

UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
KATEDRA BIOFYZIKY A FYZIKÁLNÍCH VĚD



**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

**REGRESNÍ MODELY VE FARMAKOLOGII**

**ANNA HATAJOVÁ**

**Vedoucí diplomové práce: Mgr. VERONIKA BERNHAUEROVÁ, Ph.D.**

**HRADEC KRÁLOVÉ, 2024**

Tímto bych ráda poděkovala paní Mgr. Veronice Bernhauerové, Ph.D. za odborné vedení bakalářské práce, její trpělivost, cenné rady a vstřícný přístup.

Dále bych chtěla z celého srdce poděkovat své rodině za dlouhodobou podporu a pomoc v průběhu mého studia a při tvorbě práce.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové 15. 5. 2024

Podpis studenta

## **ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE**

Cílem bakalářské práce je nejen seznámení se s regresními modely a souvisejícími pojmy, ale také jejich aplikace na konkrétní farmakologická data. Dalším cílem je porozumění vztahům mezi prediktory a výsledkem a schopnost předpovídat nová pozorování. Součástí je rovněž demonstrace práce s numerickým softwarem.

## **ABSTRAKT**

Bakalářská práce se zaměřuje na aplikaci regresních modelů na reálná farmakologická data za použití aplikace Microsoft Excel. Cílem práce je implementovat regresní modely, demonstrovat jejich přesnost a schopnost modelovat složité vztahy v oblasti farmakologie.

V první části je popsána lineární regrese včetně definice lineárního modelu, odvození vztahů pro výpočet regresních koeficientů pomocí metody nejmenších čtverců, linearizace exponenciálního modelu a výpočet koeficientů korelace a determinace. Aplikace lineární regrese je následně demonstrována na reálných datech.

Druhá část se zabývá nelineární regresí, která se často uplatňuje při modelování komplexnějších situací. Představuje dvou-kompartmentový model a vztah dávka-odpověď, přičemž aplikace nelineární regrese je opět demonstrována na konkrétních příkladech s reálnými daty.

V závěrečné části jsou shrnuty dosažené výsledky.

## **ABSTRACT**

This bachelor thesis focuses on the application of regression models on real-world pharmacological data using Microsoft Excel. The aim of this thesis is to implement regression models and demonstrate their accuracy and ability to model complex relationships in pharmacology.

In the first part, linear regression is described, including the definition of linear model, the derivation of relationships to calculate regression coefficients using the least squares method, the linearization of the exponential model, and the calculation of correlation and determination coefficients. The application of linear regression is then demonstrated on real data.

The second part deals with nonlinear regression, which is often used in modelling more complex situations. It introduces a two-compartment model and the dose-response relationship, with the application of non-linear regression demonstrated on specific examples and real data.

The final section summarizes the obtained results.

# OBSAH

<b>1. Úvod .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Lineární regrese.....</b>	<b>3</b>
2.1.1    Definice a popis lineárního regresního modelu.....	3
2.1.2    Odvození vztahů pro výpočet regresních koeficientů na základě diferenciálního počtu; metoda nejmenších čtverců .....	5
2.1.3    Lineární regresní model v aplikaci Excel – funkce Řešitel.....	10
2.1.4    Linearizace exponenciálního modelu .....	13
2.1.5    Koeficient korelace a determinace .....	17
<b>3. Nelineární regrese .....</b>	<b>22</b>
3.1.1    Aplikace nelineární regrese – dvou-kompartmentový model.....	23
3.1.2    Vztah dávka-odpověď (Dose–response křivka) .....	31
<b>4. Shrnutí výsledků a závěr .....</b>	<b>43</b>
<b>5. Seznam obrázků .....</b>	<b>45</b>
<b>6. Seznam tabulek .....</b>	<b>46</b>
<b>7. Seznam grafů .....</b>	<b>47</b>
<b>8. Seznam použitých zdrojů .....</b>	<b>48</b>

# 1. ÚVOD

*„Regresní analýza je označení statistických metod, pomocí nichž odhadujeme hodnotu jisté náhodné veličiny (takzvané závislé proměnné, nazývané též cílová proměnná, regresand anebo vysvětlovaná proměnná) na základě znalosti jiných veličin (nezávislé proměnných, regresorů, kovariát anebo vysvětlujících proměnných).“ [1]*

Tato disciplína statistiky není pouhým výtvozem moderním doby, ale její kořeny sahají až do pradávných dob, kdy lidé pozorovali opakující se vzorce v přírodě a snažili se jim porozumět. Postupně z těchto pozorování vzešly základní principy a pravidla, která se s rozvojem společnosti a technologií stále zdokonalovala, až dosáhla podoby současné regresní analýzy.

Vůbec poprvé se pojem regrese objevil v souvislosti s prací anglického vědce Francise Galtona v 19. století. Konkrétně se jednalo o regresi k průměru, kterou Galton zavedl při svém pozorování dědičnosti výšky z rodičů na děti. Během svého pozorování zjistil, že děti vysokých rodičů jsou sice vyšší než ostatní děti, ale v průměru menší než jejich rodiče. A naopak, že děti méně vysokých rodičů jsou sice nižší než ostatní děti, ale v průměru vyšší než jejich rodiče. Galton si své poznatky pečlivě zapisoval a hledal mezi nimi spojitost, během čehož objevil i regresní přímky. Nebyla to tedy regrese v takovém smyslu, jak ji vnímáme dnes, ale určitě můžeme říct, že se stala základem pro další rozvoj regresní analýzy. [2]

Na vývoji moderní regresní analýzy se významně podíleli dva vědci, Adrien-Marie Legendre a Carl Friedrich Gauss, ti nezávisle na sobě vyvinuli metodu nejmenších čtverců, která se stala nepostradatelným základem moderní regresní analýzy a jež se využívá pro lepší vyhodnocení experimentálního měření. Jejím cílem je minimalizovat součet čtverců odchylek mezi skutečnými (měřenými) hodnotami a přibližnými hodnotami. [3]

Velký úspěch zaznamenala regresní analýza ve 20. století, kdy se díky ní prokázala přímá spojitost mezi kouřením a zvýšeným rizikem vzniku rakoviny plic u kuřáků. Tato zpráva vyvolala velký rozruch a vedla k rozsáhlým kampaním proti kouření, na krabičkách cigaret se začaly objevovat varovné nápisy a celkově přispěla k snížení počtu kuřáků v mnoha částech světa. [4]



S postupem času se tedy regresní analýza stala mocným nástrojem, který se využívá v každé vědě a v každém odvětví. Vyvinulo se mnoho regresních modelů, které nám pomáhají pochopit spletité vztahy mezi obrovským množstvím dat. Jak ale poznáme, který z těchto modelů nejlépe odpovídá datům, a tedy poskytuje nejlepší výsledky, z nichž můžeme odvodit další postup například v léčbě?

## 2. LINEÁRNÍ REGRESE

Prvním typem regrese, který je využíván k modelování dat, je lineární regrese. Jde o nejjednodušší typ regrese, který má za cíl proložit naměřené body přímkou tak, aby co nejpřesněji vystihovala vztah mezi proměnnými, přičemž k jejímu správnému proložení se nejčastěji využívá metoda nejmenších čtverců, kterou popíšu později. [5]

### 2.1.1 Definice a popis lineárního regresního modelu

Lineární regresní model je matematický model, který popisuje vztah mezi závislou (vysvětlovanou) proměnnou  $y$  a jednou nebo více nezávislými (vysvětlujícími) proměnnými  $x$ . Pomocí lineárního regresního modelu lze najít lineární funkční vztah mezi těmito proměnnými a využít ho k predikci hodnoty závislé proměnné na základě znalosti hodnot nezávislých proměnných. [5]

#### Nezávislá proměnná

Jedná se o proměnnou, jejíž hodnoty lze záměrně ovlivnit a měnit. [6]

Př. Je měřena koncentrace léčiva v krvi pacienta v závislosti na podané dávce. Dávka je v tomto případě nezávislou proměnnou, neboť ji lze měnit tak, abychom dosáhli požadované koncentrace léčiva v krvi pacienta.

#### Závislá proměnná

Proměnná, u níž se očekává, že se její hodnoty změní změnou hodnot nezávisle proměnné. Z toho plyne, že nezávislé proměnné ovlivňují závislé proměnné. [6]

Př. Je měřena koncentrace léčiva v krvi pacienta v závislosti na podané dávce. Tentokrát je závislou proměnnou koncentrace léčiva, která se bude měnit v závislosti na snížení či zvýšení dávky podané pacientovi.

#### Lineární vztah

Je reprezentován rovnicí  $y = ax + b$ , kde  $y$  je závislá proměnná,  $x$  je nezávislá proměnná, koeficient  $a$  představuje směrnici a koeficient  $b$  posun.

## Reziduální chyby

V předchozích příkladech jsem popsala celou situaci velmi zjednodušeně. Ve skutečnosti je každý reálný soubor dat či proces zatížen nějakým náhodným šumem, který se označuje jako reziduální chyba. Je to vlastně rozdíl mezi skutečnými pozorovanými hodnotami a hodnotami, které předpovídá lineární model. Příčin vzniku těchto chyb je mnoho, mohou vznikat například z důvodu nesprávné kalibrace přístroje, lidské chyby nebo okolních vlivů jako jsou teplota či vlhkost.

## Rovnice lineárního regresního modelu

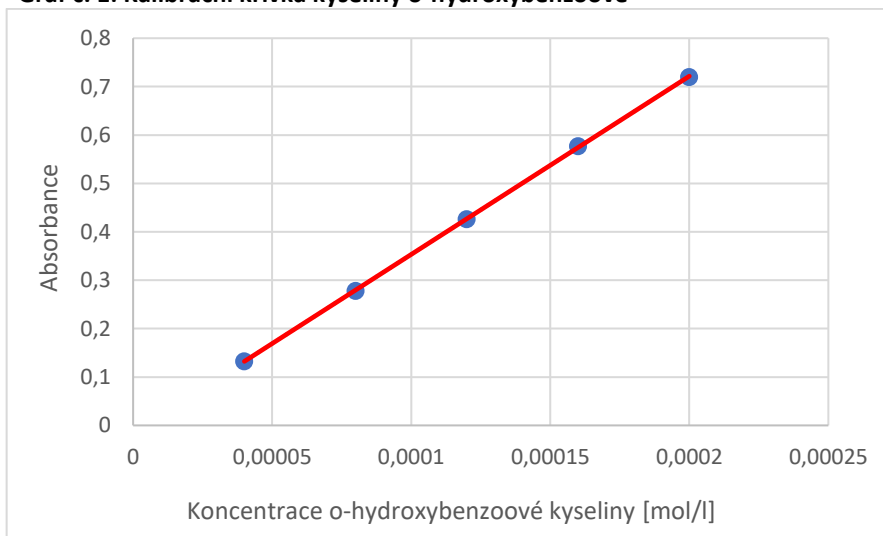
Výše popsané pojmy je možné vyjádřit rovnicí lineárního regresního modelu, která má tvar:

$$y = ax + b \quad (1)$$

Kde  $y$  představuje závislou náhodnou proměnnou (tu, kterou chceme předpovědět či vysvětlit),  $x$  představuje nezávislou náhodnou proměnnou (proměnnou, pomocí které můžeme předpovědět nebo vysvětlit závislou proměnnou),  $a, b$  jsou konstanty nazývané regresní koeficienty, které popisují vztah mezi veličinami. [7]

Graf č. 1 znázorňuje kalibrační křivku kyseliny o-hydroxybenzoové jako názornou ukázkou lineárního regresního modelu.

Graf č. 1: Kalibrační křivka kyseliny o-hydroxybenzoové



Zdroj: vlastní zpracování.

### 2.1.2 Odvození vztahů pro výpočet regresních koeficientů na základě diferenciálního počtu; metoda nejmenších čtverců

Regresní koeficienty, v tomto případě  $a$  a  $b$ , jsou parametry, které svojí hodnotou určují vlastnosti dané přímky, tj. sklon (koeficient  $a$ ) a posun (koeficient  $b$ ). [8]

Sklon přímky je vyjádřen pomocí regresního koeficientu  $a$ . Pokud je jeho hodnota kladná, jedná se o kladnou lineární závislost mezi proměnnými  $x$  a  $y$  a přímka bude stoupající. Naopak, pokud je jeho hodnota záporná, jde o nepřímou lineární závislost mezi proměnnými  $x$  a  $y$  a přímka bude klesající. [8]

Pomocí regresního koeficientu  $b$  je možné zjistit posun neboli průsečík přímky s osou  $y$ . Kladná hodnota koeficientu  $b$  naznačuje, že regresní přímka protne osu  $y$  nad počátkem souřadnicových os. Při záporné hodnotě koeficientu  $b$  to bude naopak a přímka protne osu  $y$  pod počátkem souřadnicových os. [8]

#### Výpočet koeficientů $a$ a $b$ :

Matematický zápis součtu čtvercových reziduí je následující:

$$\varepsilon_1^2 + \varepsilon_2^2 + \varepsilon_3^2 + \dots + \varepsilon_n^2 = \sum_{i=1}^n \varepsilon_i^2,$$

kde  $n$  je celkový počet pozorování a  $\sum$  je součtový operátor.

Výše zmíněná rovnice je známá jako součet čtvercových reziduí (z angličtiny, the sum of squared residuals, SSR). Pokud zapíšeme  $\varepsilon_i = y_i - \bar{y}$ , kde  $\bar{y}$  je průměr naměřených hodnot  $y_i$ ,  $i = 1, \dots, n$ , vypadá výsledná rovnice SSR takto:

$$SSR = \sum_{i=1}^n \varepsilon_i^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 = \sum_{i=1}^n [y_i - (ax_i + b)]^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - ax_i - b)^2$$

Pro nalezení parametrů  $a$  a  $b$  chceme, aby součet čtvercových reziduí, tj. funkce  $SSR(a, b)$ , byl minimální, tj.

$$SSR(a, b) = \sum_{i=1}^n (y_i - ax_i - b)^2 \rightarrow \min.$$

Je tedy nezbytné nalézt první parciální derivace funkce  $SSR(a, b)$  podle obou parametrů  $a$  i  $b$  a položit tyto derivace tak, aby byly rovny nule. Tím získáme následující dvě rovnice:

$$\frac{dSSR}{db} = \sum_{i=1}^n [2(y_i - ax_i - b)(-1)] = \sum_{i=1}^n -2(y_i - ax_i - b) = 0$$

$$\frac{dSSR}{da} = \sum_{i=1}^n [2(y_i - ax_i - b)(-x_i)] = \sum_{i=1}^n -2x_i(y_i - ax_i - b) = 0$$

Následně musíme provést několik algebraických výpočtů pro získání jednotlivých regresních koeficientů.

Výpočty pro získání koeficientu  $b$  jsou následující:

$$\sum_{i=1}^n -2(y_i - ax_i - b) = 0$$

$$\sum_{i=1}^n (y_i - ax_i - b) = 0$$

$$\sum_{i=1}^n y_i - a \sum_{i=1}^n x_i - nb = 0$$

$$nb = \sum_{i=1}^n y_i - a \sum_{i=1}^n x_i$$

$$b = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i - \frac{1}{n} a \sum_{i=1}^n x_i$$

Pokud použijeme notaci pro průměr veličin  $x$  a  $y$ , dostaneme:

$$b = \bar{y} - a\bar{x}, \quad (2)$$

kde  $\bar{x}$  a  $\bar{y}$  jsou průměry jednotlivých proměnných.

