

**ČVUT - fakulta elektrotechnická**



**X35BAP**

**Bakalářská práce**

# **Dynamika biologických systémů I**

**Školní rok 2005/2006**

**Roman Čapek**

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci „Dynamika biologických systémů I“ vypracoval samostatně a použil k tomu literaturu, jejíž úplný výčet uvádím v seznamu příloženém k této práci.

V Praze dne 23.června 2006

.....  
podpis

## **Poděkování**

Na tomto místě bych rád poděkoval všem, kteří mi umožnili vytvořit tuto bakalářskou práci. Zejména pak doc. MUDr. Tomáši Sechserovi, CSc., odbornému zaměstnanci Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze. Dále pak svému vedoucímu práce, ing. Františku Vaňkovi za rady a připomínky týkající se mé práce.

## **Anotace**

Cílem práce je vytvořit počítačový model antibiotik za pomoci programu Matlab a simulovat tak jejich chování za daných podmínek. Za předpokladu úspěšné realizace by se práce mohla stát pomocníkem farmaceutů pro simulování chování konkrétních látek bez potřeby pokusů na živých organismech. Problematika je poměrně rozsáhlá a proto je tato práce specifikována jen pro určitou skupinu látek.

## **Anotation**

Object of this bachelor work is to create computer model of antibiotics using mathematic program Matlab and to simulate their response to certain conditions. With supposition of successful realization it may be auxiliary instrument for simulation antibiotics response without need of testing on living organisms. Dilemma of this is quite wide, so this work is specified only for certain group of pharmacist subjects.

<b>Obsah:</b>	Zadání	1
	Úvod	2
	Lékařské hledisko	3
	Volba skupiny bakterií	5
	Kritéria výběru léčiv	5
	Farmakokinetika	6
	Farmakodynamika	9
	Technická část	11
	Časové rovnice	11
	Počítačová reprezentace	15
	Vstupní formulář	15
	Předávání a kontrola parametrů	18
	Funkce pro výpočet koncentrací	19
	Systém druhého řádu	21
	Funkce pro návrh dávkování	23
	Hlavní část programu	26
	Vliv spánku	28
	Zhodnocení výsledků	29
	Závěr	31
	Seznam použité literatury	32

## Zadání

- 1) Zvolte si alespoň pět typů běžných antibiotik a zjistěte k nim "dobu náběhu", "rychlost odbourávání", minimální hladinu účinné látky a podobně. Zjistěte chování těchto procesů v čase.
- 2) Vytvořte m-file, který by ze zadaného typu léku, intervalu dávkování a počtu dávek vykreslil křivku hladiny účinné látky.
- 3) Zjistěte alespoň pro část zvolených léků vliv spánku na "rychlost odbourávání". Pokud tento vliv bude výrazný, navrhňte algoritmus, který by co nejlépe "dávkoval lék" tak, aby hladina účinné látky byla maximálně konstantní.
- 4) Výsledek prezentujte v podobě MatlabWebServer prezentace.

## Úvod

Počítačové modelování v dnešním světě získává stále větší oblibu, což se týká nejen této práce, ale všech možných technických i jiných odvětví. Je to dáno tím, že některé procesy nelze dostatečně odzkoušet v reálném prostředí. Ať již z důvodu bezpečnosti nebo chybějících výzkumných metod. To vše se dá vyřešit pomocí simulací, i když někdy za cenu zanedbání jistých detailů nebo snížení přesnosti. Ta musí být kompromisem mezi funkčností a náročností získávání dat a jejich interpretací. Hlavní výhody převedení reálných problémů do alternativní interpretace, nejčastěji za využití počítačů, jsou především lehčí přístupnost k problému a jeho řešení, v naprosté většině případů šetření času a v neposlední řadě hraje roli i ekonomická stránka. Ta je dnes jedním z nejdůležitějších faktorů a výběrových kritérií. Po počáteční investici do získávání dat a vývoje se s přibývajícím náročností reálného testování vrací vložené prostředky.

Tato aplikace by měla v určitém přiblížení realizovat počítačový model chování jedné skupiny antibiotik. Dále za pomoci výpočetního jádra Matlabu vracet uživateli požadovaná data na základě vstupních hodnot. Výsledek bude zveřejněn na internetu za využití MatlabWebServeru a bude tak dostupný veškerým zájemcům.

Základem celé práce je nejprve seznámení se se základy farmakologie a osvojení některých oblastí lékařské terminologie. Za tímto účelem je třeba vytvořit si nejprve zázemí pro získávání dat a vědomostí potřebných pro úspěšné vyřešení dané problematiky. Způsobů jak data získávat je více - studování odborné literatury, vyhledávání na internetu a také přímý kontakt s člověkem vzdělaným v oboru s dostatečnou praxí. Co se týče literatury, lze předpokládat, že prakticky veškeré prostředky budou dostupné především v angličtině, popřípadě jiném světovém jazyce. Získávání dat z internetu lze za pomoci vyhledávačů jako je například Google a dále návštěvou stránek s elektronickými encyklopediemi, např. Wikipedia atd. Jinou variantou je obrátit se přímo na nějakou farmaceutickou organizaci. S ohledem na velmi malé znalosti z lékařství, konkrétně farmakologie, je nezbytnou podmínkou možnost konzultace s odborníkem. Počáteční snahou tedy jistě bude snaha o domluvu osobní schůzky, nástin problému a konzultace o možném postupu při řešení zadání.

## Lékařské hledisko

Nejprve je třeba ujasnit si čeho přesně se bude práce týkat a definovat základní pojmy.

**Antibiotika** se používají k léčbě nemocí infekčního a bakteriálního původu, naopak nemají vliv na virová onemocnění. Jsou to léky ničící nebo zpomalující růst bakterií, podle účinku se dělí na dvě skupiny:

- 1) **baktericidní** – bakterie přímo zabíjí
- 2) **bakteriostatický** – zastavuje růst a množení bakterií

Antibiotika jsou vlastně jedy vytvářené některými mikroorganismy, které mohou zabíjet jiné mikroorganismy. Fungují tak, že zastavují některý z životně důležitých pochodů škůdců. Často se například podobají molekulám, které bakterie potřebují k růstu. Bakterie se spletě a místo aby použila správnou molekulu, sáhne po antibiotiku, což se jí stane osudným. K úspěšnému boji s nemocí je potřeba, aby bakterie na antibiotikum narazily co nejčastěji, proto ho v těle musí být dostatečně vysoká koncentrace a musí působit dostatečně dlouho. Od toho všeho se odvíjí optimální délka terapie, dávkování léku i intervaly mezi jednotlivými dávkami.

Některá specifická antibiotika jsou úzkospektrální, neboli zasahují jen bakterie s určitou odezvou, jiná jsou širokospektrální - používají se u více druhů bakterií. Účinnost jednotlivých antibiotik se mění podle lokality infekce a jejich schopnosti dosáhnout dané místo.

**Antimikrobní spektrum antibiotik** je prakticky základním kritériem výběru konkrétního typu antibiotika. Jedná se o to, proti které skupině bakterií bude léčba vedena. Ty mohou být buď **gram-positivní** nebo **gram-negativní**. Dělení se provádí takzvaným Gramovým barvením, které zavedl dánský vědec Hans Christian Gram. Povrch bakterií je vystaven chemickým reakcím a podle své podstaty se příslušně změní jeho barva. Gram-positivní bakterie nemají vnější membránu, na rozdíl od gram-negativních, které mají druhou, vnější, membránu a obecně se považují za nebezpečnější. Důvod je zpravidla spatřován v některých komponentech jejich buněčné stěny, zejména pak v liposacharidové vrstvě. Mezi první skupinu patří například streptokoky a stafylokoky a do druhé salmonela a sinice.

