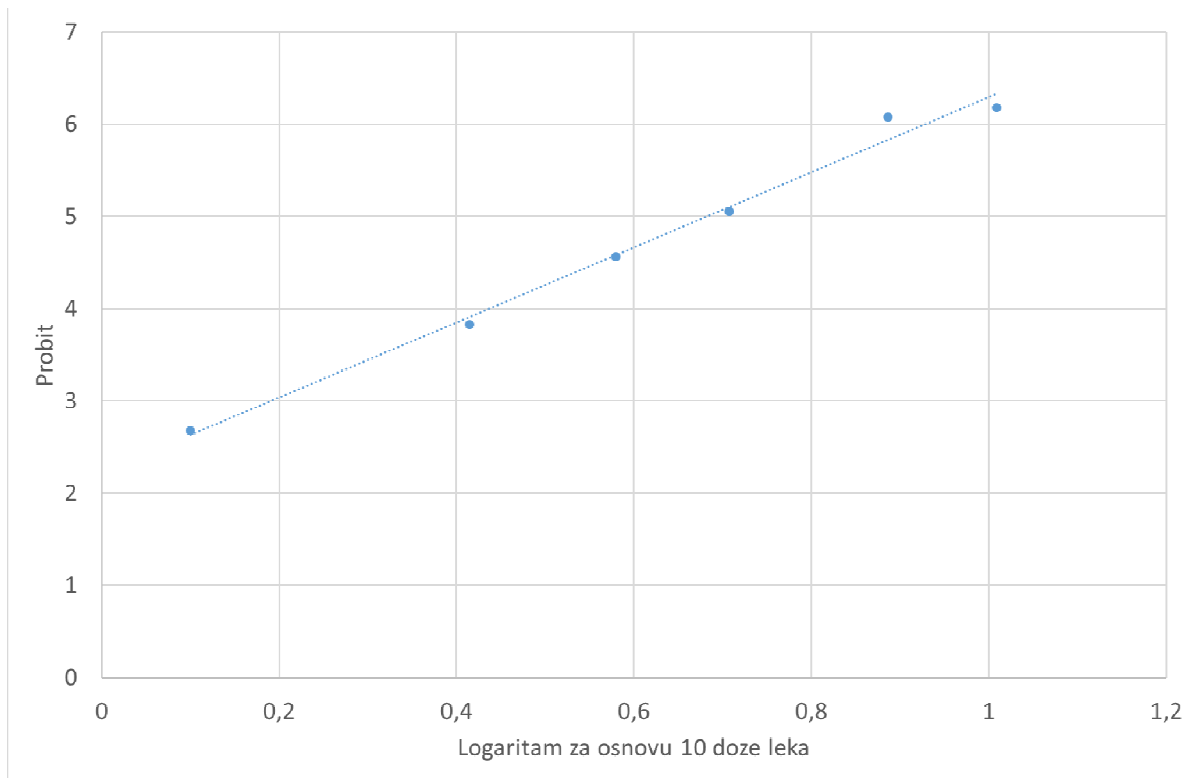
је тешко доћи до тачне једначине која би математички описала овакве сложене криве. Зато ћемо прибећи трансформацији друге, сигмоидне криве у праву линију, из чије једначине ћемо онда лако израчунати ED50. Проенти пацијената који су одговорили представљају заправо кумулативну вероватноћу одговора, за коју можемо претпоставити

да је нормално дистрибуирана. Ако узмемо инверзну функцију ове кумулативне вероватноће, добићемо заправо Z-вредности, које представљају број стандардних девијација за

које одређени проценат одговора одступа од најзаступљенијег процента у популацији наших испитаника (коме иначе одговара доза ED50).



Слика 2. Зависност процента пацијената који ће одговорити на лек од логаритма дозе лека



Слика 3. Линеарна веза између логаритма дозе лека и пробита

Ове Z-вредности, тј. вредности инверзне функције вероватноће одговора називамо пробитом. У пракси се тим вредностима увек додаје број 5, како би се избегли негативни бројеви, и негативне Z-вредности трансформисале у позитивне бројке^{3,4,5}.

Проценте пацијената који су одговорили можемо претворити у пробите на више начина, али је најједноставнији преко инверзне функције нормалне дистрибуције у Excel-у, којој додајемо број 5, као што је већ речено: $NORM.S.INV(\% \text{ који је одговорио})+5$.

Сада помоћу методе најмањих квадрата одредимо једначину линеарне регресије између логаритма за основу 10 доза лека и пробита (Слика 3), и потом из те једначине израчунамо колики је логаритам дозе за вредност пробита 5 (тј. Z вредност једнаку 0). Антилогаритмовањем израчунате вредности

добивамо ED50, тј. дозу лека на коју ће одговорити 50% пацијената, чиме је поступак калкулације завршен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akçay A. The Calculation of LD50 Using Probit Analysis. *The FASEB Journal*. 2013; 27(1_supplement): 1217.28-1217.28.
2. Bailey M, Williams NA, Wilson AD, Stokes CR. PROBIT: weighted probit regression analysis for estimation of biological activity. *J Immunol Methods*. 1992; 153(1-2): 261-2.
3. Prentice RL. A generalization of the probit and logit methods for dose response curves. *Biometrics*. 1976; 32(4): 761-8.
4. Bailey JM, Gregg KM. A technique for population pharmacodynamic analysis of concentration-binary response data. *Anesthesiology*. 1997; 86(4): 825-35.
5. Healy MJ. Estimating LD50s without a computer. *Parasitol Today (Regul Ed)*. 1988; 4(1): 25-7.