Výpočty pro získání koeficientu  $a$ :

$$\sum_{i=1}^n -2x_i(y_i - ax_i - b) = 0$$

$$\sum_{i=1}^n x_i(y_i - ax_i - b) = 0$$

$$\sum_{i=1}^n x_i y_i - \sum_{i=1}^n ax_i x_i - \sum_{i=1}^n bx_i = 0$$

$$\sum_{i=1}^n x_i y_i - a \sum_{i=1}^n x_i^2 - b \sum_{i=1}^n x_i = 0$$

$$\sum_{i=1}^n x_i y_i - a \sum_{i=1}^n x_i^2 - \left[ \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i - \frac{1}{n} a \sum_{i=1}^n x_i \right] \sum_{i=1}^n x_i = 0$$

$$\sum_{i=1}^n x_i y_i - a \left[ -\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \sum_{i=1}^n x_i + \sum_{i=1}^n x_i^2 \right] - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i \sum_{i=1}^n x_i = 0$$

$$\sum_{i=1}^n x_i y_i - a \left[ -\frac{1}{n} \left( \sum_{i=1}^n x_i \right)^2 + \sum_{i=1}^n x_i^2 \right] - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i \sum_{i=1}^n x_i = 0$$

$$a = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \sum_{i=1}^n y_i}{\sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{1}{n} \left( \sum_{i=1}^n x_i \right)^2},$$

případně

$$a = \frac{n \sum_{i=1}^n x_i y_i - \sum_{i=1}^n x_i \sum_{i=1}^n y_i}{n \sum_{i=1}^n x_i^2 - \left( \sum_{i=1}^n x_i \right)^2}.$$

Alternativně můžeme zapsat i jako

$$a = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i - \bar{y} \sum_{i=1}^n x_i}{\sum_{i=1}^n x_i^2 - \bar{x} \sum_{i=1}^n x_i}. \quad (3)$$

Koeficient  $b$  dopočítáme dosazením výrazu (3) pro  $a$  do rovnosti (2) pro  $b$ .

### 2.1.2.1 Metoda nejmenších čtverců

Metoda nejmenších čtverců je základní statistickou metodou používanou k vyhodnocování výsledků experimentálního měření. Jejím cílem je minimalizovat součet čtverců odchylek mezi skutečnými (měřenými) hodnotami a přibližnými hodnotami. [9]

Metoda nejmenších čtverců bude vysvětlena na následujícím příkladu. Provedla se měření a pro konkrétní hodnoty  $x$  se naměřily i odpovídající hodnoty  $y$ . Následně se vše zaznamenalo do grafu, z něhož je patrné, že body neleží na jedné přímce. Cílem je nalézt hodnoty koeficientů  $a, b$ , tak aby regresní přímka popisovala naměřené hodnoty co nejlépe. [10]

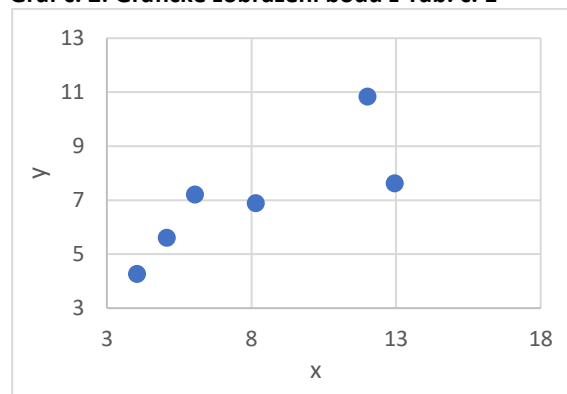
Naměřené hodnoty využívané pro následující výpočty jsou uvedeny v Tabulce č. 1 a znázorněny v Grafu č.2.

Tab. č 1: Naměřené hodnoty

$x$	$y$
4,05	4,27
5,07	5,60
6,04	7,21
8,15	6,89
12,96	7,62
12,01	10,83

Zdroj: převzato a upraveno z [9].

Graf č. 2: Grafické zobrazení bodů z Tab. č. 1



Zdroj: vlastní zpracování.

Pro nalezení odpovídající rovnice přímky musíme nejdříve vypočítat několik hodnot a to:

- Pro každý bod  $(x_i, y_i)$  vypočítat  $x_i^2$  a  $x_i y_i$ . Výsledné hodnoty jsou uvedeny v tabulce níže:

$i$	$x_i$	$y_i$	$x_i^2$	$x_i y_i$
1	4,05	4,27	16,37	17,29
2	5,07	5,60	25,68	28,39
3	6,04	7,21	36,50	43,58
4	8,15	6,89	66,35	56,15
5	12,96	7,62	167,84	98,78
6	12,01	10,83	144,14	130,08

- Spočítat sumy pro všechny  $x_i, y_i, x_i^2$  a  $x_i y_i$  pro získání  $\sum_{i=1}^n x_i, \sum_{i=1}^n y_i, \sum_{i=1}^n (x_i^2), \sum_{i=1}^n (x_i y_i), (\sum_{i=1}^n x_i)^2$ . Výsledné hodnoty sum jsou uvedeny v tabulce níže:

$\sum_{i=1}^n x_i$	$\sum_{i=1}^n y_i$	$\sum_{i=1}^n (x_i^2)$	$\sum_{i=1}^n (x_i y_i)$	$(\sum_{i=1}^n x_i)^2$
48,26	42,44	456,89	374,27	2329,21

- Z těchto hodnot vypočítat sklon  $a$ , kde  $n$  je počet bodů:

$$a = \frac{n \sum_{i=1}^n (x_i y_i) - \sum_{i=1}^n (x_i) \cdot \sum_{i=1}^n (y_i)}{n \sum_{i=1}^n (x_i^2) - (\sum_{i=1}^n (x_i))^2}$$

$$a = \frac{6 \cdot 374,27 - 48,26 \cdot 42,44}{6 \cdot 456,89 - 2329,21} = 0,48$$

- Vypočítat posun  $b$ :

$$b = \frac{\sum_{i=1}^n y_i - a \sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

$$b = \frac{42,44 - 0,48 \cdot 48,26}{6} = 3,21$$

- Sestavit rovnici přímky:

$$y = ax + b$$

$$y = 0,48x + 3,21$$

Výsledné hodnoty jsou uvedeny v Tabulce č. 2.

**Tab. č. 2: Tabulka vypočtených hodnot pro rovnici (1)**

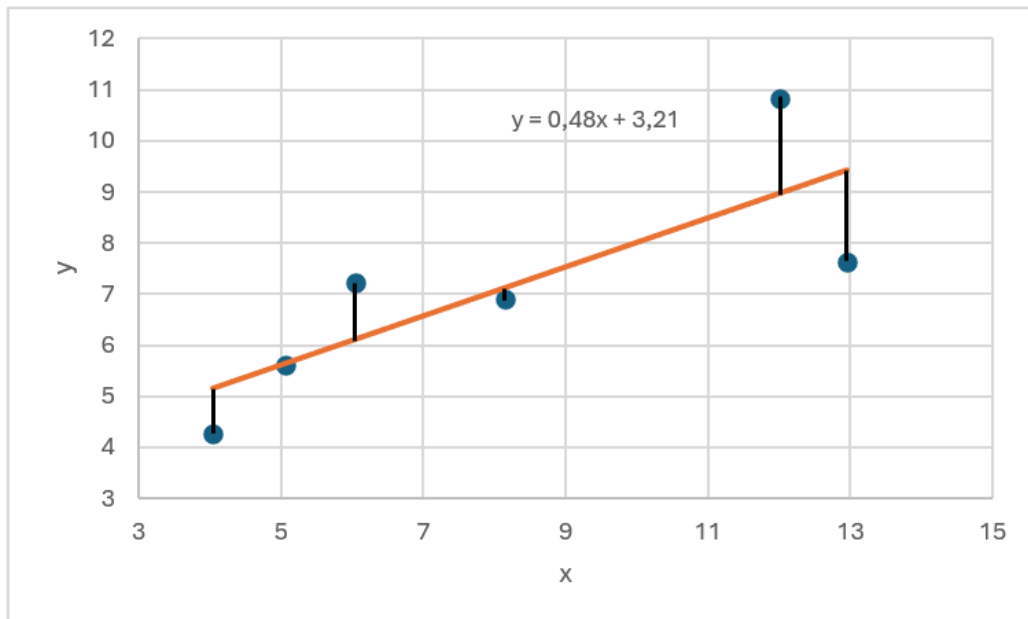
$i$	$x_i$	$y_i$	$y = 0,48x + 3,21$
1	4,05	4,27	5,15
2	5,07	5,60	5,64
3	6,04	7,21	6,11
4	8,15	6,89	7,12
5	12,96	7,62	9,43
6	12,01	10,83	8,97

Zdroj: vlastní zpracování.



Výsledná regresní přímka je znázorněna v Grafu č. 3.

**Graf č. 3: Zobrazení výsledné regresní přímky  $y = 0,48x + 3,21$**



Zdroj: vlastní zpracování.

Manuální výpočet koeficientů  $a$ ,  $b$  pro zjištění polohy přímky se v praxi používá jen výjimečně. Často se využívá vhodný statistický software, kde lze na zkoumaná data aplikovat již připravené nástroje či funkce pro lineární regresi, a to například program Microsoft Excel, StatSoft Statistica nebo GraphPad Prism.

### 2.1.3 Lineární regresní model v aplikaci Excel – funkce Řešitel

Pomocí aplikace Excel je možné si velice snadno namodelovat jednoduchý lineární regresní model. K vyřešení regresního modelu je zapotřebí funkce Řešitel, což je doplněk v aplikaci Excel, který disponuje optimalizačním (minimalizačním) algoritmem, s jehož pomocí lze minimalizovat součet čtverců reziduí mezi daty a regresní přímkou a tím pádem nalézt hodnoty regresních koeficientů a určit tak parametry regresní přímky.

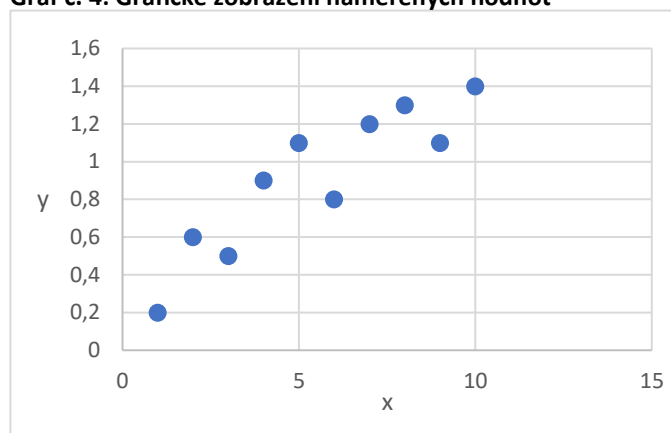
Řešení lineárního regresního modelu budu demonstrovat na následujícím příkladu, který zahrnuje několik naměřených dat (Tabulka č. 3), která byla zanesena do Grafu č. 4.

Tab. č. 3: Naměřené hodnoty

$x$	$y_{(x)}$
1	0,20
2	0,60
3	0,50
4	0,90
5	1,10
6	0,80
7	1,20
8	1,30
9	1,10
10	1,40

Zdroj: vlastní zpracování.

Graf č. 4: Grafické zobrazení naměřených hodnot



Zdroj: vlastní zpracování.

Pro nalezení koeficientů  $a$ ,  $b$  využijí nástroj Řešitel.

Prvním krokem je volba počátečních hodnot koeficientů  $a$  a  $b$ , které jsou v tomto případě  $a = 0,15$  a  $b = 0,12$ .

V Tabulce č. 4 jsou pak uvedeny hodnoty pro nezávislou proměnnou  $x$  (druhý sloupec) a hodnoty  $y_{(x)}$  (třetí sloupec) reprezentující naměřená data. Ve čtvrtém sloupci jsou dopočítány hodnoty  $y$  ze vztahu (1). V pátém sloupci jsou vypočteny hodnoty rozdílu mezi skutečnými a spočítanými hodnotami a v šestém sloupci jsou uvedeny jejich druhé mocniny. Cílem je minimalizovat součet těchto druhých mocnin. [11]

Tab. č. 4: Vypočtené hodnoty pro vytvoření regresní přímky

	$x$	$y_{(x)}$	$y = ax + b$	$y - y_{(x)}$	$(y - y_{(x)})^2$	$a$	$b$
	1	0,20	0,27	0,07	0,00		
	2	0,60	0,42	-0,18	0,03		
	3	0,50	0,57	0,07	0,00		
	4	0,90	0,72	-0,18	0,03		
	5	1,10	0,87	-0,23	0,05		
	6	0,80	1,02	0,22	0,05		
	7	1,20	1,17	-0,03	0,00		
	8	1,30	1,32	-0,02	0,00		
	9	1,10	1,47	0,37	0,14		
	10	1,40	1,62	0,22	0,05		
<b>Suma</b>					0,36		
<b>Hodnoty</b>						0,15	0,12

Zdroj: vlastní zpracování.

Minimalizaci v modulu Řešitel provedu pomocí gradientní metody. Výsledné hodnoty jsou uvedené v následující Tabulce č. 5.

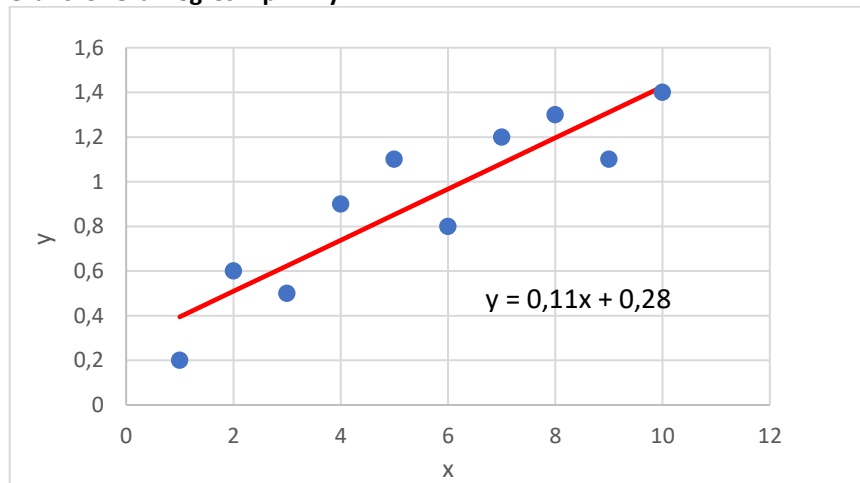
**Tab. č. 5: Výsledné hodnoty po provedení minimalizace pomocí nástroje Řešitel**

	$x$	$y_{(x)}$	$y = ax + b$	$y - y_{(x)}$	$(y - y_{(x)})^2$	$a$	$b$
	1	0,2	0,39	0,19	0,04		
	2	0,6	0,51	-0,09	0,01		
	3	0,5	0,62	0,12	0,02		
	4	0,9	0,74	-0,16	0,03		
	5	1,1	0,85	-0,25	0,06		
	6	0,8	0,97	0,17	0,03		
	7	1,2	1,08	-0,12	0,01		
	8	1,3	1,20	-0,10	0,01		
	9	1,1	1,31	0,21	0,04		
	10	1,4	1,43	0,03	0,00		
<b>Suma</b>					0,25		
<b>Hodnoty</b>						0,11	0,28

Zdroj: vlastní zpracování.

Výsledná regresní přímka a její rovnice jsou zobrazeny v Grafu č. 5.

**Graf č. 5: Graf regresní přímky**



Zdroj: vlastní zpracování.

## 2.1.4 Linearizace exponenciálního modelu

Velmi často se lze setkat s tím, že teoretický vztah mezi dvěma proměnnými není lineární, tj. že pozorovaná nebo naměřená data lze lépe popsat jiným modelem než lineárním. V biologii jsou pozorovaná nebo naměřená data velmi často analyzována pomocí exponenciálního modelu. Předpisem exponenciálního modelu je vztah:

$$y = be^{ax}, \quad (4)$$

kde  $x$  je nezávislá proměnná,  $y$  je závislá proměnná a  $a$  a  $b$  jsou konstanty.