Další důležitou vlastností je faktor ovlivňující hubení bakterií, podle toho se antibiotika dělí na závislé na koncentraci (**concentration dependent**) a na koncentraci nezávislé (**concentration independent**). To určuje hlavní veličinu jejich účinku - u první skupiny se se zvyšující koncentrací látky v krvi účinek mění (zvyšuje), naproti tomu u druhé skupiny zůstává výsledný účinek s dalším zvýšením koncentrace prakticky nezměněn. Mezi concentration dependent antibiotika patří například aminoglykosidy, mezi concentration independent patří skupina **beta-lactamových** látek, do jejichž skupiny spadá zřejmě nejznámější - **penicilin**, lépe řečeno celá skupina penicilinů. U této kategorie je účinek závislý na trvání (době), po kterou antibiotikum působí, jsou tedy časově závislé (**time dependent**).



Další vlastností je **postantibiotický efekt - PAE**. Je to doba po kterou stále trvá antimikrobiální účinek po klesnutí koncentrace pod minimální účinnou hodnotu. Ten je výrazný především u skupiny látek s efektem závislým na koncentraci, vyšší dávka zde znamená i delší PAE a tím delší trvání antimikrobiálního účinku. U druhé skupiny jeho vliv není tak markantní a se zvyšující se koncentrací už se jeho velikost dále nemění.

Za užití těchto vlastností tak můžeme antibiotika rozdělit do tří základních skupin:

- 1) antibiotika s baktericidním účinkem závislým na čase, s minimálním postantibiotickým efektem - beta-lactamová antibiotika
- 2) antibiotika s baktericidním účinkem závislým na koncentraci, s výrazným postantibiotickým efektem - aminoglykosidy, chinolony
- 3) antibiotika s bakteriostatickým účinkem závislým na čase, s výrazným postantibiotickým efektem - sem patří především tetracykliny

## Volba konkrétní skupiny bakterií

Proto prvním krokem, který je třeba udělat, je zvolit si typ onemocnění pro které bude později navrženo dávkování. A potom podle vybrané bakterie zvolit určitou skupinu antibiotik, které budou navzájem porovnávány a navrhovány pro ně postupy aplikace. K tomu je již potřeba odborná konzultace s někým, kdo se zabývá farmakologií. Proto jsem kontaktoval několik odborných organizací a bylo mi doporučeno obrátit se na zaměstnance Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) v Praze, doc. MUDr. Tomáše Sechsera, CSc.

Po několika osobních schůzkách jsme společně vybrali třídu streptokoků, konkrétně **Streptococcus pneumoniae**. Ty způsobují například spálu, zánět hltanu, angínu nebo zánět středního ucha. Jedná se o gram-positivní skupinu bakterií. Zvolenou skupinou léčiv jsou tedy  **$\beta$ -lactamy**. Ty se řadí mezi concentration independent - efekt nezávisí na velikosti dávky (koncentrace), ale určujícím faktorem je čas, po který je jejich hladina nad minimální účinnou. Mají velmi krátký postantibiotický efekt, zhruba jednu hodinu po poklesu látky pod účinnou hladinu se opět bakterie mohou bez omezení množit. Účinek  $\beta$ -lactamů je baktericidní a je založen na inhibici syntézy bakteriální buněčné stěny, neboli zabrání dělení buňky a tím jí usmrtí.

**Zvolená konkrétní antibiotika:**

- Benzylpenicillin (penicillin G)**
- Phenoxymethylpenicillin (penicillin V)**
- Ampicillin**
- Amoxicillin**
- Cefaclor**

## Kritéria stanovující úspěšnost léčby

Výběr skupiny léčiv je jen prvním krokem na cestě k úspěšné léčbě. Další důležité vlastnosti nám zprostředkují dva vědní obory zabývající se popisem antibiotik: **farmakokinetika** (Pharmacokinetics -> **PK**), **farmakodynamika** (Pharmacodynamics -> **PD**) a samozřejmě jejich kombinace **PK/PD**. Pokud bychom se zaměřili pouze na některé parametry související s užitým léčebným postupem, bylo by to vážnou chybou. Vždy je potřeba uvažovat veškerá dostupná data a využívat přitom dříve získaných zkušeností. Tato práce má za cíl pouze sestavit nástroj pro zjišťování farmakokinetických a farmakodynamických hodnot příslušných danému antibiotiku, výsledný reálný postup musí stanovit lékař na základě detailních informací o infekci a pacientovi.

## Farmakokinetika

Farmakokinetika popisuje časový průběh koncentrací antibiotika v tělesných tekutinách a tkáních s cílem predikovat koncentrace antibiotika v místech, kde jeho koncentrace nelze změřit (ve tkáních, v místě účinku). Standardní měření zahrnuje odebrání vzorku a zjištění koncentrace v daném místě a čase. Někdy může být velmi složité toto měření provést přímo v cílové oblasti, například jsou-li jí vnitřní orgány, proto se ve většině případů měří koncentrace v krevním řečišti. Měření mohou probíhat buď po jednorázové dávce nebo v průběhu několikanásobného dávkování. Výsledný popis se skládá z dílčích popisů absorpce, distribuce a eliminace antibiotika.

S ohledem na ekonomická, bezpečnostní a etická kritéria se velmi často používá měření **in vitro**, neboli v laboratorních podmínkách - ve zkumavkách a za podmínek simulujících poměry v lidském těle. Nicméně hodnoty získané touto cestou nemusí být zcela vypovídající, neboť zde existují různé malé odlišnosti. Ty se ostatně projevují i přímo mezi jednotlivými pacienty, kteří mohou mít různý metabolismus a jiné tělesné parametry. Proto veškeré údaje popisující kinetiku dané látky jsou spíše jakousi střední hodnotou přes zkoumanou populaci. Opakem metody **in vitro** je metoda **in vivo**, tedy v živých organismech.

Základní používané farmakokinetické parametry jsou tyto:

<b>biologická dostupnost</b>	<b>F [%]</b>
<b>vazba na plazmatické bílkoviny</b>	<b>pb [%]</b>
<b>distribuční poměr</b>	<b>Vd [l/kg]</b>
<b>clearance</b>	<b>CL [ml.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>]</b>
<b>biologický poločas</b>	<b>t<sub>1/2</sub> [h]</b>
<b>max. plazmatická koncentrace</b>	<b>C<sub>max</sub> [mg/l]</b>

### Biologická dostupnost (bioavailability) - F [%]

Určuje podíl z extravaskulárně podaného léčiva, který se vstřebá a dosáhne systémového oběhu krevního. Je vyjadřována v procentech, přičemž za 100% dostupnost se počítá nitrožilní aplikace látky. Jakákoliv jiná cesta se promítne poklesem biologické dostupnosti pod hranici sta procent. Je-li například pacientovi podaná dávka 500mg látky s biologickou dostupností podání 50%, znamená to, že do jeho krevního oběhu se dostane pouze 250mg. Rozdíly mezi jednotlivými antibiotiky jsou v tomto směru velmi výrazné i v rámci jedné třídy. Například amoxicillin má F = 75% a penicillin pouze F = 20%, přestože patří do stejné třídy  $\beta$ -lactamů.

**Vazba na plazmatické bílkoviny (protein binding) - PB [%]**

Pouze nevázaná - volná farmaka se podílejí na antimikrobiálním účinku, zbylá, vázaná, část nemá žádné požadované účinky. Proto je vazba na bílkoviny faktorem silně ovlivňujícím koncentraci účinných látek v tělních tekutinách. Na druhou stranu tato vazba prodlužuje poločas eliminace a zaručuje tak delší působení látky v oběhu. Jako v předešlém případě i zde existují velké rozdíly mezi jednotlivými antibiotiky. Penicillin V se váže na bílkoviny v 80% případů, naproti tomu u Amoxicillinu je to pouze průměrně u 25%. Proto pro dosažení stejné účinné koncentrace je potřeba zhruba třikrát větší celková koncentrace Penicilinu V krvi než je tomu u Amoxicillinu.

**Distribuční poměr (volume of distribution) - Vd [l/kg]**

Distribuční poměr je poměr mezi dávkou farmaka a jeho koncentrací v krvi vztažený na jeden kilogram hmotnosti. Při vykreslování hladiny v krvi v závislosti na podané dávce je pomocí distribučního objemu zaveden vliv hmotnosti pacienta. Promítne se do maximální dosažené koncentrace po jednorázové dávce antibiotika.

**Clearance - CL [ml.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>]**

Clearance je pojem určený vztahem mezi rychlostí eliminace antibiotika a jeho koncentrací v krvi. Kvantitativně vyjadřuje schopnost organismu eliminovat léčiva. Do jisté míry je ekvivalentní s biologickým poločasem.

**Biologický poločas (half-life) - t<sub>1/2</sub> [h]**

Biologický poločas je sekundární farmakokinetický parametr, který určuje dobu za kterou poklesne množství farmaka v organismu, resp. koncentrace farmaka v krvi, na polovinu. Z matematického pohledu je to převrácená hodnota exponentu klesající exponenciely  $e^{-t \cdot \tau}$  kde  $\tau = 1/t_{1/2}$ . Po podání dávky pacientovi určuje trvání antimikrobiálního účinku a také se pomocí něj určuje dávkovací interval při periodickém dávkování.

**Maximální plazmatická koncentrace - C<sub>max</sub> [mg/l]**

Její hodnota udává maximální dosažitelnou koncentraci v krvi, která se už dále se zvyšující se podávanou dávkou nezvyšuje. Pokud toto číslo vynásobíme procentem na bílkoviny nevázaných látek dostaneme maximální účinnou koncentraci. Je-li tedy například C<sub>max</sub> = 4mg/l a protein binding PB = 80%, pak maximální účinná koncentrace bez ohledu na podanou dávku je 0,8mg/l.

**Konkrétní hodnoty pro zvolená antibiotika:**

Antibiotikum	F [%]	PB [%]	Vd [l/kg]	time_max[h]	t <sub>1/2</sub> [h]	Cmax [mg/l]
Penicillin V	60	80	0,35-0,7	0.5	0,5	4
Penicillin G	20	20-60	0,32-0,42	0.65	0,5	2
Amoxycillin	75	15-25	0,32	1.5	0,9-2,3	7,5
Ampicillin	45	25	0,3	1.2	1,1-1,4	3
Cefaclor	40	50	0.3	1	0.7-0.8	6

Jak je vidět z výše uvedené tabulky, mezi jednotlivými zvolenými antibiotiky jsou poměrné značné rozdíly v hodnotách jejich farmakokinetických parametrů. Proto i výsledná koncentrace v krvi může vykazovat značné rozdíly. A právě tyto rozdíly ukázat je jedním z cílů celé práce. V tabulce je ještě připojen sloupec s hodnotami času dosažení maximální koncentrace. Čas zpoždění je pro všechna antibiotika shodný a odpovídá 15 minutám.

Všechny atributy jsou jakýmsi průměrem přes celou populaci pacientů, při některých specifických jednotlivců může být rozdíl mezi uvedenými a skutečnými hodnotami velmi značný. Například při některých poruchách metabolismu se může biologický poločas prodloužit až téměř na desetinásobek uvedeného času. Proto závisí na zkušenostech lékaře, který lék předepisuje, a na individuálním přístupu k pacientům. Pokrýt veškeré možné modifikace není v možnostech jednoho programu.

## Farmakodynamika

Farmakodynamika popisuje vztah mezi koncentrací antibiotika v krvi v průběhu času a vyvolaným efektem. Určuje, které farmakokinetické parametry se promítají do výsledného efektu jednotlivých farmak proti jednotlivým třídám infekcí a bakterií. Nejčastěji se pod pojmem efekt rozumí úspěšnost při inhibici bakterií v organismu, například pravděpodobnost snížení počátečního počtu o 90% a podobně. Základním stavebním prvkem farmakodynamiky je hodnota **MIC** - minimum inhibitory concentration, neboli minimální hladina antibiotik, která zabrání bakteriálnímu růstu. Jelikož se jedná o koncentraci, má hodnota rozměr mg/l. Od ní se odvíjí veškeré ostatní parametry.

Hodnota MIC může být vztažena k různým hodnotám úspěšnosti farmaka. Nejčastěji používané jsou MIC<sub>50</sub> a MIC<sub>90</sub>, které udávají koncentraci potřebnou k potlačení 50%, respektive 90% bakterií. Někdy se ovšem může stát, že tato hodnota není zcela vypovídající. Například pokud hladina MIC pro potlačení 85% je 0,5 mg/l a hladina pro MIC<sub>90</sub> je 0,9mg/l, tedy prakticky dvojnásobná, zdá se že pro úspěšnou léčbu jsou potřeba relativně vysoké koncentrace antibiotika v krvi, přestože při polovičních hladinách by léčba byla jen o něco málo méně efektivní. Z tohoto důvodu je třeba brát vždy v potaz nejen exaktně udanou hodnotu, ale z dostupných znalostí určit její průkaznost.

### Kritéria farmakodynamiky odvozená od hladiny MIC:

Přesněji řečeno se jedná už o kombinaci PK/PD vztahů, protože kromě hodnoty MIC se zde uplatní i parametry zavedené z farmakokinetiky.

#### 1) $T > MIC$ [h]

$T > MIC$  je označení pro dobu, po kterou se je koncentrace volného antibiotika v krvi vyšší než je hladina MIC. Často se udává v poměru k dávkovacímu intervalu  $\tau$ , výsledek je uváděn v procentech a je určujícím rysem pro hodnocení úspěšnosti léčby u antibiotik, jejichž efekt závisí právě na době, po kterou je dosaženo účinné hladiny. Typicky je poměr vztažen k intervalu 24 hodin.

#### 2) $C_{max}:MIC$ [-]

Tato veličina udává poměr mezi maximální dosaženou koncentrací volných antibiotik v krvi a hladiny MIC. Je určujícím rysem při hodnocení úspěšnosti antibiotik s efektem závislým na koncentraci (concentration dependent). Zde je v lékařské terminologii určitý konflikt, protože  $C_{max}$  je značení pro maximální teoretickou dosažitelnou koncentraci u farmakokinetických vlastností, v tomto případě jde však o hodnotu skutečně dosaženou. Dále již pro skutečnou hodnotu maxima koncentrace bude v textu použit termín **peak**. Nicméně toto kritérium je značeno jako  $C_{max}:MIC$  a je nutné se ho přidržet.

### 3) AUC/MIC [h]

Podíl plochy vymezené křivkou koncentrace v těle ku hladině MIC. Výsledná hodnota má rozměr času. AUC znamená Area Under Curve, neboli plocha, která je ohraničena nulou z jedné a křivkou koncentrace z druhé strany v čase a má tedy rozměr h.mg/l. Je to opět kritérium pro výběr concentration dependent antibiotik.