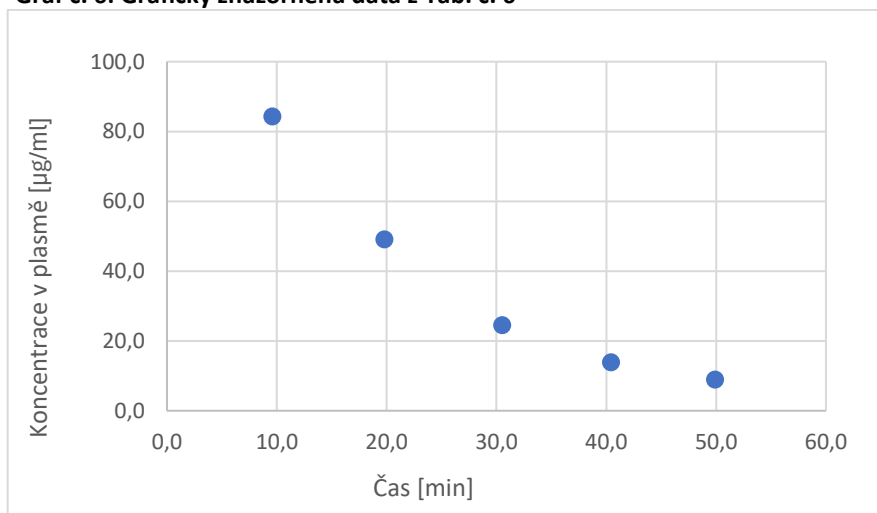
Výše popsané přiblížím na obecném příkladu rozpadu léčiva v krvi pacienta. Vstupní data jsou v Tabulce č. 6 a graficky znázorněna v Grafu č. 6.

Tab. č. 6: Vstupní data využitá pro linearizaci exponenciálního modelu

Čas [min]	Koncentrace v plasmě [μg/ml]
9,59	84,24
19,78	49,10
30,52	24,50
40,42	13,86
49,89	8,93

Zdroj: převzato z [12].

Graf č. 6: Graficky znázorněná data z Tab. č. 6



Zdroj: vlastní zpracování dle [12].

Již na první pohled je patrné, že body neleží na jedné přímce. Abychom mohli využít lineární regresi, musíme nejdříve linearizovat exponenciální model, tj. logaritmovat exponenciální tvar rovnice:

$$\ln y = \ln b + ax$$

Podobně jako v předchozím případě, pro výpočet regresních koeficientů  $a$  a  $b$ , je nutné spočítat sumy pro všechny  $\ln y_i$ ,  $x_i^2$ ,  $x_i \ln y_i$ , pro získání  $\sum_{i=1}^n (\ln y_i)$ ,  $\sum_{i=1}^n (x_i)^2$ ,  $\sum_{i=1}^n (x_i)(\ln y_i)$ . Dále je nutné spočítat průměrné hodnoty  $\bar{x}$  a  $\overline{\ln y}$ .

Ve výpočtech se také vyskytuje  $n$ , které udává počet dat a zde je rovno pěti.

Hodnoty využitě při linearizaci exponenciálního modelu jsou uvedeny v Tabulce č. 7.

**Tab. č. 7: Číselné hodnoty použité pro linearizaci exponenciálního modelu**

$i$	Čas [min]	Koncentrace [μg/ml]	$\ln y_i$	$x_i^2$	$x_i \cdot \ln y_i$	$\bar{x}$	$\overline{\ln y}$	$\left(\sum_{i=1}^n x_i\right)^2$
1	9,59	84,24	4,43	91,98	57,38			
2	19,78	49,10	3,89	391,16	199,90			
3	30,52	24,50	3,19	931,72	475,84			
4	40,42	13,86	2,63	1633,66	735,36			
5	49,89	8,93	2,19	2488,55	965,13			
<b>Sumy</b>	150,20	180,62	16,34	5537,06	432,64			
<b>Hodnoty</b>						30,04	3,27	22558,88

Zdroj: vlastní zpracování dle [12].

Pomocí těchto vypočtených hodnot lze zjistit hodnotu koeficientu  $a$  a to ze vztahu:

$$a = \frac{n \sum_{i=1}^n (x_i) \cdot (\ln y_i) - \sum_{i=1}^n (x_i) \cdot \sum_{i=1}^n (\ln y_i)}{n \sum_{i=1}^n (x_i)^2 - (\sum_{i=1}^n (x_i))^2}$$

Dosazením získáme rovnici:

$$a = \frac{5 \cdot 432,64 - 150,20 \cdot 16,34}{5 \cdot 5537,06 - 22558,88},$$

což je:

$$a = -0,06.$$

Nyní můžeme vypočítat hodnotu  $lnb$  jako:

$$lnb = \overline{lny} - a\bar{x}.$$

Dosažením hodnot vychází výsledek:

$$lnb = 3,27 + 0,06 \cdot 30,04$$

$$lnb = 4,98$$

$$b = 145,47$$

Vypočtené koeficienty dosadíme do lineární rovnice  $lny = ax + lnb$ , jejíž výsledný tvar bude:

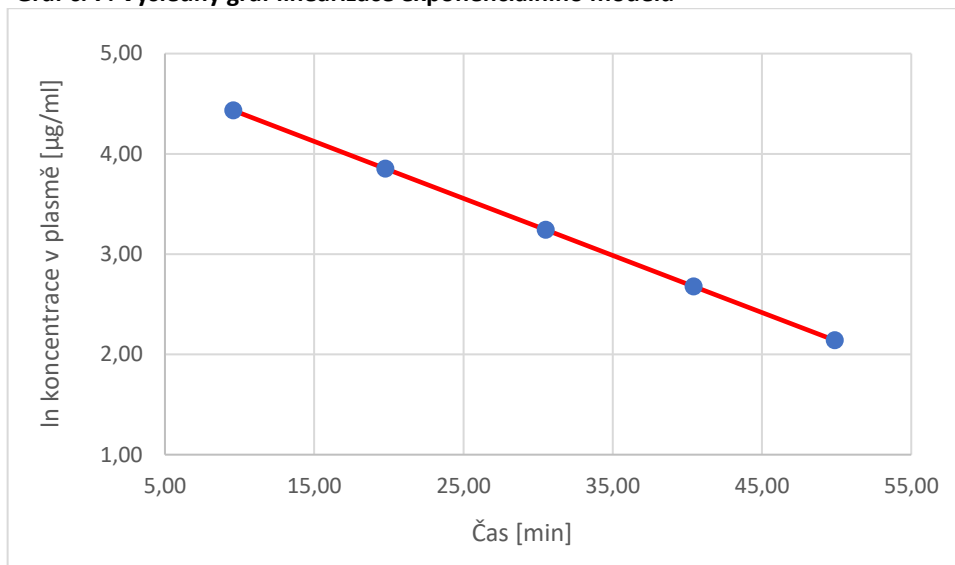
$$lny = -0,06x + 4,98,$$

Exponenciální model bude mít poté tvar:

$$y = 145,47 \cdot e^{-0,06}.$$

Linearizovaný graf poklesu koncentrace léčiva v krvi pacienta v závislosti na čase je zobrazen v Grafu č. 7.

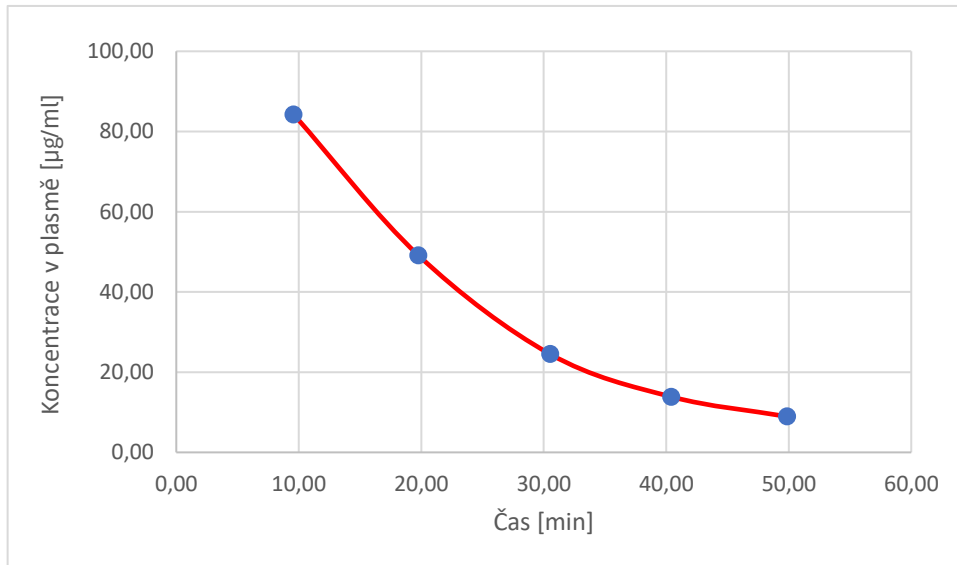
**Graf č. 7: Výsledný graf linearizace exponenciálního modelu**



Zdroj: vlastní zpracování.

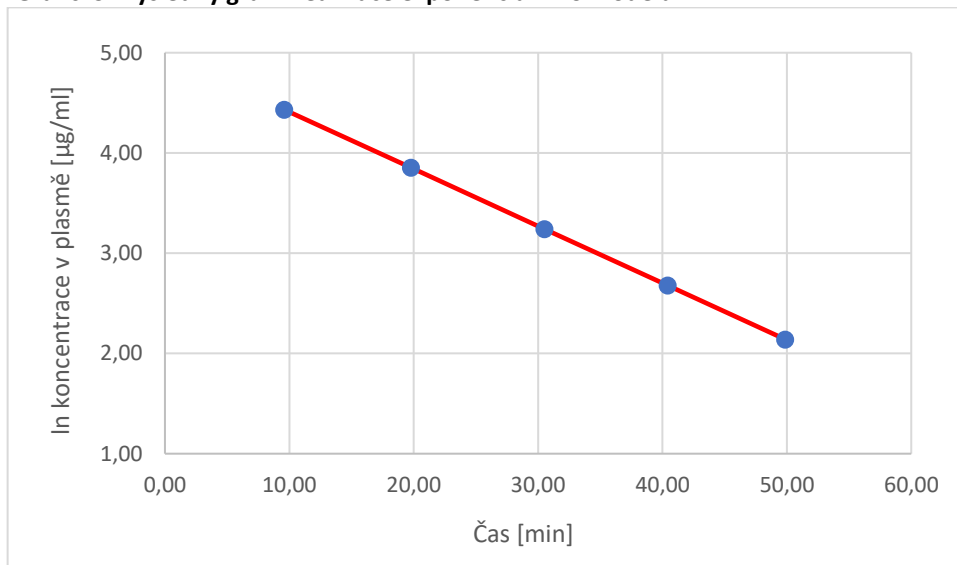
Pro srovnání jsou níže vloženy grafy znázorňující model před (Graf č. 8) a po linearizaci (Graf č. 9).

**Graf č. 8: Tvar exponenciálního modelu před linearizací**



Zdroj: vlastní zpracování dle [12].

**Graf č. 9: Výsledný graf linearizace exponenciálního modelu**



Zdroj: vlastní zpracování.

## 2.1.5 Koeficient korelace a determinace

### 2.1.5.1 Koeficient korelace

Pojem korelace má původ v latinském slově *correlatio* a můžeme jej popsat jako vzájemný vztah nebo souvztažnost mezi znaky, veličinami a ději. Jako souvztažnost si lze představit situaci, kdy změna u jedné veličiny vyvolá změnu i u druhé veličiny, jelikož obě jsou na sobě navzájem závislé.

Podle počtu korelovaných znaků můžeme rozdělit korelaci na jednoduchou, která popisuje vztah pouze dvou znaků, či mnohonásobnou, která popisuje vztahy více než dvou znaků. Následně se korelace rozlišuje na kladnou a zápornou, přičemž kladná korelace označuje přímou lineární závislost, zatímco záporná korelace označuje nepřímou lineární závislost. [5]

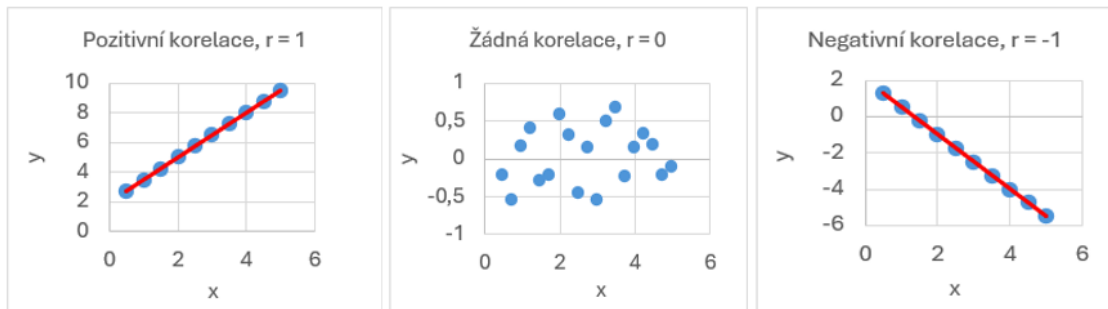
Ukazatelem korelace je korelační koeficient, který se ve farmakologii stává důležitým statistickým nástrojem, neboť usnadňuje pochopení vztahů mezi různými parametry, jež mají například zásadní význam pro vývoj léčiv. Pomocí korelačních koeficientů ( $r$ ) se kvantitativně vyjadřuje těsnost (síla) vzájemné závislosti obou sledovaných proměnných. Samotný koeficient nabývá hodnot v intervalu  $[-1;1]$ . [5]

- Hodnota korelačního koeficientu  $-1$  znamená nepřímou závislost, kdy zvýšení hodnot jednoho znaku vyvolá zmenšení hodnot druhého znaku.
- Hodnota korelačního koeficientu  $0$  odkazuje na situaci, kdy mezi znaky neexistuje závislý vztah.
- Hodnota korelačního koeficientu  $1$  odkazuje na situaci, kdy je mezi znaky závislý vztah a kdy zvýšením hodnot jednoho znaku dojde k zvýšení hodnot druhého znaku.



Graficky jsou jednotlivé možnosti koeficientu korelace znázorněny v Obrázku č. 1.

Obr. č. 1: Příklad kladné, nulové a záporné korelace



Zdroj: převzato z [13].

### 2.1.5.2 Pearsonův lineární korelační koeficient $r_{xy}$

Jedná se o jeden z nejčastěji používaných typů korelačního koeficientu, který je zároveň klíčovým ukazatelem síly vztahu mezi dvěma náhodnými spojitými proměnnými  $x$  a  $y$ . Můžeme ho vypočítat z  $n$  párových hodnot  $[(x_i; y_i)]$ , které byly změřeny na  $n$  náhodně vybraných jednotkách. Koeficient může nabývat hodnot v intervalu  $[-1; 1]$ . Pokud dosáhne hodnoty 1 nebo -1, lze  $y$ -souřadnici bodu přesně vypočítat z jeho  $x$ -souřadnice pomocí lineárního vztahu. Výpočet korelačního koeficientu ( $r_{xy}$ ) probíhá na základě tzv. kovariance  $s_{xy}$  a směrodatných odchylek  $s_x$  a  $s_y$  obou proměnných, kdy pro kovarianci  $x$  a  $y$  platí:

$$s_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{n - 1},$$

a pro Pearsonův korelační koeficient platí:

$$r_{xy} = \frac{s_{xy}}{s_x s_y}$$

Je důležité mít na paměti, že Pearsonův korelační koeficient vyjadřuje výhradně sílu lineárního vztahu a nedokáže adekvátně zachytit jiné typy vztahů, i když mohou být velmi silné. Také je klíčové si uvědomit, že tento koeficient nemůže poskytnout kompletní popis dat, i v případě velmi výrazného lineárního vztahu, protože pro úplný popis dat je výhodné znát i rovnici přímky, která vystihuje tvar vztahu. [14]

### 2.1.5.3 Spearmanův korelační koeficient

Spearmanův korelační koeficient, jehož teoretická hodnota se označuje symbolem  $\rho_s$ , je neparametrický statistický ukazatel měřící sílu a směr vztahu mezi dvěma proměnnými  $x$  a  $y$ . Na rozdíl od Pearsonova korelačního koeficientu, který předpokládá lineární vztah mezi proměnnými a normální rozdělení dat, Spearmanův koeficient porovnává pořadové hodnoty proměnných namísto samotných hodnot. Tím umožňuje identifikovat nejen lineární, ale i nelineární vztahy mezi proměnnými. [6]

Neparametrické statistické metody se vyznačují svou robustností vůči odchylkám od normality analyzovaných proměnných a jsou často preferovány v analýzách, kde nejsou splněny parametrické předpoklady. Spearmanův korelační koeficient, jakožto příklad neparametrického statistického nástroje, operuje na základě transformace původních kvantitativních dat na jejich pořadí. Tento přístup eliminuje vliv odlehlých hodnot, které by mohly zkreslit výsledky analýzy. Namísto samotných hodnot proměnných se tedy analyzuje jejich pořadí, čímž se minimalizuje citlivost k odlehlé hodnotě. [13]

Z tohoto postupu vychází i vzorec pro výpočet Spearmanova korelačního koeficientu. Nejprve jsou původní hodnoty proměnných  $x$  a  $y$  transformovány jedna po druhé na jejich pořadí a následně se počítá hodnota korelace, která operuje s rozdíly v pořadí  $x$  a  $y$  pro jednotlivá pozorování, kterých je  $n$ .

Spearmanův korelační koeficient pro daný výběr  $(x_i, y_i)$  můžeme vypočítat podle vzorce:

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum D_i^2}{n(n^2 - 1)}$$

Kde  $D_i$  jsou rozdíly pořadí hodnot  $x_i$  a  $y_i$  vzhledem k ostatním hodnotám seřazeného podle velikosti. Před výpočtem je nutné oběma řadám čísel  $x_i$  a  $y_i$  tato pořadí přiřadit. [6]

Pokud jsou pořadí hodnot  $x$  a  $y$  zcela totožná, což znamená, že je jejich vzájemné uspořádání identické, pak součet všech hodnot  $d_i$  bude nula. To vede k maximální kladné hodnotě korelačního koeficientu, která je rovna 1. Naopak, pokud jsou hodnoty  $x$  a  $y$  uspořádány přesně v opačném pořadí, bude výsledná hodnota Spearmanova korelačního koeficientu -1 a korelace bude záporná. Hodnoty blízké nule nebo dosahující

nuly indikují, že uspořádání hodnot proměnných  $x$  a  $y$  je náhodné a není mezi nimi patrný žádný systematický vztah. [13]

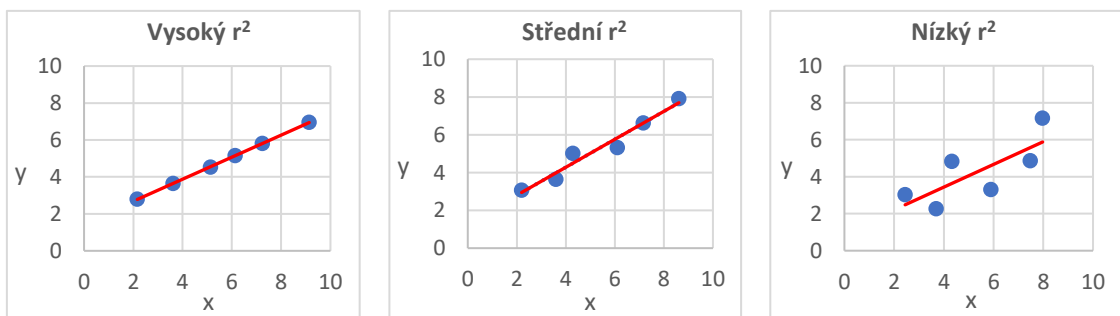
Spearmanův korelační koeficient je vhodnou volbou při analýze dat, která nesplňuje předpoklady normálního rozdělení, zejména pokud obsahují odlehlé hodnoty. Pokud není hlavním cílem prokázat lineární vztah mezi proměnnými  $x$  a  $y$ , je neparametrický korelační koeficient přijatelnou alternativou k Pearsonovu korelačnímu koeficientu. [13]

#### 2.1.5.4 Koeficient determinace

Koeficient determinace (označovaný jako  $r^2$ ) je statistický ukazatel, který vyjadřuje, jak dobře dokáže regresní model vysvětlit variabilitu experimentálních dat. Neboli udává, jak dobře se regresní model přizpůsobuje experimentálním datům a tedy, kolik procent variability vysvětlované proměnné bylo vysvětleno modelem a kolik zůstalo nevysvětleno. [5]

Nabývá hodnot v intervalu  $[0;1]$ , přičemž hodnoty blízké nule odkazují na nižší kvalitu regresního modelu, zatímco hodnoty blízké jedné značí, že regresní model dokonale vysvětluje všechnu variabilitu vysvětlované proměnné (Obrázek č. 2).

Obr. č. 2: Grafy zobrazující, do jaké míry koeficient determinace  $r^2$  odpovídá datům



Zdroj: vlastní zpracování dle [16].

Jak jsem již zmínila, koeficient determinace vyjadřuje poměr vysvětlené variability ve srovnání s celkovou variabilitou proměnné  $y$ . [14]

Z toho vyplývá i tvar rovnice pro jeho výpočet:

$$r^2 = \frac{S_{reg}}{S_{yy}} = 1 - \frac{S_{rez}}{S_{yy}}, \quad (5)$$

kde  $S_{reg}$  vyjadřuje regresní součet čtverců odchylek predikcí od průměru,  $S_{yy}$  vyjadřuje celkový součet, tedy součet čtverců odchylek dat od průměru a  $S_{rez}$  popisuje reziduální součet čtverců. [15]

Po vynásobení hodnotou sto můžeme interpretovat koeficient determinace jako procentuální podíl rozptylu závislé proměnné  $y$ , který je vysvětlen pomocí modelu, konkrétně různými hodnotami nezávislé proměnné  $x$  a modelem. Hodnota  $r^2$  doplněná do 100 udává míru rozptylu závislé proměnné, která nebyla vysvětlena modelem, tj. byla způsobena dalšími proměnnými nebo náhodnými vlivy, které nebyly do modelu zahrnuty. [5]

### 3. NELINEÁRNÍ REGRESE

Nelineární regrese je statistická metoda používána k modelování nelineárního vztahu mezi nezávislými proměnnými  $x$  a závislou proměnnou  $y$ . Jinými slovy, jedná se o zakřivenou funkci proměnné  $x$  (nebo proměnných), která se používá k předpovědi proměnné  $y$ . [16] Umožňuje, oproti lineární regresi, modelovat složitější ne-lineární vztahy, což může být v mnoha reálných situacích výhodnější.

Přístup k modelování prostřednictvím nelineární regrese vykazuje jisté podobnosti s metodou lineární regrese, a to v tom, že se obě metody snaží graficky vyjádřit odezvy pocházející z proměnných v analyzovaném souboru dat. [16]

Nelineární regresní model má tvar:

$$y = f(x, \theta) + \varepsilon,$$

Kde  $y$  je vektor závislých proměnných,  $x$  je vektor nezávislých proměnných (vstupní data),  $\theta$  je vektor parametrů modelu, který je třeba odhadnout,  $f$  je nelineární funkce, která udává předpis vztahu mezi  $x$  a  $y$ ,  $\varepsilon$  je vektor náhodných chyb.

Odhad parametrů nelineárních modelů je často náročný, jelikož není dostupný jednoduchý analytický postup pro nalezení jejich optimálních hodnot. Absence analytických vzorců vyžaduje využití numerických metod či algoritmů, které iterativně hledají hodnoty parametrů, jež minimalizují chybu modelu nebo maximalizují jeho pravděpodobnost. Mezi tyto metody patří například metoda nejmenších čtverců, která se snaží minimalizovat součet čtvercových odchylek mezi pozorovanými a predikovanými hodnotami. Avšak aplikace této metody v rámci nelineární regrese může být náročnější než u lineárního modelu, zejména pokud se v modelu vyskytuje více lokálních minim. Další faktor, který může ovlivnit použití této metody v nelineární regresi, je její zvýšená citlivost na výskyt odlehlých hodnot. [5]

### 3.1.1 Aplikace nelineární regrese – dvou-kompartmentový model

Dvou-kompartmentový model je jedním z matematických modelů používaných k popisu farmakokinetiky, a to zejména pro léčiva, jejichž eliminace není lineární. Tento model vychází z předpokladu, že po aplikaci látky do organismu dochází nejprve k jeho distribuci do různých tkání a následně k procesu eliminace. Eliminační proces takových látek ovšem neprobíhá konstantní rychlostí, nýbrž zahrnuje dvě fáze s rozdílnými rychlostmi. První fáze obvykle vykazuje vyšší rychlost eliminace, zatímco v druhé fázi je rychlost vylučování již pomalejší. Tento dvoufázový proces vede k exponenciálnímu poklesu koncentrace látky v čase, který nelze adekvátně popsat pouze jedním exponenciálním procesem. [17]

Dvou-kompartmentový model poskytuje popis kinetiky eliminace látky z organismu, což je klíčové pro stanovení optimálních dávek léčiva a intervalů podání. Jeho využití ve farmakologii hraje roli i při vývoji nových léčiv, optimalizaci dávkování a prognóze farmakokinetických charakteristik u různých populací, včetně dětí, starších pacientů nebo jedinců s patologiemi jaterní nebo renální funkce. Dvou-kompartmentový model také poskytuje klíčové informace pro studium bioekvivalence mezi původním lékem a generickým lékem.

Dvou-kompartmentový model má tvar:

$$C = A \cdot e^{(-\alpha t)} + B \cdot e^{(-\beta t)} \quad (6)$$

Kde  $C$  je plazmatická koncentrace v kterémkoli okamžiku po podání,  $A$  a  $B$  jsou extrapolované (do času  $t = 0$  min) koncentrace v plazmě,  $t$  je čas,  $\alpha$  a  $\beta$  jsou kladné parametry charakterizující distribuční a eliminační fázi. [18]

### 3.1.1.1 Modelování dvou-kompartmentového modelu pomocí aplikace Excel

Studie [19] se zabývala detailním zkoumáním kinetiky aspirinu v lidském těle. Tato studie se zaměřovala na sledování procesu metabolismu aspirinu a jeho hlavního metabolitu, kyseliny salicylové, po různých způsobech podání, včetně intravenózního a perorálního podání. Cílem výzkumu bylo porozumět farmakokinetickým dějům aspirinu, jako jsou absorpce, distribuce, metabolismus a jeho eliminace z organismu.

V rámci studie byly provedeny experimenty na lidských jedincích, kteří požili 650 mg aspirinu rozpuštěného v 250 ml vody. Poté jim byly průběžně odebírány vzorky krve. Tímto způsobem bylo možné sledovat osud léčiva v organismu a odhadnout rychlost vstřebávání, distribuci do tkání, metabolismus a eliminaci aspirinu. [19]

Použitím dvou-kompartmentového modelu můžeme v tomto případě získat přesnější informace o absorpci, distribuci, metabolismu a eliminaci aspirinu, což má klíčový význam pro optimalizaci terapeutických postupů spojených s tímto léčivem.

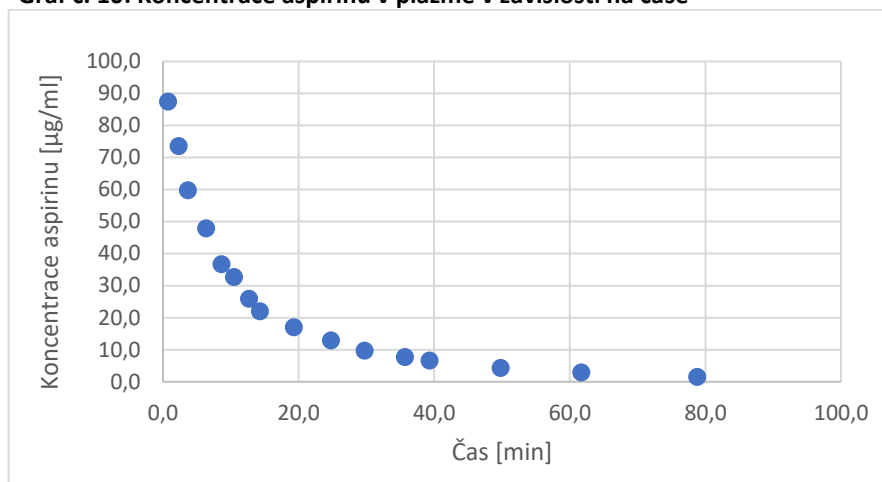
Data, která byla získána během studie a která využiji pro tvorbu modelu jsou v Tabulce č. 8 a jejich vizualizace je v Grafu č. 10.

Tab. č. 8: Koncentrace aspirinu v jednotlivých časech

Minuty	Koncentrace v plazmě $c_0$ [ $\mu\text{g/ml}$ ]
0,75	87,46
2,33	73,48
3,67	59,71
6,39	47,86
8,63	36,61
10,45	32,67
12,71	25,84
14,29	22,00
19,29	16,94
24,75	12,86
29,75	9,71
35,68	7,62
39,33	6,57
49,81	4,25
61,68	2,86
78,79	1,50

Zdroj: převzato z [19].

**Graf č. 10: Koncentrace aspirinu v plazmě v závislosti na čase**



Zdroj: vlastní zpracování dle [19].

Výpočet provedu opět nejprve s libovolně nastavenými hodnotami koeficientů  $A$ ,  $B$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ , jejichž hodnoty následně přesně vypočtu pomocí nástroje Řešitel. Z hodnot v tabulce je potřeba vypočítat hodnoty plazmatické koncentrace  $C$  podle rovnice (6).

V níže uvedené Tabulce č. 9 jsou vypočítané hodnoty plazmatické koncentrace  $C$  dle zvolených hodnot koeficientů  $A$ ,  $B$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ :

**Tab. č. 9: Vypočtené hodnoty  $C$  z počátečních hodnot regresních koeficientů  $A$ ,  $B$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$**

	Minuty	Koncentrace v plazmě $c_0$ [µg/ml]	$C$	$A$	$B$	$\alpha$	$\beta$
	0,75	87,46	82,85				
	2,33	73,48	65,60				
	3,67	59,71	54,34				
	6,39	47,86	38,25				
	8,63	36,61	29,51				
	10,45	32,66	24,41				
	12,71	25,84	19,73				
	14,29	22,00	17,23				
	19,29	16,94	11,86				
	24,75	12,86	8,44				
	29,75	9,71	6,38				
	35,68	7,62	4,67				
	39,33	6,57	3,87				
	49,81	4,25	2,28				
	61,68	2,86	1,26				
	78,79	1,50	0,54				
<b>Hodnoty</b>				27,5	65,5	0,05	0,2

Zdroj: vlastní zpracování.



Stejně jako v případě lineární regrese, je cílem minimalizovat součet druhých mocnin rozdílů mezi skutečnými hodnotami koncentrace aspirinu v plazmě  $c_0$  a vypočtenými hodnotami ( $C$ ).

Výsledné hodnoty jsou uvedeny v následující Tabulce č. 10.