### Hladiny MIC [mg/l] pro vybraná antibiotika:

PenicillinV	PenicillinG	Amoxycillin	Ampicillin	Cefaclor
0,063	0,063	2	0,5	0,06

Stejně jako u farmakokinetiky i zde se mohou různými detaily hodnoty MIC výrazně měnit. Jde především o poslední dobou stále aktuálnější otázku rezistence některých bakterií vůči podávaným antibiotikům. Ta je způsobena především mnohdy zbytečným předepisováním této skupiny látek v případech, kdy není nezbytně nutná a je možná jiná forma léčby. Negativními faktory jsou dále například nedodržení předepsaného dávkování, ať už jde o vynechání (nebo jen výrazný posun) některé z dávek nebo nedokončení léčby. Těmito způsoby mají bakterie možnost vytvořit si vůči antibiotiku imunitu a při příštím podání už léčba není účinná. Řešení potom spočívá buď ve zvýšení hladiny MIC při zjištěné rezistenci na dané antibiotikum, nebo nasazení jiného typu.

Výše uvedené hodnoty jsou vztaženy k populacím bakterií normálně citlivých na příslušné léky, neboli na ty bakterie které nezískaly žádnou dodatečnou rezistenci na konkrétní antibiotikum

Tímto jsou nadefinovány veškeré čistě farmakologické parametry a můžeme přistoupit k pohledu na problém z technického hlediska.

## Technický pohled

Základem pro napsání aplikace je zjistit, jak se chovají antibiotika z pohledu časového průběhu. Obecně se jedná o **nelineární systém** a to především proto, že maximální koncentrace antibiotika v krvi je omezena, tudíž neplatí například, že při zdvojnásobení podané dávky dostaneme vždy dvojnásobnou koncentraci antibiotika v krvi. Dochází zde k jakémusi "nasycení", kdy při dalším zvyšování vstupní veličiny se výstup prakticky nemění.

U zvolené skupiny antibiotik -  $\beta$ -lactamů - je koncentrace v čase po užití jednorázové orální dávky reprezentována dvěma úseky. Nejprve dochází k lineárnímu růstu hodnoty a poté k jejímu exponenciálnímu poklesu. Zahrnout musíme i čas, za který látka začne pronikat do krve, neboli dopravní zpoždění  $T_d$ , což se projeví posunem celého průběhu na časové ose o tuto hodnotu. Obecně může být kinematika antibiotik složitější, ovšem u zvolené skupiny látek je tato reprezentace zcela dostačující a veškeré parametry popisující jednotlivé léky z hlediska jejich farmakokinetiky jsou uváděny právě pro tento popis.

### Časové rovnice

Rovnice popisující koncentraci v čase po jednorázové dávce má tedy tuto formu:

$$c(t) = \frac{peak}{T_{max}} * t * \left[ \underline{1}(t - T_d) - \underline{1}(t - T_{max}) \right] + peak * \exp^{-\frac{(t - T_{max})}{T_{1/2}}} * \underline{1}(t - T_{max}) \quad (1)$$

Kde:  $c(t)$  = závislost koncentrace na čase  
 peak = maximální dosažená koncentrace  
 $T_{max}$  = čas maxima  
 $T_d$  = dopravní zpoždění  
 $T_{1/2}$  = biologický poločas  
 $\underline{1}(t-T)$  - skoková funkce - pro  $t < T$  je nulová  
 pro  $t \geq T$  má hodnotu 1

První část  $c(t)$  reprezentuje lineární růst na hodnotu peak posunutý o dopravní zpoždění  $T_d$  a končící v bodě  $t = T_{max}$ . Druhá část odpovídá exponenciálnímu poklesu o rychlosti biologického poločasu antibiotika  $T_{1/2}$  posunutému na časové ose o hodnotu  $T_{max}$ .



Pokud známe velikost podané dávky, můžeme z ní hodnotu peak vyjádřit jako:

$$peak = C_{\max} * \frac{F * \frac{D}{Vd * m} * k}{\frac{C_{\max}}{2} + F * \frac{D}{Vd * m} * k} \quad (2)$$

Kde:  $C_{\max}$  = maximální dosažitelná koncentrace  
 $F$  = biologická dostupnost  
 $D$  = podaná dávka  
 $Vd$  = distribuční poměr  
 $m$  = hmotnost pacienta  
 $k$  = konstanta zahrnující vliv pohlaví

Tato rovnice respektuje nelineárnost vztahu mezi dávkou a maximální dosaženou koncentrací, teoreticky pro  $D \rightarrow \infty$  je  $peak = C_{\max}$ . Hodnota  $k$  je pro ženské pohlaví rovna jedné a pro pohlaví mužské je rovno hodnotě 0,85, což zohledňuje lepší průnik látek do krve u žen. Vliv věku není jednoznačný a exaktně popsatelný, pouze obecně platí, že osobám do 18 let věku jsou podávány nižší, zhruba poloviční dávky. V programu je to zohledněno pouze upozorněním na výstupní stránce.

Pokud podáváme léky s konstantním intervalem  $\tau$  a konstantní dávkou  $D$ , vzorec pro určení koncentrace v čase se zmodifikuje na tvar:

$$c(t) = \sum_{k=1}^n \left( \frac{peak}{T_{\max}} * (t * [ \underline{1}(t - T_d - k * \tau) - \underline{1}(t - T_{\max} - k * \tau) ] - k * \tau) + \right. \\ \left. + peak * \exp^{\frac{-(t - T_{\max} - k * \tau)}{T_{1/2}}} * \underline{1}(t - T_{\max} - k * \tau) \right) \quad (3)$$

Kde:  $n$  = počet intervalů (dávek)  
 $\tau$  = dávkovací interval  
a dále se stejným významem parametrů jako pro případ jedné dávky.

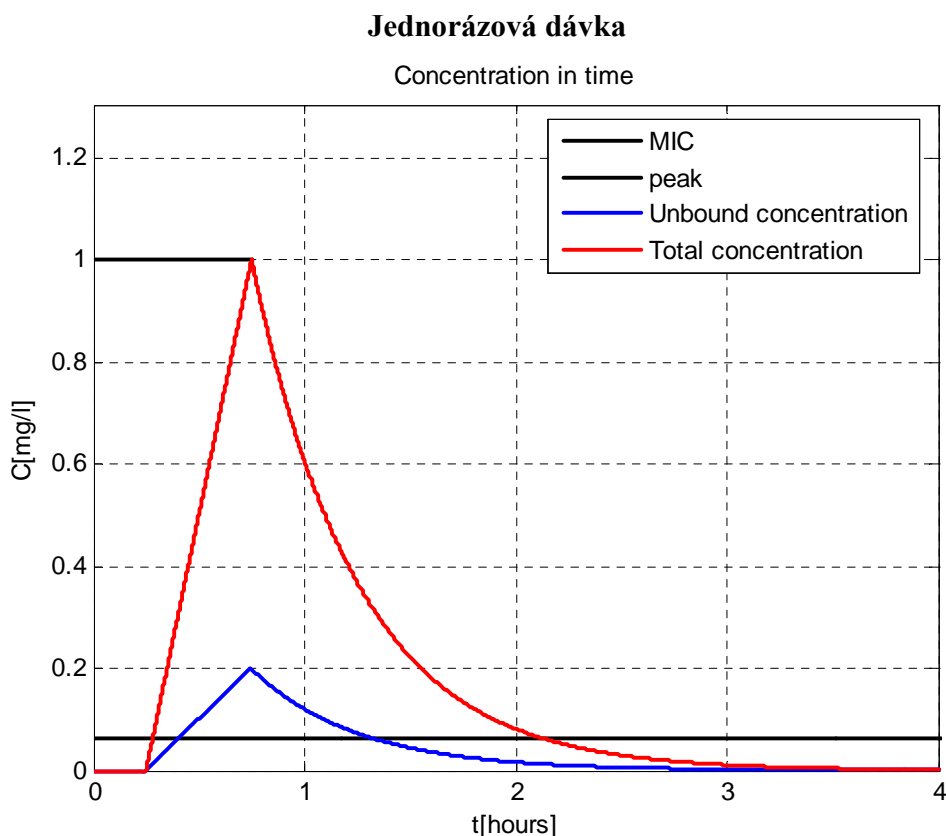
A konečně pro obecné dávkování, kdy interval i velikost dávky se mohou měnit, platí:

$$c(t) = \sum_{k=1}^n \left( \frac{peak(k)}{T_{max}} * \left( t * \left[ \underline{1}(t - T_d - k * \tau(k)) - \underline{1}(t - T_{max} - k * \tau(k)) \right] - k * \tau(k) \right) + peak(k) * \exp \frac{-(t - T_{max} - k * \tau(k))}{T_{1/2}} * \underline{1}(t - T_{max} - k * \tau(k)) \right) \quad (4)$$

Kde: peak (k) = maximální koncentrace příslušná k-té dávce  
 $\tau$  (k) = délka k-tého intervalu  
 a dále se stejným významem parametrů viz výše

Chceme-li získat hodnoty koncentrace na proteiny nevázaných látek, dosáhneme toho prostým vynásobením celkové koncentrace koeficientem 1-PB/100, kde PB je podíl vázaných látek v procentech.

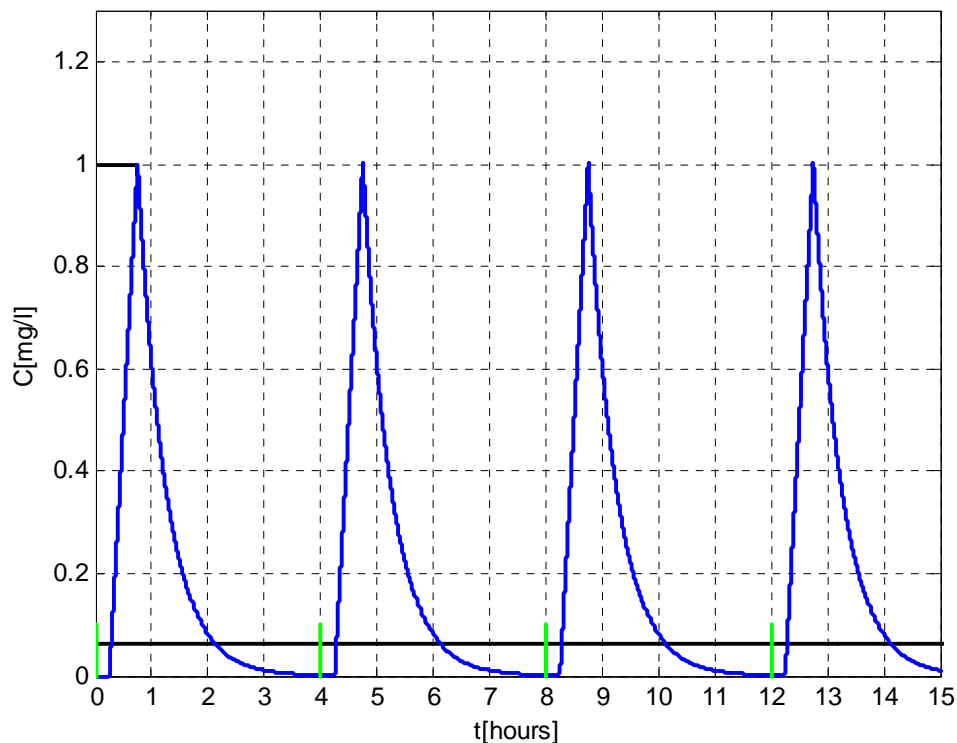
Výsledné průběhy tedy vypadají takto:



obrázek 1-průběh koncentrace po jedné dávce

**Násobné dávkování**

Concentration in time



obrázek 2-průběh koncentrace při násobném dávkování

Zobrazené průběhy představují průběh koncentrace v čase pro Penicillin V, zadaná dávka je 250mg a dávkovací interval 4 hodiny. Červená křivka odpovídá celkové plazmatické koncentraci, modrá pak části nevázané na bílkoviny. Černá přerušovaná čára ukazuje hladinu hodnoty MIC (minimální účinné koncentrace). Pro získání průběhů jsou využity vnitřní funkce výsledného programu. U násobného dávkování jsou navíc zeleně označeny doby, kdy dojde aplikaci. Maximální dosažená koncentrace je zde pro názornost normována na hodnotu jedné.

## Počítačová reprezentace

Pro realizaci celé práce jsem dle zadání zvolil program Matlab a k ukázce výsledku potom MatlabWebServer – MWS. Jeho výhodou je snadná přístupnost prakticky odkudkoliv s možností připojení internetu bez potřeby instalovat Matlab samotný.

Celá aplikace je dostupná na adrese <http://147.32.87.50/capek/antibiotika.html>, což je vstupní formulář pro zadávání dat. Po vložení dat je zavolán školní server, který zprostředkuje veškeré matematické výpočty potřebné pro běh aplikace a také vykreslí požadované grafy. Ty jsou uloženy v určeném adresáři a spolu s výsledky operací dostupné pro výstupní html formulář volaný hlavní funkcí v Matlabu. Výsledek je potom zobrazen opět jako internetová stránka s možností uložit výsledný obrázek.

### Vstupní formulář

Ve vstupním formuláři **antibiotika.html** je třeba zadat několik údajů, Matlabské jádro programu poté nejprve kontroluje jejich správnost, než jsou zahájeny samotné výpočty. Celek je rozdělen na dvě části, v jedné jsou údaje týkající se pacienta, léků a dávkování a ve druhé potom detaily grafu spolu s výběrem typu modelu. Jako první je třeba zvolit **typ použitého antibiotika**, na výběr je pět možností. Dalším údajem je potom informace, jaký **typ dávkování** si uživatel přeje, zde jsou na výběr tři možnosti – jednorázová dávka, průběžné dávkování a také návrh optimálního dávkování vzhledem k ostatním vstupním údajům. Je-li zvolena třetí možnost, návrh dávkování, je možno si vybrat ze dvou **způsobů návrhu**, konkrétně se jedná o položky statického a dynamického návrhového algoritmu. Ty budou podrobněji popsány níže. Potom následuje skupina dat upřesňujících pacienta – jde o jeho **pohlaví**, **věk** a **váhu**. Pokud není vybrán návrh dávkování, uplatní se další dvě vstupní informace – **velikost dávek** a **interval** mezi nimi. Poslední vstupní údaj z této skupiny je specifikace spánku pacienta – od kdy do kdy spánek trval. Druhým oddílem potom je upřesnění detailů grafu – jeho **délka**, zda chce uživatel vykreslit pouze **vázané** látky, nebo i **nevázané**. Možné je i zapnout **mřížku grafu**. Při použití návrhu uživatel specifikuje, kolik vypočtených hodnot si přeje zobrazit. Následuje volba vzorkovací periody a nakonec určení typu modelu. Rozdílu mezi oběma možnostmi se budu věnovat dále. Veškeré vložené hodnoty, které se nevybírají přímo z nabídky, musí být číselné, reálné a také kladné, s výjimkou hodnot u spánku, ty mohou být i nulové. Při špatném zadání se zobrazí stránka se specifikací chyby. Uživatelské rozhraní je psané anglicky, s ohledem na dostupnou literaturu.