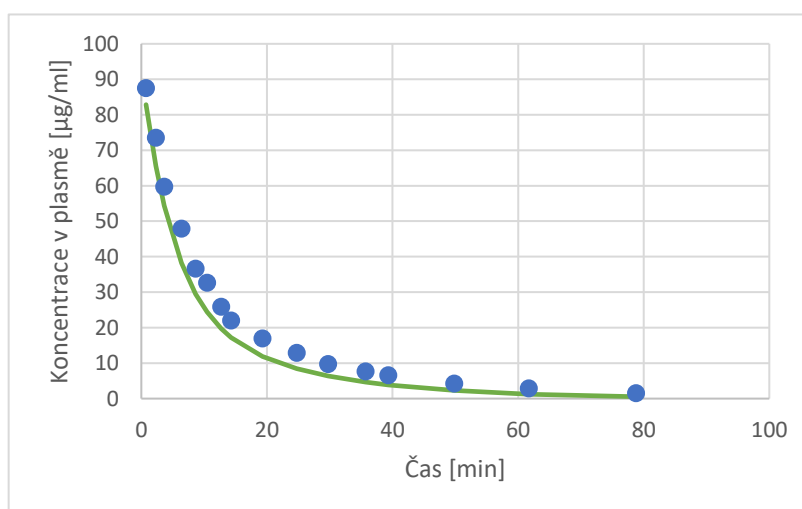
**Tab. č. 10: Výsledné hodnoty vypočtené z počátečních hodnot regresních parametrů**

	Minuty	Koncentrace v plazmě $c_0$ [ $\mu\text{g/ml}$ ]	$C$	$C - c_0$	$(C - c_0)^2$
	0,75	87,46	82,85	-4,61	21,26
	2,33	73,48	65,60	-7,88	62,13
	3,67	59,71	54,34	-5,37	28,84
	6,39	47,86	38,25	-9,61	92,37
	8,63	36,61	29,51	-7,10	50,47
	10,45	32,67	24,41	-8,26	68,22
	12,71	25,84	19,73	-6,11	37,34
	14,29	22,00	17,23	-4,78	22,81
	19,29	16,94	11,86	-5,07	25,72
	24,75	12,86	8,44	-4,42	19,56
	29,75	9,71	6,38	-3,32	11,04
	35,68	7,62	4,67	-2,95	8,70
	39,33	6,57	3,87	-2,70	7,29
	49,81	4,25	2,28	-1,97	3,87
	61,68	2,86	1,60	-1,60	2,56
	78,79	1,50	0,54	-0,97	0,93
<b>Suma</b>					463,12

Zdroj: vlastní zpracování.

Regresní křivka pro hodnoty z Tabulky č. 10 je zobrazena v Grafu č. 11 (zeleně).

**Graf č. 11: Regresní křivka pro hodnoty z Tab. č. 10**



Zdroj: vlastní zpracování.

Díky nástroji Řešitel můžu v následujícím kroku spočítat přesné hodnoty regresních koeficientů tak, že nástroj minimalizuje součet druhých mocnin rozdílů mezi předpovězenými a skutečně naměřenými hodnotami koncentrace.

Výsledné hodnoty po provedení minimalizace jsou uvedeny v Tabulce č. 11.

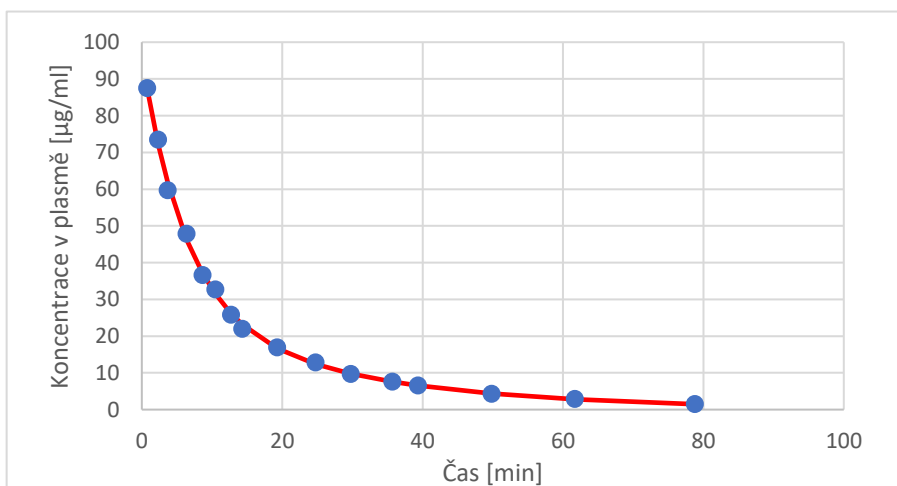
**Tab. č. 11: Výsledné hodnoty po provedení minimalizace pomocí nástroje Řešitel**

	Minuty	Koncentrace v plazmě $c_0$ [ $\mu\text{g/ml}$ ]	$C$	$C - c_0$	$(C - c_0)^2$	$A$	$B$	$\alpha$	$\beta$
	0,75	87,46	87,49	0,03	0,00				
	2,33	73,48	72,34	-1,14	1,29				
	3,67	59,71	61,98	2,28	5,18				
	6,39	47,86	46,27	-1,59	2,51				
	8,63	36,61	37,13	0,52	0,27				
	10,45	32,67	31,52	-1,14	1,30				
	12,71	25,84	26,17	0,33	0,11				
	14,29	22,00	23,22	1,22	1,49				
	19,29	16,94	16,69	-0,25	0,06				
	24,75	12,86	12,41	-0,45	0,21				
	29,75	9,71	9,82	0,11	0,01				
	35,68	7,62	7,63	0,01	0,00				
	39,33	6,57	6,59	0,01	0,00				
	49,81	4,25	4,39	0,14	0,02				
	61,68	2,86	2,80	-0,06	0,00				
	78,79	1,50	1,47	-0,03	0,00				
<b>Suma</b>					12,45				
<b>Hodnoty</b>						28,43	67,64	0,04	0,16

Zdroj: vlastní zpracování.

Odpovídající regresní křivka dvou-kompartmentového modelu je zobrazena v Grafu č. 12 (červeně).

**Graf č. 12: Koncentrace aspirinu v plazmě v závislosti na čase s výslednou podobou regresní křivky**

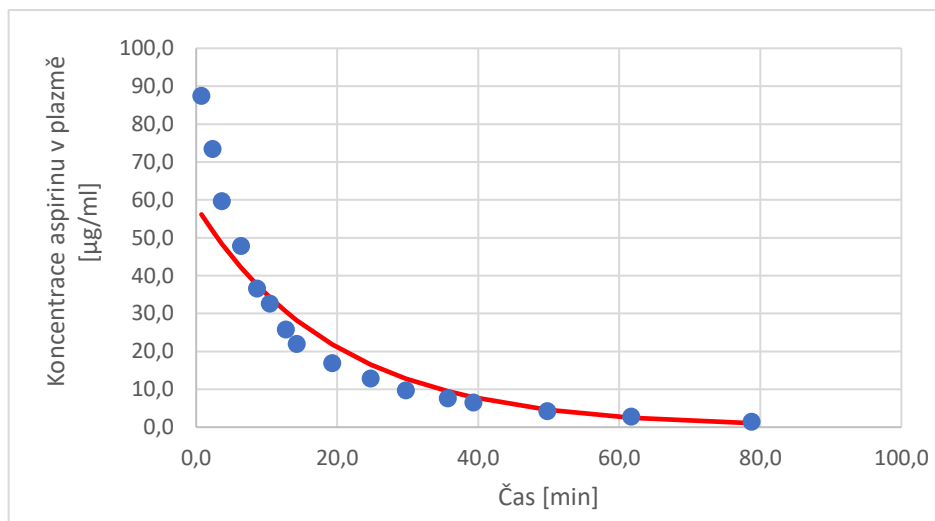


Zdroj: vlastní zpracování.

Zběžné posouzení dat by mohlo svádět k domněnce, že pro modelaci dat z Tabulky č. 8 postačí jednodušší exponenciální model. V této práci proto provedu porovnání obou modelů – exponenciálního a dvou-kompartmentového – a na základě hodnot koeficientu determinace zdůvodním, proč je pro daná data vhodnější dvou-kompartmentový model.

Exponenciální model spolu s regresní křivkou (červeně) pro hodnoty dat z Tabulky č. 8 je znázorněn v Grafu č. 13.

**Graf č. 13: Modelace exponenciálního modelu pro hodnoty z Tab. č. 8**



Zdroj: vlastní zpracování.

Míru shody křivky s daty můžeme určit pomocí koeficientu determinace, jehož výpočet je dán rovnicí (5) a výpočet je proveden níže.

$$r^2 = 1 - \frac{S_{rez}}{S_{yy}} \quad (5)$$

$$S_{rez} = \sum_{i=1}^n (c_{0i} - C_i)^2$$

$$S_{yy} = \sum_{i=1}^n (c_{0i} - c_{0p})^2,$$

Hodnoty, které využijí pro výpočet koeficientu determinace pro exponenciální model, jsou uvedeny v Tabulce č. 12. Ve výpočtech se vyskytuje i koeficient  $c_{0p}$ , který představuje průměr hodnot koncentrací aspirinu v plazmě ( $c_0$ ).

**Tab. č. 12: Tabulka hodnot využívaných pro výpočet koeficientu determinace pro exponenciální model**

	Minuty	Koncentrace v plazmě $c_0$ [ $\mu\text{g/ml}$ ]	$C$	$C - c_0$	$(C - c_0)^2$	$(c_0 - c_{0p})$	$(c_0 - c_{0p})^2$	$c_{0p}$
	0,75	87,46	56,15	-31,30	979,98	59,46	3535,94	
	2,33	73,48	51,82	-21,66	469,31	73,48	5399,27	
	3,67	59,71	48,39	-11,32	128,04	59,71	3564,78	
	6,39	47,86	42,13	-5,73	32,82	47,86	2290,51	
	8,63	36,61	37,56	0,95	0,91	36,61	1340,36	
	10,45	32,67	34,24	1,57	2,48	32,67	1067,10	
	12,71	25,84	30,52	4,68	21,92	25,84	667,64	
	14,29	22,00	28,16	6,16	37,93	22,00	484,04	
	19,29	16,94	21,82	4,88	23,81	16,94	286,83	
	24,75	12,86	16,51	3,65	13,31	12,86	165,46	
	29,75	9,71	12,79	3,09	9,54	9,71	94,19	
	35,68	7,62	9,46	1,84	3,37	7,62	58,08	
	39,33	6,57	7,85	1,28	1,63	6,57	43,23	
	49,81	4,25	4,60	0,35	0,12	4,25	18,06	
	61,68	2,86	2,51	-0,35	0,12	2,86	8,17	
	78,79	1,50	1,05	-0,45	0,20	1,50	2,25	
<b>Sumy</b>					1725,49		19025,92	
<b>Hodnoty</b>								28,00

Zdroj: vlastní zpracování.

Dosažením vypočtených hodnot do rovnice (5) získáme:

$$r^2 = 1 - \frac{1725,49}{19025,92}$$

$$r^2 = 0,909$$

Po vynásobení hodnotou 100 lze říct, že 90,9 % variability v závislé proměnné lze vysvětlit nezávislou proměnnou. I když tento model nabízí vcelku slibné výsledky, je důležité si uvědomit, že zachycuje pouze 90,9 % variability dat. To znamená, že existuje 9,1 % variability, kterou model nedokáže vysvětlit a vzhledem k této nezapočtené variabilitě může následně docházet k odchýlkám mezi predikcemi modelu a realitou.

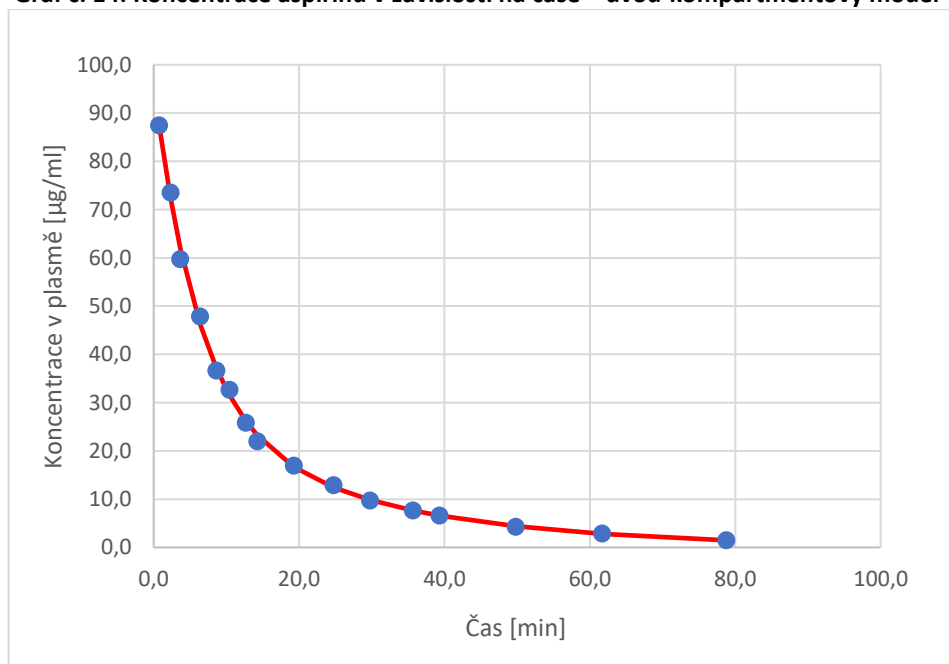
Naproti tomu dvou-kompartmentový model z Grafu č. 14 jasně ukazuje, že tento model výrazně lépe vystihuje data ve srovnání s předchozím modelem. To je patrné zejména v horní polovině grafu, kde předchozí model vykazoval značné odchylky.

Zlepšení je patrné i na hodnotě koeficientu determinace, který jsem spočítala stejným způsobem jako u exponenciálního modelu, a který v tomto případě dosahuje hodnoty 0,999, což znamená, že model vystihuje 99,9 % variability dat.

Díky lepšímu zachycení dat v horní polovině grafu a výrazně vyššímu koeficientu determinace poskytuje dvou-kompartmentový model robustnější a spolehlivější výsledky.

Pro srovnání, Graf č. 13 zobrazuje míru shody mezi křivkou (červeně) exponenciálního modelu a samotnými daty, zatímco Graf č. 14 demonstruje to samé pro dvou-kompartmentový model.

**Graf č. 14: Koncentrace aspirinu v závislosti na čase – dvou-kompartmentový model**



Zdroj: vlastní zpracování.

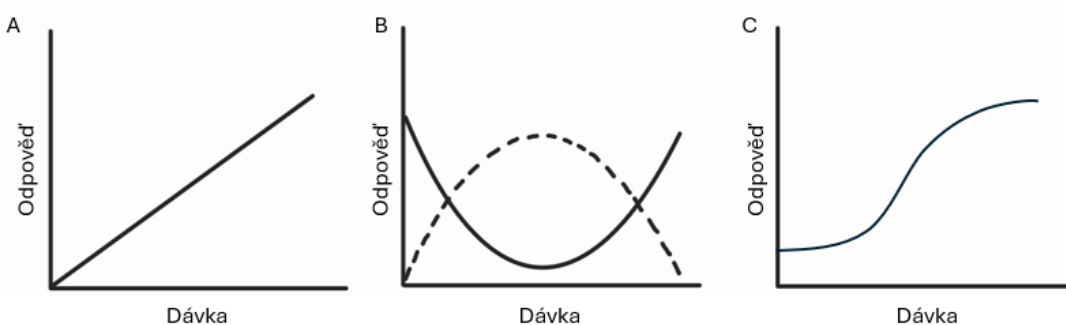
### 3.1.2 Vztah dávka-odpověď (Dose–response křivka)

Dose–response křivka představuje ve farmakologii grafické znázornění vztahu mezi dávkou látky, resp. její koncentrací v krvi, a klinickou odpovědí biologického systému. Znalost tohoto vztahu přináší několik výhod, a to zejména možnost stanovit bezpečnost a efektivitu léčiv při jejich vývoji, schopnost optimalizovat léčbu a předpovědět časový průběh účinků léků za fyziologických i patologických podmínek, a nakonec možnost určit maximální tolerovanou koncentraci léčiva, po jejímž překročení již nedochází k dalšímu zlepšení účinků léčiva, ale naopak se zvyšuje riziko nežádoucích účinků. [20]

Tento vztah může být ovlivněn řadou faktorů, mezi které patří farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti léků (absorpce, distribuce, metabolismus a eliminace léčiva), způsob podání léku, lékové interakce i samotný pacient (věk, pohlaví, genetika, zdravotní stav).