## Konkrétní podoba vstupního formuláře

### 1) Část s údaji o pacientovi a dávkování

**Antibiotics type** – typ antibiotik – výběr z 5 možností dle názvu: **PenicillinV**  
**PenicillinG**  
**Amoxycillin**  
**Ampicillin**  
**Dycloxacillin**

**Type of dosing** – forma dávkování – výběr ze 3 možností: **One tablet** – jednorázová dávka  
**Tablet dosage** – opakované dávky  
**Suggest dosage** – návrh dávkování

**Suggesting type** – typ algoritmu pro návrh dávkování – výběr ze 2 možností – **Static**  
**Dynamic**

**Gender** – pohlaví pacienta – výběr ze 2 možností – **Male** – mužské  
**Female** – ženské

**Weight** – váha v kilogramech

**Age** – věk v letech

**Dosage interval** – dávkovací interval v hodinách

**Dose** – dávka látky v miligramech

**Sleep** – specifikace od kdy (**from**) do kdy (**to**) probíhá spánek  
– dále ještě zaškrtnutí použití těchto údajů

## 2) Část s detaily grafu

**Length of graph** – zobrazená délka grafu v hodinách

**Results displayed** – počet zobrazených hodnot dávek a intervalů, počáteční hodnota 5

**Display total concentration** – zobrazí celkové množství látky v krvi

**Display grid** – zobrazí mřížku grafu

**Sample time** – výběr ze 2 možností

**Type of model** – výběr ze 3 možností – **Linear + exp** – popis dle časových rovnic

**Dynamic** – modelování systémem druhého řádu

**Compare** – porovnání obou metod

Po zadání požadovaných hodnot je uživatel potvrdí stiskem klávesy Enter nebo kliknutím na tlačítko **done**.

## Předávání a kontrola parametrů

Ze vstupního formuláře jsou všechny proměnné uloženy do jedné struktury a ta je potom pomocí metody **post** předána volané funkci v Matlabu. Ta je v tomto případě pojmenována **antibiotika.m** a je definována pro jeden vstupní a jeden výstupní parametr. Vstupní parametr je pojmenován **instruct** a k jednotlivým hodnotám proměnných je možno se dostat pomocí tzv. tečkové notace. Neboli chceme-li například získat obsah uložený v proměnné **age** (věk), přístup je takovýto: **my\_age = instruct.age**, kde **my\_age** je libovolná proměnná, do které si přejeme hodnotu uložit. Ke správné funkci je ovšem třeba uvažovat i formát dat, ty jsou Matlabu podávány ve formátu řetězce - **String**. Pro převedení na formát číselný slouží funkce **str2num()**. Pokud by byl třeba jiný formát, bylo by samozřejmě třeba použít jiné přetypování.

Jako první je v programu zadán pracovní adresář a inicializován prostor pro výsledné grafy. Poté je provedena kontrola správnosti vstupních dat. Konkrétně se jedná o to, zda jsou všechny zadávané hodnoty potřebné pro vykonání vybrané operace číselné, reálné a větší než nula. Pokud program zjistí jakoukoliv chybu znemožňující správnou funkci programu, je tato situace oznámena uživateli zavoláním chybové internetové stránky **error.html**. Zde jsou v tabulce uvedeny všechny parametry, jejich hodnota vyplněná uživatelem a informace o tom, zda je tato hodnota korektní či nikoliv. Pro návrat na úvodní stránku slouží tlačítko **back**.

Kontrola se skládá z několika kroků - nejprve je proveden převod všech z klávesnice zadávaných hodnot na číselný formát pomocí výše zmíněné funkce **str2num()**, poté je zjištěno, zda chce obsluha aplikace vykreslovat grafy z jím zadaných hodnot, nebo zda chce využít návrhový algoritmus. Podle výsledku se potom kontrolují jednotlivé parametry odlišně, u jednorázové dávky je potřeba správné uvedení váhy, věku, aplikované dávky a délky grafu. U násobného dávkování je to navíc i hodnota dávkovacího intervalu. U návrhu dávkování není třeba uvádět ani dávku ani interval, naproti tomu proběhne navíc kontrola počtu zobrazených dávek. V programu jsou uvažovány pouze dolní meze všech atributů, horní nejsou nijak specifikovány. Je tedy pouze na uživateli jakou váhu bude například volit a podobně.

Po načtení vstupních dat se dle vybraného antibiotika do předem určených proměnných přiřadí všechny jeho specifické parametry jako je poločas rozpadu, minimální účinná koncentrace a další.

## Funkce pro výpočet koncentrací

Než zde začnu popisovat sled programu, bylo by asi vhodné nejprve popsat jakési jádro celé aplikace - funkci pro výpočet koncentrace ze zadaných parametrů. Pro nejzákladnější výpočet časového průběhu koncentrace zvoleného antibiotika v krvi slouží funkce **concentration.m**, která je v programu volána takto:

$c = \text{concentration} ( C_{\text{peak}}, \text{time\_max}, \text{halftime}, n, \text{time\_delay}, \text{sleep}, \text{mod}, \text{const} )$

kde	<b>c</b>	-	vektor, do něhož jsou přiřazeny hodnoty koncentrace v mg/l
	<b>C<sub>peak</sub></b>	-	maximální dosažená hodnota koncentrace nevázaných látek v mg/l
	<b>time_max</b>	-	čas maximální dosažené hodnoty v násobcích vzorkovací periody
	<b>halftime</b>	-	biologický poločas antibiotika v násobcích vzorkovací periody
	<b>n</b>	-	časový rozsah v sekundách/minutách dle požadavku uživatele
	<b>time_delay</b>	-	čas zpoždění než se antibiotikum dostane do krve v sekundách
	<b>sleep</b>	-	struktura obsahující údaje o začátku, konci a vlivu spánku
	<b>mod</b>	-	typ modelu antibiotika
	<b>const</b>	-	konstanta udávající počet vzorků v hodině

Veškeré vstupní parametry funkce jsou buď přímo zadány uživatelem nebo se načtou ke konkrétnímu typu antibiotika. Jedinou výjimkou je hodnota **C<sub>peak</sub>**, ta je nejprve vypočtena ze vstupní dávky a vlastností zvoleného antibiotika. Postup je uveden v části časových rovnic a je v nezměněné podobě aplikován i v hlavním programu.

V této funkci je do vektoru **c** přiřazena posloupnost hodnot koncentrace pro každou jednotku času v intervalu daném rozměrem **n**. Vzorkovací periodu volí uživatel, na výběr jsou dvě možnosti, jak již bylo zmíněno výše. Výpočet hodnot vektoru **c** může probíhat dvěma způsoby – buď pomocí výše zmíněných časových rovnic, nebo pomocí aproximace systémem druhého řádu. Pokud uživatel aplikace zvolí druhou metodu, je volán skript **model.m** (viz dále), jehož návratová hodnota je přímo předána jako výsledek. Při použití modelu na základě časových rovnic je do proměnné **c** nejprve přiřazena nulová hodnota po dobu odpovídající časovému zpoždění, poté následuje rostoucí přímka a nakonec po dosažení maxima následuje klesající exponenciála. Proměnná **C<sub>peak</sub>** může být jedno číslo nebo i vektor libovolné délky, potom je uvažována jen první hodnota. Možnost vektorového vstupu je zde pro snazší předávání parametrů mezi funkcemi. Původně jsem funkci formuloval trochu jinak, za pomoci časových posunů a nadefinování vlastního jednotkového skoku v čase, nicméně tato reprezentace je zcela funkční a v každém případě přehlednější a lépe modifikovatelná. Délka vektoru s hodnotami koncentrace odpovídá uživatelem zadané délce zobrazované oblasti.

Vliv spánku je zohledněn prodloužením biologického poločasu v době spánku definované uživatelem. Ovšem pouze při použití modelu vyplývajícího z lineárně-exponenciálního průběhu, pro model vycházející ze systému druhého řádu není vliv spánku implementován.



Na velmi podobné bázi je založena i funkce pro výpočet průběhu s vícenásobným dávkováním, **concentration2.m**. Její volání se provádí takto:

$c = \text{concentration2}(C_{\text{peak}}, \text{time\_max}, \text{halftime}, n, \text{time\_delay}, \text{interval}, \text{const}, C_{\text{max}}, \text{sleep}, \text{mod})$

Se stejným významem parametrů jako u předchozí funkce, s třemi hodnotami navíc:

<b>interval</b>	-	čas mezi jednotlivými dávkami v hodinách
<b>const</b>	-	konstanta pro přepočet na sekundy/minuty z hodin
<b>Cmax</b>	-	maximální dosažitelná koncentrace

Pro potřeby nerovnoměrného dávkování je funkce uzpůsobena tak, že parametry **Cpeak** a **interval** mohou být vektorem s různými hodnotami prvků, které se dosazují postupně. Podoba vychází z předešlé funkce pro jednorázovou dávku, prvním krokem je právě její zavolání, potom je vektor dále rozšiřován ve **for** cyklu dalším voláním výše zmíněné funkce až do doby, kdy je opět pokryta celá zobrazovaná oblast.

Pokud byl zvolen model dynamického systému, je potřeba funkce která by vypočetla koncentraci pro tento případ. Tou je v mé aplikaci skript **model.m**, jehož volání probíhá takto:

$c = \text{model}(\text{peak}, n, \text{halftime}, \text{time\_delay}, \text{const})$

kde	<b>c</b>	-	vektor, do něhož jsou přiřazeny hodnoty koncentrace v mg/l
	<b>peak</b>	-	maximální dosažená hodnota koncentrace nevázaných látek v mg/l
	<b>n</b>	-	časový rozsah v sekundách/minutách dle požadavku uživatele
	<b>halftime</b>	-	biologický poločas antibiotika v sekundách
	<b>time_delay</b>	-	čas zpoždění než se antibiotikum dostane do krve v sekundách
	<b>const</b>	-	konstanta udávající počet vzorků v hodině

Tento skript slouží k výpočtu koncentrace v čase za využití modelu systému druhého řádu s dopravním zpožděním. Nejprve je zde nadefinován počet vzorků odezvy systému, neboli délka výsledné proměnné **c**. Dalším krokem je potom převod zadaného biologického poločasu na hodiny. Pomocí poločasu rozpadu potom vypočtu jednotlivé časové konstanty systému **a, b**, které jsou posléze dosazeny do rovnice  $(x+a)*(x+b)$ . Roznásobením těchto závorek a vyhledáním koeficientů u jednotlivých mocnin **x** získám hodnoty, pomocí kterých je v Matlabu definována přenosová funkce – **transfer function tf**. Cyklickou optimalizací všech koeficientů dosazovaných do této definice přenosu jsem dospěl k následující rovnici:

$$r = 0,375 * 10^{-3} * \text{const} / \text{halftime} ;$$

Kde **r** je dvojnásobný kořen výše uvedené rovnice.

Tato převodní funkce mezi biologickým poločasem a kořenem jmenovatele přenosu (tedy pólem systému) je empiricky určenou hodnotou nejlépe vystihující jejich vztah pro hodnoty poločasu rozpadu v rámci jednotek hodin.

Poté je jmenovatel přenosu roznásoben a dosazen do definice systému takto:

$$m = tf( [ peak * 5.45 * q_1/q_2 ], [ q_3 \ q_2 \ q_1 ] );$$

Kde  $q_1$ ,  $q_2$ ,  $q_3$  jsou koeficienty jednotlivých mocnin  $x$ . Konstanta 5,45 zde zaručuje maximální hodnotu impulsní odezvy systému rovnou jedné. Je opět určena empiricky.

Doba zpoždění je přidána příkazem

$$m.outputd = time\_delay ;$$

Výsledný vektor  $c$  je potom přiřazením hodnot impulsní odezvy systému v předem určeném počtu časových okamžiků.

$$c = impulse( a, t );$$

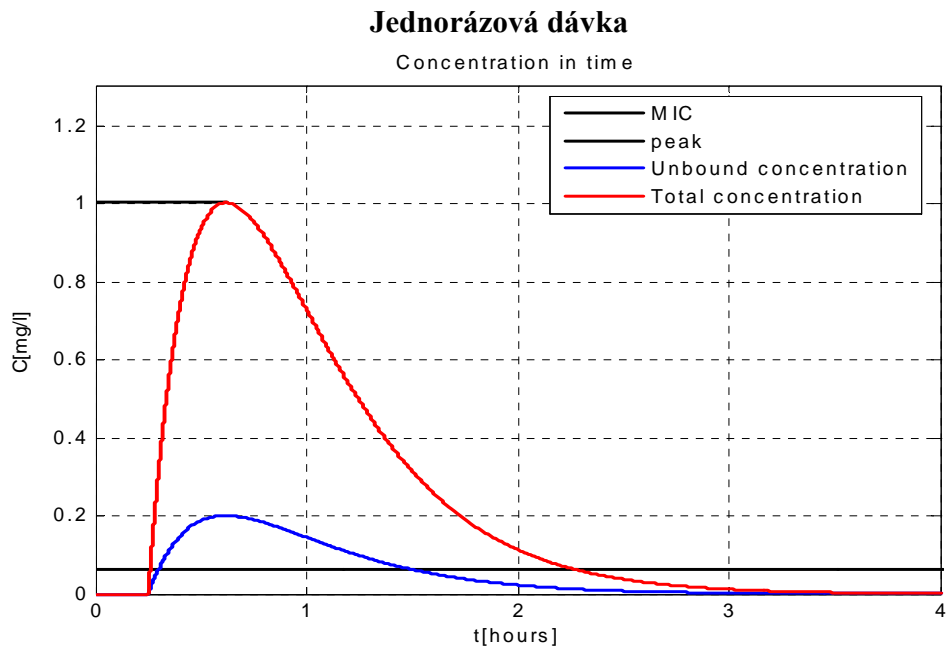
Tím je proveden celý výpočet a tato hodnota je vrácena do místa volání funkce.