Tvar dose–response křivky může být různý, přes lineární průběh či zakřivení připomínající písmeno U nebo J. Další velmi často využívanou křivkou je sigmoidální křivka, která má typický tvar „S“ s pozvolným nárůstem biologické odezvy na začátku, rychlým vzestupem odezvy ve střední části a opět pomalým nárůstem na konci. Jednotlivé typy křivek jsou znázorněny v Obrázku č. 3.

**Obr. č. 3: Jednotlivé typy dose-response křivek – lineární (A), ve tvaru U (B), sigmoidální (C)**



Zdroj: vlastní zpracování.

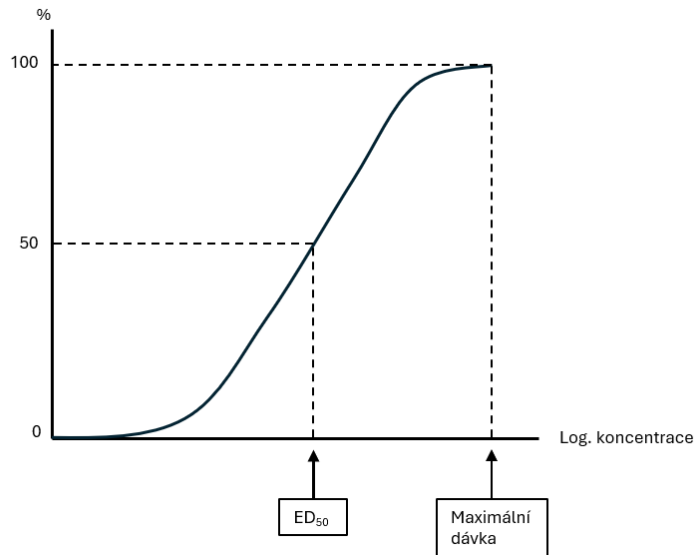
Pro kvantifikaci vztahu se využívají parametry ED50, LD50 a terapeutický index. Parametr ED50 vyjadřuje střední efektivní (účinnou) dávku, jinými slovy, dávku, která vyvolá požadovaný účinek u poloviny jedinců. Naproti tomu parametr LD50 představuje tzv. střední letální dávku, tj. dávku, která usmrtí 50 % jedinců. Vzájemným porovnáním

těchto dvou parametrů je získán terapeutický index, tj. poměr  $LD_{50}/ED_{50}$ , kdy platí, že s vyšší hodnotou terapeutického indexu roste i bezpečnost účinné látky.

Výše popsané je znázorněno v Obrázku č. 4 a Obrázku č. 5.

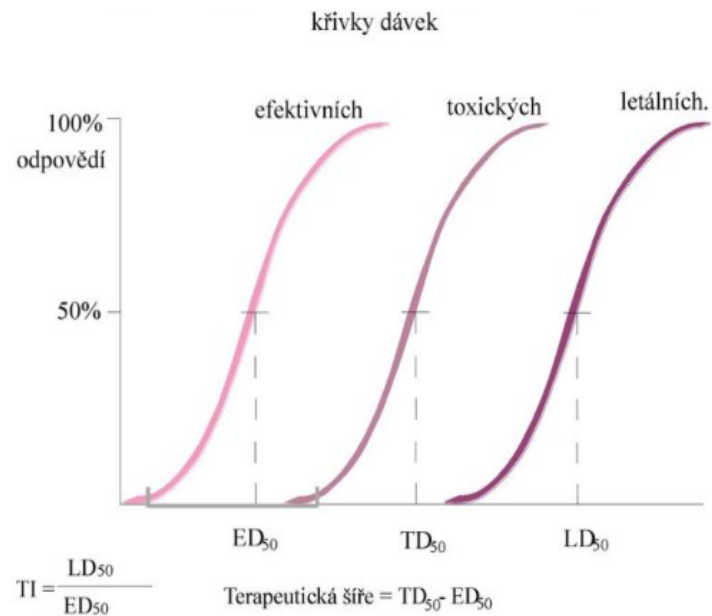
**Obr. č. 4: Sigmoidální dose-response křivka**

Max. účinek = 100%



Zdroj: vlastní zpracování dle [21].

**Obr. č. 5: Efektivní, toxické a letální křivky dávek**



Zdroj: převzato z [28].

### 3.1.2.1 Modelování Dose–response křivky

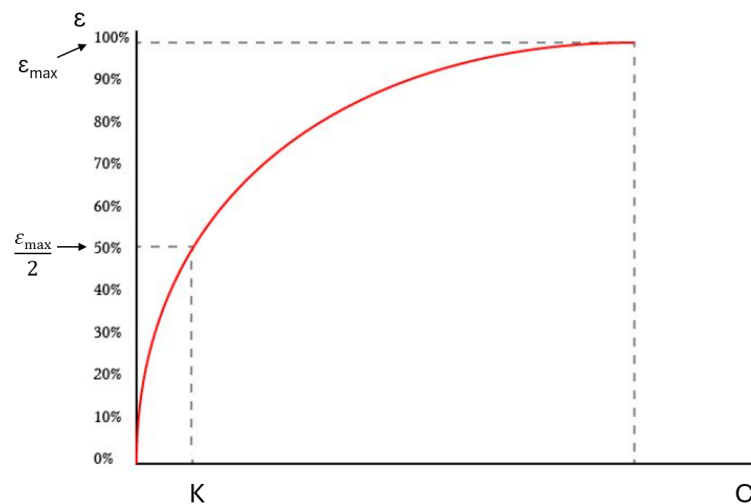
Mezi hlavní modely, které se využívají k modelaci této křivky patří model Michaelis-Mentenové a Hillův model.

#### Model Michaelis-Mentenové

Tento poměrně jednoduchý model dokáže v mnoha případech poskytnout velmi přesné výsledky. Mezi jeho přednosti patří vysoká citlivost na velmi malé koncentrace látek. Naopak u vyšších koncentrací se jeho přesnost postupně snižuje.

Ukázka Dose-response křivky s využitím vztahu Michaelis-Mentenové je na Obrázku č. 6.

Obr. č. 6: Ukázka dose-response křivky s využitím vztahu Michaelis-Mentenové



Zdroj: upraveno z [22].

Dose-response křivka s využitím vztahu Michaelis-Mentenové má často tvar paraboly. Na osu  $x$  je vynesena koncentrace a na osu  $y$  efekt (např. exprese genu nebo inhibice růstu). Tento efekt se velmi často udává v procentech (procentuální změna) a odpovídá intervalu  $\varepsilon \in [0; 1]$ . Z intervalu lze odečíst hodnotu maximálního efektu, která se rovná 1, tj. 100 %. Parametr  $K$  v grafu odpovídá koncentraci látky, při které je maximální efekt poloviční. Jinými slovy, v hodnotě  $K$  je dosaženo poloviny maximálního efektu  $\varepsilon_{\max}$ .



Rovnice Michaelis-Mentenové má tvar:

$$\varepsilon = \frac{\varepsilon_{max} \cdot C}{K + C},$$

kde  $\varepsilon_{max}$  je maximální efekt,  $C$  koncentrace a  $K$  koncentrace odpovídající polovině maximálního efektu  $\varepsilon_{max}$ .

Pokud je hodnota  $\varepsilon_{max}$  rovna 1, získáváme rovnici ve tvaru:

$$\varepsilon = \frac{C}{K + C}$$

### Hillův model

Další efektivní metodou pro modelování dose-response křivky je Hillův model, který je matematicky popsán Hillovou funkcí tvaru:

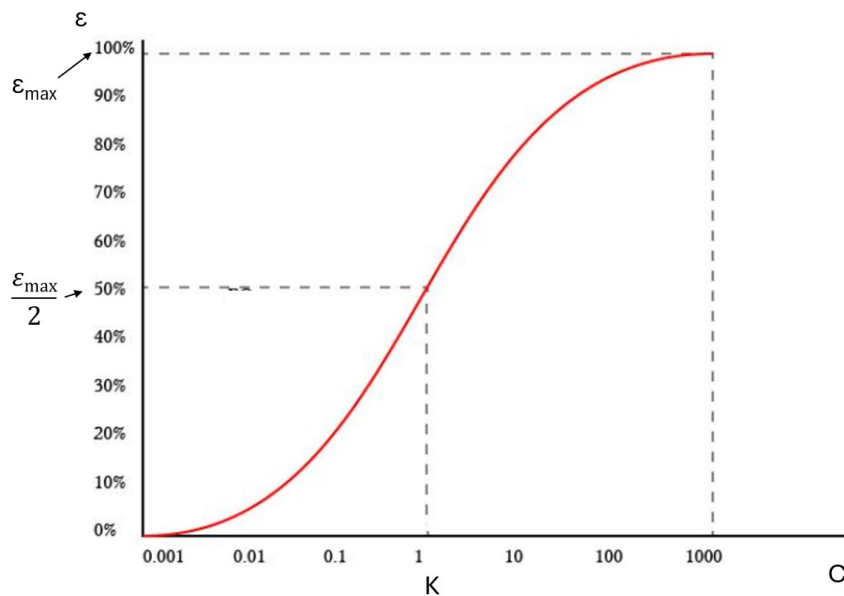
$$\varepsilon = \frac{\varepsilon_{max} \cdot C^n}{K^n + C^n}, \quad (7)$$

kde  $C$  je koncentrace látky,  $K$  je koncentrace látky odpovídající polovině maximálního efektu  $\varepsilon_{max}$  a  $n$  je Hillův koeficient. Hillův koeficient řídí zakřivení křivky, tj. pokud je  $n = 1$ , získáváme zpátky křivku Michaelis-Mentenové. Pokud je  $n > 1$ , křivka postupně získává sigmoidální zakřivení.

Výhoda Hillova modelu spočívá v citlivosti na nízké i vysoké koncentrace. Obecně ale platí, že Hillův model je nejcitlivější kolem své poloviny  $\left(\frac{\varepsilon_{max}}{2}\right)$ , kdy i malé změny koncentrace vyvolají velkou změnu v odezvě.

Ukázka Hillova modelu je na Obrázku č. 7.

**Obr. č. 7: Ukázka dose-response křivky s využitím Hillovy funkce**



Zdroj: upraveno z [22].

Při aplikaci tohoto modelu je běžné, že koncentrace nejsou vyjádřeny v původních jednotkách, ale jsou zaznamenávány v jejich logaritmech. Sigmoidální zakřivení tak získáme až po převedení koncentrací na jejich logaritmus.

Pokud předpokládáme, že  $\varepsilon_{max} = 1$ , potom můžeme Hillovu rovnici upravit následovně:

$$\varepsilon = \frac{C^n}{K^n + C^n} = \frac{1}{\frac{K^n}{C^n} + \frac{C^n}{C^n}} = \frac{1}{\left(\frac{K}{C}\right)^n + 1},$$

Další úpravou výrazu  $\left(\frac{K}{C}\right)^n$  získáme:

$$\left(\frac{K}{C}\right)^n = 10^{\log\left(\frac{K}{C}\right)^n} = 10^{n \cdot \log\left(\frac{K}{C}\right)} = 10^{n \cdot (\log K - \log C)}.$$

Výsledná rovnice pro logaritmované koncentrace bude vypadat takto:

$$\varepsilon = \frac{1}{1 + 10^{n \cdot (\log K - \log C)}}. \quad (8)$$

### 3.1.2.2 Modelování dose-response křivky pomocí aplikace Excel

K modelování dose-response křivky remdesiviru a následnému zjištění parametrů tohoto léku jsem využila data ze studie [23], která zkoumala účinky léku remdesiviru při léčbě akutního respiračního syndromu způsobeného infekcí SARS-CoV-2. Remdesivir vstoupil do popředí během boje proti pandemii COVID-19, jakožto antivirotikum schválené FDA (U.S. Food and Drug Administration). Avšak jeho omezení, která byla spojena s intravenózním podáním, nestabilitou v plazmě a proměnlivou účinností proti SARS-CoV-2, vyvolala potřebu dalšího výzkumu a hledání alternativních léčiv.

Cílem této části práce je zjistit hodnotu koncentrace léku remdesiviru, která způsobí 50% redukci virové nálože u onemocnění SARS-CoV-2.

Při modelaci jsem opět využívala metodu nejmenších čtverců spolu s nástrojem Řešitel.

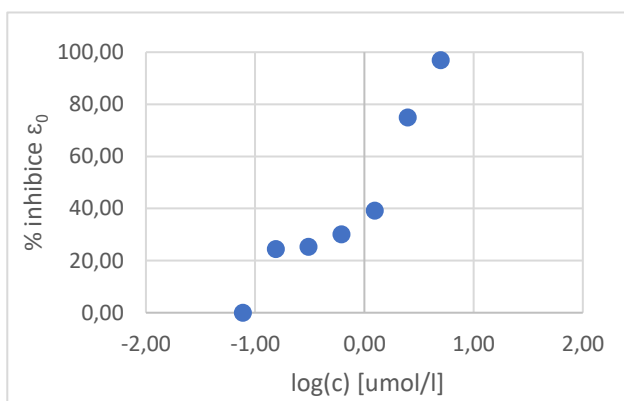
Původní data získána ze studie jsou zahrnuta v Tabulce č. 13 a graficky znázorněna v Grafu č. 15.

Tab. č. 13: Naměřená data SARS-CoV-2

log(c) [ $\mu\text{mol/l}$ ]	% inhibice ( $\varepsilon_0$ )
-1,11	0,04
-0,81	24,44
-0,51	25,30
-0,21	30,04
0,09	39,21
0,40	74,97
0,70	96,88
1,00	100,23

Zdroj: převzato z [23].

Graf č. 15: Grafické znázornění dat z Tab. č. 13



Zdroj: vlastní zpracování dle [23].

Výpočet provedu nejprve s libovolně nastavenými hodnotami parametrů  $\log K$  a  $n$  (Tabulka č. 14), a poté určím jejich přesné hodnoty pomocí nástroje Řešitel. Prvním krokem je výpočet hodnot efektu  $\varepsilon$  podle rovnice (8), a to se zvolenými hodnotami koeficientů. Vypočtené hodnoty efektu  $\varepsilon$  jsou v Tabulce č. 14.

**Tab. č. 14: Vypočtené hodnoty efektu  $\varepsilon$  s využitím počátečních parametrů  $\log K$  a  $n$**

	$\log(c)$ [ $\mu\text{mol/l}$ ]	% inhibice ( $\varepsilon_0$ )	$\varepsilon$	$\log K$	$n$
	-1,11	0,04	6,86		
	-0,81	24,44	12,88		
	-0,51	25,30	22,73		
	-0,21	30,04	37,12		
	0,09	39,21	54,22		
	0,40	74,97	70,36		
	0,70	96,88	82,64		
	1,00	100,23	90,53		
<b>Hodnota</b>				0,02	1

Zdroj: vlastní zpracování.

Stejně jako v případě lineární regrese, je cílem minimalizovat součet druhých mocnin rozdílů mezi odhadnutými hodnotami  $\varepsilon$  a původními hodnotami ( $\varepsilon_0$ ) získaných ze studie.

Hodnoty výpočtů vedoucích k získání výsledného součtu, který budu následně minimalizovat, jsou uvedeny v následující Tabulce č. 15.

**Tab. č. 15: Výsledné hodnoty vypočtené z počátečních hodnot parametrů z Tab. č. 14**

	$\log(c)$ [ $\mu\text{mol/l}$ ]	% inhibice ( $\varepsilon_0$ )	$\varepsilon$	$\varepsilon - \varepsilon_0$	$(\varepsilon - \varepsilon_0)^2$
	-1,11	0,04	6,86	6,83	46,62
	-0,81	24,44	12,88	-11,56	133,75
	-0,51	25,30	22,73	-2,57	6,62
	-0,21	30,04	37,12	7,08	50,12
	0,09	39,21	54,22	15,01	225,39
	0,40	74,97	70,36	-4,61	21,23
	0,70	96,88	82,64	-14,24	202,72
	1,00	100,23	90,53	-9,71	94,21
<b>Suma</b>					<b>780,65</b>

Zdroj: vlastní zpracování.

V dalším kroku využijí nástroje Řešitel k výpočtu hodnot parametrů  $\log K$  a  $n$ . Nástroj minimalizuje součet druhých mocnin rozdílů mezi předpovězenými a skutečně naměřenými hodnotami efektu  $\varepsilon$ .

Následující Tabulka č. 16 zobrazuje minimalizovanou sumu čtverců a výsledné hodnoty parametrů  $\log K$  a  $n$ , které vyplývají z této minimalizace.

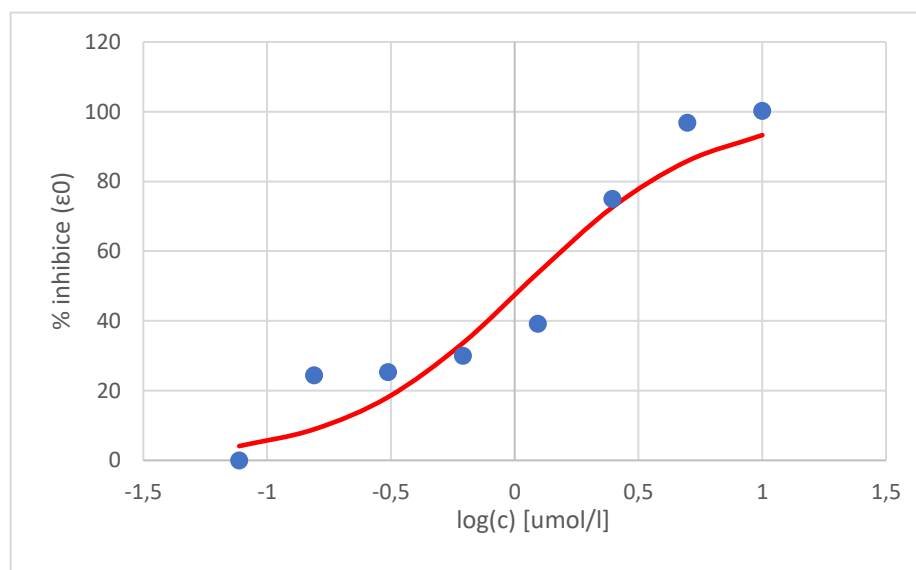
**Tab. č. 16: Výsledné hodnoty po minimalizaci pomocí nástroje Řešitel**

	$\log(c)$ [ $\mu\text{mol/l}$ ]	% inhibice ( $\varepsilon_0$ )	$\varepsilon$	$\varepsilon - \varepsilon_0$	$(\varepsilon - \varepsilon_0)^2$	$\log K$	$n$
	-1,11	0,04	4,10	4,06	16,50		
	-0,81	24,44	8,90	-15,54	241,42		
	-0,51	25,30	18,13	-7,17	51,37		
	-0,21	30,04	33,64	3,60	12,98		
	0,09	39,21	53,70	14,50	210,22		
	0,40	74,97	72,61	-2,35	5,54		
	0,70	96,88	85,84	-11,04	121,78		
	1,00	100,23	93,28	-6,95	48,32		
<b>Suma</b>					708,15		
<b>Hodnoty</b>						0,039	1,189

Zdroj: vlastní zpracování.

Odpovídající dose-response křivka (červeně) s využitím Hillovy funkce je zobrazena v Grafu č. 16.

**Graf č. 16: Výsledná podoba dose-response křivky**



Zdroj: vlastní zpracování.

Po získání hodnoty  $\log K$  prostřednictvím nástroje Řešitel je možné odvodit koncentraci  $K$ . Po odstranění logaritmu vychází konkrétní hodnota koncentrace remdesiviru  $K = 1,09 \mu\text{mol/l}$ . Při této hodnotě koncentrace dochází k 50% redukcí virové nálože.

### 3.1.2.3 Srovnání účinnosti remdesiviru v léčbě SARS-CoV-2 a MERS

Kromě léčby SARS-CoV-2 byl lék remdesivir využíván také při léčbě blízkovýchodního respiračního syndromu, známého pod anglickou zkratkou MERS, jenž je stejně jako SARS-CoV-2 způsobován koronaviry. V následující části práce se budu zabývat porovnáním koncentrací tohoto léku, při nichž dochází k 50% snížení virové nálože, a to v kontextu obou onemocnění. Data pro porovnání koncentrací jsem čerpala ze studií [24] a [25].

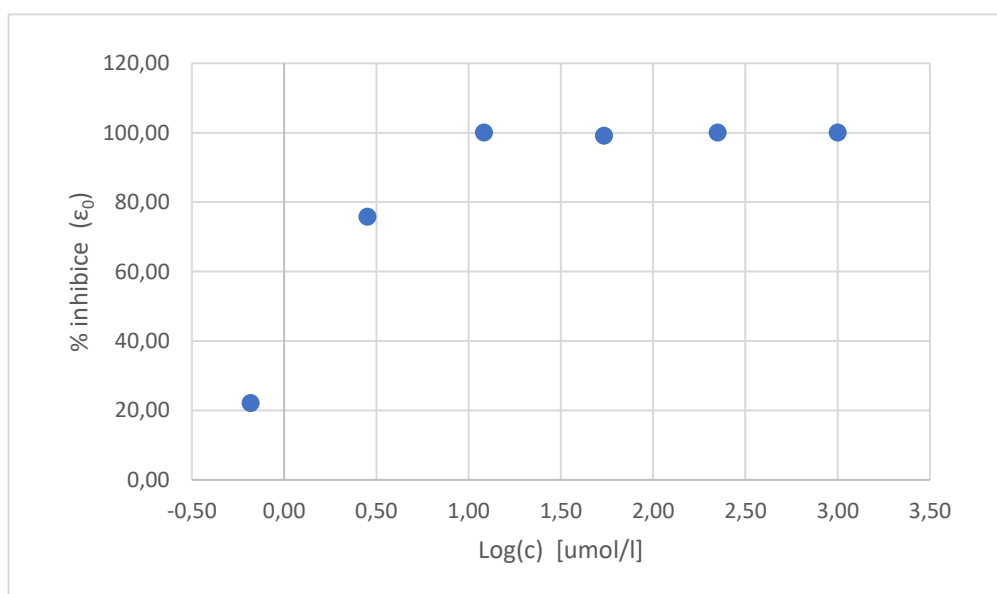
Prvním krokem je výpočet hodnoty koncentrace  $K$  remdesiviru pro SARS-CoV-2 ze studie [25]. Základní data pro výpočty jsou v Tabulce č. 17 a grafické znázornění těchto bodů je v Grafu č. 17.

Tab. č. 17: Naměřená data SARS-CoV-2

$\log(c)$ [ $\mu\text{mol/l}$ ]	% Inhibice ( $\epsilon_0$ )
-0,18	22,10
0,45	75,81
1,08	100,05
1,73	99,13
2,35	100,05
3,00	100,05

Zdroj: převzato z [25].

Graf č. 17: Grafické znázornění hodnot pro SARS-CoV-2 z Tab. č. 17



Zdroj: převzato z [25].

Pro zjištění hodnoty koncentrace  $K$  musíme nejdříve najít její logaritmus, tj.  $\log K$ , jehož výpočet probíhá stejným způsobem jako v případě remdesiviru (viz výše). Z toho důvodu v této části uvádím již jen hodnoty výpočtů po minimalizaci nástrojem Řešitel a odpovídající hodnotu  $\log K$  (Tabulka č. 18).

**Tab. č. 18: Výsledné hodnoty po minimalizaci nástrojem Řešitel, které byly využity pro výpočet  $\log K$  v případě onemocnění SARS-CoV-2**

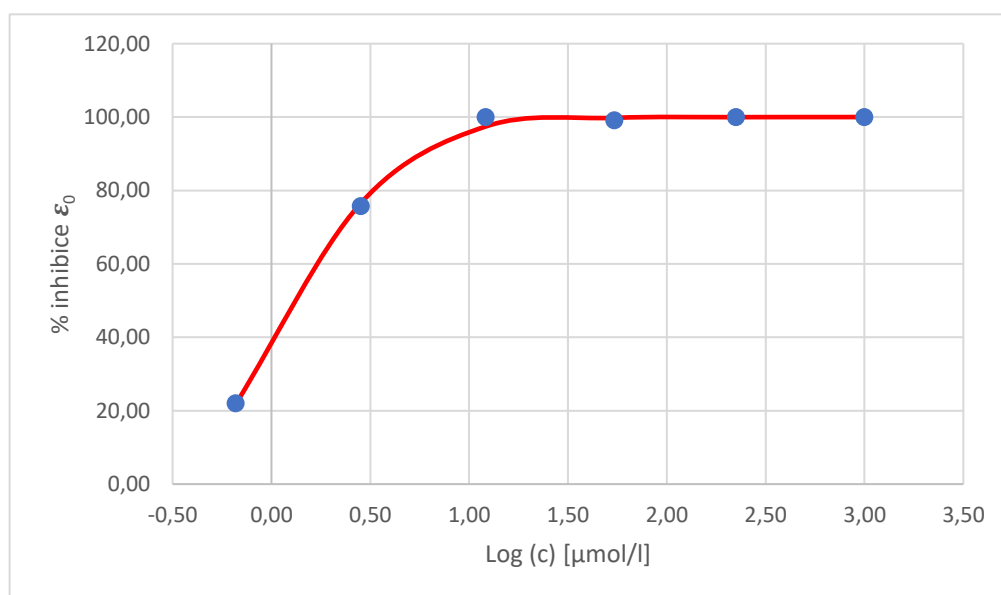
	$\log(c)$ [ $\mu\text{mol/l}$ ]	% Inhibice $\varepsilon_0$	$\varepsilon$	$\varepsilon - \varepsilon_0$	$(\varepsilon - \varepsilon_0)^2$	$\log K$	$n$
	-0,18	22,10	21,73	-0,36	0,13		
	0,45	75,81	76,50	0,70	0,49		
	1,08	100,05	97,45	-2,60	6,78		
	1,73	99,13	99,79	0,66	0,44		
	2,35	100,05	99,98	-0,07	0,00		
	3,00	100,05	100,00	-0,05	0,00		
<b>Suma</b>					7,84		
<b>Hodnota</b>						0,15	1,69

Zdroj: vlastní zpracování.

Hodnota  $\log K$  v tomto případě vychází 0,15. Úpravou logaritmu získáme hodnotu koncentrace  $K$ , která je 1,41  $\mu\text{mol/l}$ . Při této hodnotě koncentrace dochází k 50% redukcí virové nálože.

Grafické znázornění dose-response křivky SARS-CoV-2 je v Grafu č. 18.

**Graf č. 18: Grafické znázornění dose-response křivky získané z dat z Tab. č. 18**



Zdroj: vlastní zpracování.

Koncentraci  $K$  v případě MERS lze získat stejným způsobem jako u SARS-CoV-2. Opět jsou uvedeny již minimalizované hodnoty výpočtů vedoucích k zjištění hodnoty  $\log K$  a  $K$  (Tabulka č. 19).

Tab. č. 19: Výsledné hodnoty po minimalizaci nástrojem Řešitel, které byly využity pro výpočet  $\log K$  v případě onemocnění MERS

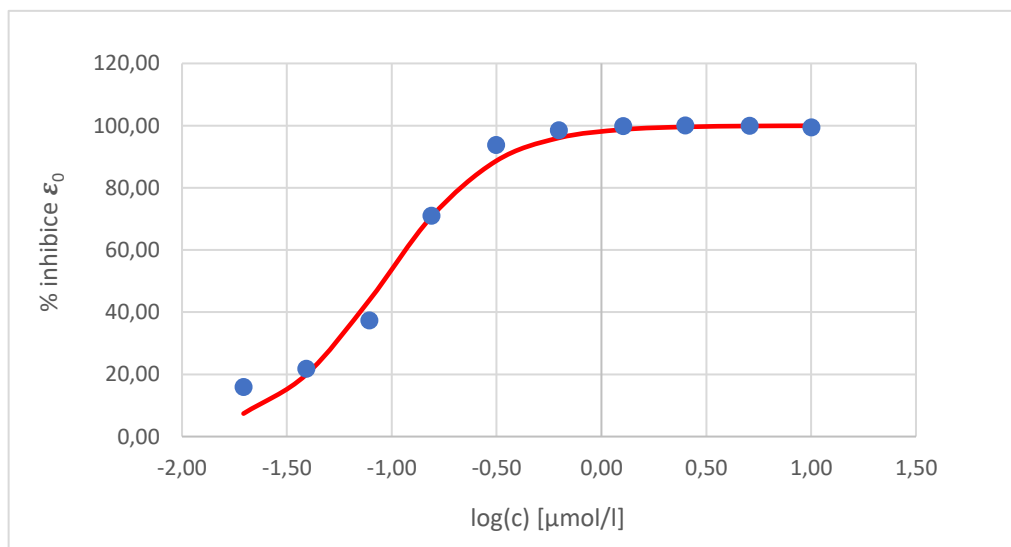
	$\log(c)$ [ $\mu\text{mol/l}$ ]	% Inhibice $\varepsilon_0$	$\varepsilon$	$\varepsilon - \varepsilon_0$	$(\varepsilon - \varepsilon_0)^2$	$\log K$	n
	-1,71	15,98	7,39	-8,60	73,88		
	-1,41	21,83	19,95	-1,88	3,54		
	-1,11	37,34	43,81	6,47	41,85		
	-0,81	71,01	70,68	-0,33	0,11		
	-0,50	93,83	88,62	-5,22	27,20		
	-0,20	98,50	96,05	-2,45	6,01		
	0,10	99,87	98,74	-1,13	1,27		
	0,40	100,06	99,59	-0,47	0,22		
	0,71	100,01	99,87	-0,14	0,02		
	1,00	99,49	99,96	0,47	0,22		
<b>Suma</b>					154,32		
<b>Hodnota</b>						-1,04	1,65

Zdroj: vlastní zpracování.

V případě MERS hodnota  $\log K$  vychází -1,04. Z toho plyne, že výsledná hodnota koncentrace  $K$  je 0,09  $\mu\text{mol/l}$ , a tedy že k 50% redukcí virové nálože dochází při koncentraci remdesiviru 0,09  $\mu\text{mol/l}$ .

Grafické znázornění dose-response křivky MERS je v Grafu č. 19.

Graf č. 19: Grafické znázornění dose-response křivky získané z dat z Tab. č. 19



Zdroj: vlastní zpracování.



Výsledky předchozích výpočtů ukazují, že lék remdesivir je proti MERS výrazně účinnější než proti SARS-CoV-2. Koncentrace remdesiviru potřebná ke snížení virové nálože o 50 % u SARS-CoV-2 je 1,41  $\mu\text{mol/l}$ , zatímco u MERS je to 0,09  $\mu\text{mol/l}$ . To znamená, že pro dosažení stejného účinku, je u MERS potřeba přibližně 16 $\times$  nižší koncentrace remdesiviru než je tomu u SARS-CoV-2.

K pochopení tohoto zjištění je důležité porozumět i konceptu  $K$  neboli koncentraci léčiva, při které dochází k inhibici 50 % aktivity patogenu. Čím je hodnota  $K$  nižší, tím je léčivo účinnější.

Také je důležité poznamenat, že toto zjištění se týká pouze in vitro experimentů, tj. experimentů, které byly prováděny v laboratorních podmínkách, a to buď na izolovaných buňkách nebo na laboratorních myších. Účinnost remdesiviru v klinických podmínkách u pacientů s MERS nebo SARS-CoV-2 může být odlišná.

## 4. SHRnutí VÝSLEDKŮ A ZÁVĚR

Bakalářská práce se zaměřuje na vytvoření regresních modelů aplikovatelných ve farmaceutickém prostředí, kde přesnost a efektivita analýzy mají klíčový význam. Byly vytvořeny celkem čtyři typy regresních modelů: lineární, exponenciální, dvou-kompartmentový a model analyzující vztah dávka-odpověď. Práce ukázala, že i přes jejich zdánlivou komplikovanost lze tyto modely snadno vytvořit pomocí běžně dostupných nástrojů, jako je například Microsoft Excel.

Lineární regresní model se prokázal jako neocenitelný nástroj pro analýzu dat, která vykazují lineární vztah mezi proměnnými. V těchto případech je schopný poskytovat přesné predikce a efektivně analyzovat data s tímto charakterem, což z něj činí klíčový nástroj, který je vhodný k využití i v náročných oblastech, jako je výzkum a vývoj nových léčiv.

Nelineární regresní modely se ukázaly jako užitečné pro analýzu složitějších datových sad, ve kterých se předpokládá nelineární vztah mezi proměnnými. Zejména ve farmakokinetických a farmakodynamických studiích se prokázaly jako užitečné nástroje, které dokážou lépe zachytit dynamiku interakcí mezi proměnnými, které by lineární modely přehlédly.

Dvou-kompartmentový model se osvědčil jako vhodný nástroj pro popis distribuce a eliminace léčiva v organismu. V práci byla vhodnost tohoto modelu pro predikci koncentrace léčiva v krvi za jednotku času porovnávána s exponenciálním modelem. Oba modely vykazovaly velmi vysokou přesnost. Přesto byl na základě koeficientu determinace dvou-kompartmentový model shledán jako výhodnější a přesnější pro predikci koncentrace aspirinu v krvi pacienta za jednotku času. To je především z důvodu jeho schopnosti lépe zachytit situace, kdy se léčivo v různých časových okamžicích eliminuje s různou rychlostí. Tato schopnost poskytuje hlubší vhled do farmakokinetiky a farmakodynamiky a lépe odpovídá realitě biologických procesů v těle.

Dále byla prokázána účinnost vztahu dávka-odpověď na příkladu léku remdesivir a jeho účinnosti v boji proti SARS-CoV-2 a MERS. Pomocí tohoto vztahu a dose-response křivky bylo prokázáno, že lék remdesivir je účinnější proti onemocnění MERS než proti

SARS-CoV-2 a pro 50% redukcí virové nálože stačí v případě MERS použít zhruba 16× nižší koncentraci tohoto léku.

Výsledky práce ukázaly, že regresní modely mohou být cenným nástrojem pro predikci farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv, optimalizaci léčebných postupů, identifikaci potenciálních nežádoucích účinků a vývoj nových léčiv. Je však důležité zdůraznit, že regresní modely jsou statistické nástroje a jejich výsledky by měly být interpretovány s ohledem na jejich omezení. Omezením může být například kvalita a dostupnost dat, použitá metodologie nebo zvolené předpoklady.

V závěru lze tedy konstatovat, že regresní modely představují velice užitečný nástroj pro analýzu vztahů mezi proměnnými a mohou poskytnout cenné poznatky pro různé oblasti, včetně farmakologie a farmacie obecně. Jejich správné využití a interpretace mohou vést k významným pokrokům v medicíně a vědě obecně.

## 5. SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. č. 1: Příklad kladné, nulové a záporné korelace .....	18
Obr. č. 2: Grafy zobrazující, do jaké míry koeficient determinace $r^2$ odpovídá datům ..	20
Obr. č. 3: Jednotlivé typy dose-response křivek – lineární (A), ve tvaru U (B), sigmoidální (C).....	31
Obr. č. 4: Sigmoidální dose-response křivka.....	32
Obr. č. 5: Efektivní, toxické a letální křivky dávek .....	32
Obr. č. 6: Ukázka dose-response křivky s využitím vztahu Michaelis-Mentenové.....	33
Obr. č. 7: Ukázka dose-response křivky s využitím Hillovy funkce .....	35

## 6. SEZNAM TABULEK

Tab. č 1: Naměřené hodnoty .....	8
Tab. č. 2: Tabulka vypočtených hodnot pro rovnici (1) .....	9
Tab. č. 3: Naměřené hodnoty .....	11
Tab. č. 4: Vypočtené hodnoty pro vytvoření regresní přímky .....	11
Tab. č. 5: Výsledné hodnoty po provedení minimalizace pomocí nástroje Řešitel.....	12
Tab. č. 6: Vstupní data využitá pro linearizaci exponenciálního modelu .....	13
Tab. č. 7: Číselné hodnoty použité pro linearizaci exponenciálního modelu .....	14
Tab. č. 8: Koncentrace aspirinu v jednotlivých časech .....	24
Tab. č. 9: Vypočtené hodnoty C z počátečních hodnot regresních koeficientů A, B, $\alpha$ , $\beta$ .....	25
Tab. č. 10: Výsledné hodnoty vypočtené z počátečních hodnot regresních parametrů	26
Tab. č. 11: Výsledné hodnoty po provedení minimalizace pomocí nástroje Řešitel.....	27
Tab. č. 12: Tabulka hodnot využívaných pro výpočet koeficientu determinace pro exponenciální model.....	29
Tab. č. 13: Naměřená data SARS-CoV-2.....	36
Tab. č. 14: Vypočtené hodnoty efektu $\varepsilon$ s využitím počátečních parametrů $\log K$ a $n$ ...	37
Tab. č. 15: Výsledné hodnoty vypočtené z počátečních hodnot parametrů z Tab. č. 14 .....	37
Tab. č. 16: Výsledné hodnoty po minimalizaci pomocí nástroje Řešitel .....	38
Tab. č. 17: Naměřená data SARS-CoV-2.....	39
Tab. č. 18: Výsledné hodnoty po minimalizaci nástrojem Řešitel, které byly využity pro výpočet $\log K$ v případě onemocnění SARS-CoV-2 .....	40
Tab. č. 19: Výsledné hodnoty po minimalizaci nástrojem Řešitel, které byly využity pro výpočet $\log K$ v případě onemocnění MERS .....	41

## 7. SEZNAM GRAFŮ

Graf č. 1: Kalibrační křivka kyseliny o-hydroxybenzoové .....	4
Graf č. 2: Grafické zobrazení bodů z Tab. č. 1.....	8
Graf č. 3: Zobrazení výsledné regresní přímky $y = 0,48x + 3,21$ .....	10
Graf č. 4: Grafické zobrazení naměřených hodnot.....	11
Graf č. 5: Graf regresní přímky.....	12
Graf č. 6: Graficky znázorněná data z Tab. č. 6.....	13
Graf č. 7: Výsledný graf linearizace exponenciálního modelu.....	15
Graf č. 8: Tvar exponenciálního modelu před linearizací .....	16
Graf č. 9: Výsledný graf linearizace exponenciálního modelu.....	16
Graf č. 10: Koncentrace aspirinu v plazmě v závislosti na čase .....	25
Graf č. 11: Regresní křivka pro hodnoty z Tab. č. 10 .....	26
Graf č. 12: Koncentrace aspirinu v plazmě v závislosti na čase s výslednou podobou regresní křivky.....	27
Graf č. 13: Modelace exponenciálního modelu pro hodnoty z Tab. č. 8.....	28
Graf č. 14: Koncentrace aspirinu v závislosti na čase – dvou-kompartmentový model.	30
Graf č. 15: Grafické znázornění dat z Tab. č. 13 .....	36
Graf č. 16: Výsledná podoba dose-response křivky.....	38
Graf č. 17: Grafické znázornění hodnot pro SARS-CoV-2 z Tab. č. 17 .....	39
Graf č. 18: Grafické znázornění dose-response křivky získané z dat z Tab. č. 18 .....	40
Graf č. 19: Grafické znázornění dose-response křivky získané z dat z Tab. č. 19 .....	41

## 8. SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ

- [1] *Loterre: Astronomie: regression analysis* [online]. 10. září 2023. Dostupné z: <https://skosmos.loterre.fr/MDL/fr/page/-F7XXKQD4-J?clang=en>.
- [2] FORBELSKÁ, Marie a Jan KOLÁČEK. *Pravděpodobnost a statistika II* [online]. B.m.: Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity. [cit. 2024-02-28]. Dostupné z: [https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/prif/ps13/prav\\_stat/web\\_2/pages/06-regresni-analyza.html](https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/prif/ps13/prav_stat/web_2/pages/06-regresni-analyza.html).
- [3] KOTOUČKOVÁ, Hana. *Historie robustních matematicko-statistických metod* [online]. B.m., 2009 [cit. 2023-09-28]. Disertační práce. Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta. Dostupné z: <https://theses.cz/id/ygxape/>.
- [4] DOLL, R. a A. B. HILL. *Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report*. *British Medical Journal* [online]. 1950, 2(4682), 739–748. ISSN 0007-1447. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.2.4682.739.
- [5] SKALSKÁ, Hana. *Aplikovaná statistika*. Vyd. 1. Hradec Králové: Gaudeamus, 2013. ISBN 978-80-7435-320-8.
- [6] HENDL, Jan. *Přehled statistických metod: analýza a metaanalýza dat*. 4., rozš. vyd. Praha: Portál, 2012. ISBN 978-80-262-0200-4.
- [7] PROCHÁZKA, B. *Biostatika pro lékaře*. B.m.: Karolinum, 1999. ISBN 80-7184-987-1.
- [8] BEDÁŇOVÁ, Iveta a Vladimír VEČEREK. *Základy statistiky pro studující veterinární medicíny a farmacie*. Vydání 1. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, 2007, nedatováno. ISBN 978-80-7305-026-9.
- [9] KENTON, Will. *Least Squares Method*. Investopedia [online]. 24. září 2023 [cit. 2024-02-29]. Dostupné z: <https://www.investopedia.com/terms/l/least-squares-method.asp>.
- [10] MAŘÍK, Robert. *Metoda nejmenších čtverců*. [online]. B.m.: Mendelova univerzita v Brně. 2006. Dostupné z: <https://user.mendelu.cz/marik/wiki/aplikace/mnc-cz.pdf>.
- [11] *Nelineární regrese*. ExcelTown.com [online]. 6. září 2016 [cit. 2024-02-20]. Dostupné z: <https://exceltown.com/navody/pokrocila-analyza-regrese-korelace/nelinearni-regrese-v-excelu-s-vyuzitim-resitele/>.
- [12] LIM, Sean. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. FTLOScience [online]. 6. září 2022 [cit. 2024-03-29]. Dostupné z: <https://ftloscience.com/pharmacokinetics-pharmacodynamics-crash-course/>.

- [13] DUŠEK, L., T. PAVLÍK, J. JAROVSKÝ a J. KOPTÍKOVÁ. *Analýza dat v neurologii LXXIV. - Neparаметrický Spearmanův koeficient*. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie [online]. nedatováno, 2019(2) [cit. 2024-01-22]. ISSN 1210-7859. Dostupné z: <https://www.csnn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2019-2-3/analiza-dat-v-neurologii-lxxiv-neparаметricky-spearmanuv-koeficient-korelace-109357>.
- [14] HENDL, Jan. *Přehled statistických metod zpracování dat: analýza a metaanalýza dat*. Vyd. 2., opr. Praha: Portál, 2006. ISBN 978-80-7367-123-5.
- [15] VORÁČOVÁ, Šárka. *Regresní a korelační analýza* [online]. B.m.: FD ČVUT. Dostupné z: [https://www.fd.cvut.cz/department/k611/pedagog/k611tho\\_soubory/0\\_regrese.pdf](https://www.fd.cvut.cz/department/k611/pedagog/k611tho_soubory/0_regrese.pdf).
- [16] KENTON, Will. *Nonlinear Regression*. Investopedia [online]. 26. prosinec 2023 [cit. 2024-02-21]. Dostupné z: <https://www.investopedia.com/terms/n/nonlinear-regression.asp>.
- [17] HULL, C.J. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. British Journal of Anaesthesia [online]. 1979, 51(7), 579–594. ISSN 00070912. Dostupné z: doi:10.1093/bja/51.7.579.
- [18] NIGROVIC, V. *Plasma drug concentrations: description and interpretation of the biexponential decay*. British Journal of Anaesthesia [online]. 1993, 71(6), 908–914. ISSN 00070912. Dostupné z: doi:10.1093/bja/71.6.908.
- [19] ROWLAND, Malcolm, Sidney RIEGELMAN, Phillip A. HARRIS a Stephen D. SHOLKOFF. *Absorption Kinetics of Aspirin in Man follow Oral Administration of an Aqueous Solution*. Journal of Pharmaceutical Sciences [online]. 1972, 61(3), 379–385. ISSN 00223549. Dostupné z: doi:10.1002/jps.2600610312.
- [20] EMILIEN, Gérard, Willem VAN MEURS a Jean-Marie MALOTEAUX. *The dose-response relationship in Phase I clinical trials and beyond: use, meaning, and assessment*. Pharmacology & Therapeutics [online]. 2000, 88(1), 33–58. ISSN 0163-7258. Dostupné z: doi:10.1016/S0163-7258(00)00077-2.
- [21] MARTÍNKOVÁ, Jiřina. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. B.m.: Grada Publishing a.s., 2007. ISBN 978-80-247-1356-4.
- [22] YARTSEV, Alex. *Graded dose-response curves*. Deranged Physiology [online]. [vid. 2024-04-23]. Dostupné z: [https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/pharmacodynamics/Chapter\\_412/graded-dose-response-curves](https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/pharmacodynamics/Chapter_412/graded-dose-response-curves).



- [23] SCHOOLEY, Robert T., Aaron F. CARLIN, James R. BEADLE, Nadejda VALIAEVA, Xing-Quan ZHANG, Alex E. CLARK, Rachel E. MCMILLAN, Sandra L. LEIBEL, Rachael N. MCVICAR, Jialei XIE, Aaron F. GARRETSON, Victoria I. SMITH, Joyce MURPHY a Karl Y. HOSTETLER. *Rethinking Remdesivir: Synthesis, Antiviral Activity, and Pharmacokinetics of Oral Lipid Prodrugs*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [online]. 2021, 65(10), e0115521. ISSN 1098-6596. Dostupné z: doi:10.1128/AAC.01155-21.
- [24] SHEAHAN, Timothy P., Amy C. SIMS, Sarah R. LEIST, Alexandra SCHÄFER, John WON, Ariane J. BROWN, Stephanie A. MONTGOMERY, Alison HOGG, Darius BABUSIS, Michael O. CLARKE, Jamie E. SPAHN, Laura BAUER, Scott SELLERS, Danielle PORTER, Joy Y. FENG, Tomas CIHLAR, Robert JORDAN, Mark R. DENISON a Ralph S. BARIC. *Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV*. *Nature Communications* [online]. 2020, 11(1), 222. ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/s41467-019-13940-6.
- [25] WANG, Manli, Ruiyuan CAO, Leike ZHANG, Xinglou YANG, Jia LIU, Mingyue XU, Zhengli SHI, Zhihong HU, Wu ZHONG a Gengfu XIAO. *Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro*. *Cell Research* [online]. 2020, 30(3), 269–271. ISSN 1748-7838. Dostupné z: doi:10.1038/s41422-020-0282-0.