## System druhého řádu

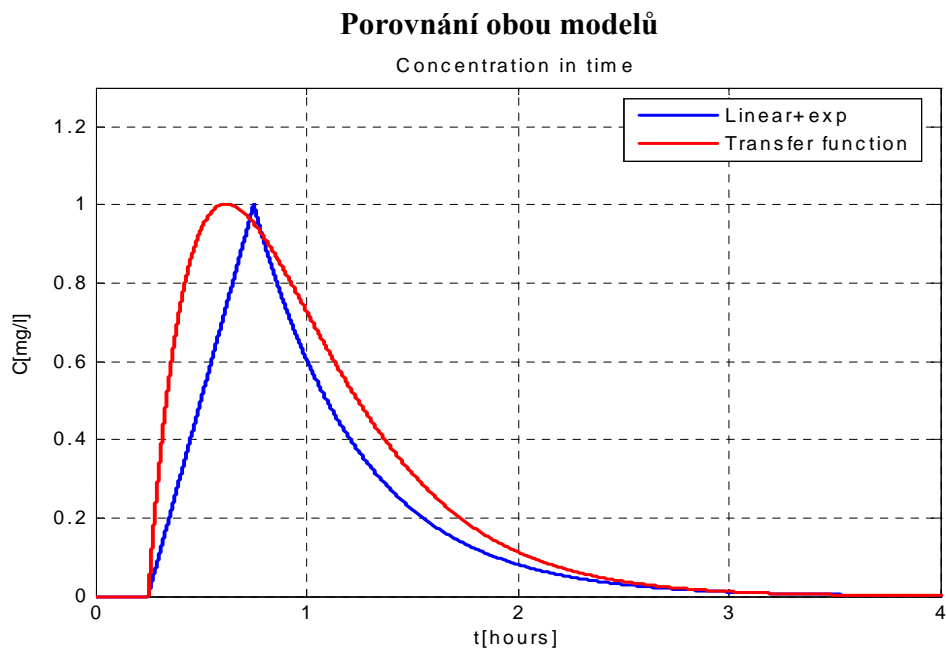
Přenosovou funkci s dvěma konečnými póly jsem použil na základě dvou základních požadavků na průběh impulsní odezvy. Zprv jde o přiblížení se tvaru průběhu popsaného v oddílu časové rovnice a zároveň co možná nejvíce zachovat prakticky základní ukazatel antibiotika - biologický poločas rozpadu. Systémem vyššího řádu by sice bylo možné lépe aproximovat lineární nárůst koncentrace po aplikaci dávky, nicméně na druhou stranu už při poklesu nejde o jednoducho exponenciálu, ale o kombinaci těchto funkcí, proto se tento model poměrně liší od popisu jednou časovou konstantou. Proto jsem zvolil ve jmenovateli přenosu právě dva kořeny a jejich úpravou a porovnáváním s původním průběhem jsem došel k závěru, že dynamiku popsanou lineárním nárůstem a exponenciálním poklesem vystihují nejlépe tehdy, jsou-li oba kořeny stejné a jedná se tedy o jeden dvojnásobný pól.

Impulsní odezva takového systému viz obrázek 3. Jak je vidět, touto aproximací došlo k odstranění jakési špičky průběhu, kdy se během jednoho okamžiku změnil lineární nárůst v exponenciální pokles. Pro popis antibiotik z lékařského hlediska to nepředstavuje problém, nicméně je jasné, že ve skutečnosti se tak žádný systém v přírodě nechová.

## Průběhy získané impulsní odezvou přenosové funkce



obrázek 3-průběh koncentrace získané impulsní odezvou systému 2.řádu



obrázek 4-porovnání výsledků obou typů modelů

## Funkce pro návrh dávkování

Další důležitou kapitolou jsou funkce realizující návrh dávkování dle konkrétních zadaných parametrů. Ty jsou v programu dvě - jedna pro statické a jedna pro dynamické dávkování. První znamená, že se určí pouze jedna dávka a k ní příslušný interval a ty jsou potom stejné pro zbytek doby podávání léku. U druhé možnosti jde o výhodnější přístup z toho hlediska, že každá hodnota je počítána s ohledem na konkrétní ovlivňující faktory a předchozí hodnoty.

Jak bylo uvedeno v části **Lékařské hledisko**, k úspěšné léčbě je třeba, aby účinná hladina látky v krvi byla alespoň po 40-50% dávkovacího intervalu. Splnění této podmínky je také základním kritériem pro návrh dávek a intervalů. Druhým kritériem jsem zvolil co možná nejrychlejší dosažení hladiny MIC při podání první dávky. Tato doba je určitou funkční závislostí velikostí podané dávky, přičemž čím větší dávka, tím kratší doba dosažení minimální účinné koncentrace.

První verzi algoritmu pro návrh dávkování je skript **static\_optimal.m**, jehož výhodou je rychlý průběh a nevýhodou potom stejná hodnota intervalů i dávek po celou dobu aplikace. To může být problém, pokud ke správné funkci antibiotika dojde až v jeho ustáleném stavu. Zde může dojít k nadbytečnému dávkování díky tomu, že pro dosažení kritéria 40% během prvního intervalu je potřeba dávka vyšší, než když se pohybujeme v ustáleném stavu. Funkce je v programu volána takto:

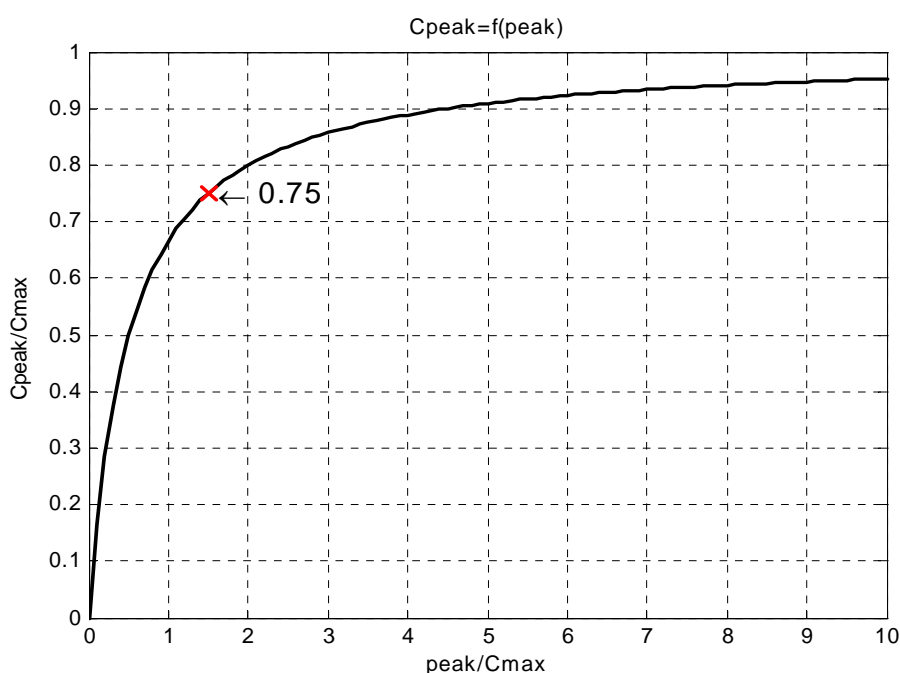
$[ \text{dose}, \text{interval} ] = \text{static\_optimal}( \text{age}, \text{weight}, \text{MIC}, \text{volume}, \text{halftime}, \text{bio}, \text{binding}, \text{time\_max}, \text{time\_delay}, \text{Cpeak}, \text{n}, \text{const}, \text{gender}, \text{sleep}, \text{mod} )$

Kde	<b>age</b>	- věk v letech
	<b>weight</b>	- váha v kilogramech
	<b>MIC</b>	- minimální účinná koncentrace v mg/l
	<b>volume</b>	- distribuční poměr
	<b>halftime</b>	- poločas rozpadu
	<b>bio</b>	- biologická dostupnost
	<b>binding</b>	- vázání na proteiny
	<b>time_max</b>	- čas maximální koncentrace
	<b>time_delay</b>	- čas zpoždění
	<b>Cpeak</b>	- maximální dosažitelná koncentrace nevázaných látek
	<b>n</b>	- časový rozsah v sekundách/minutách dle požadavku uživatele
	<b>const</b>	- hodnota udávající počet vzorkovacích period v hodině (60 nebo 3600)
	<b>gender</b>	- konstanta zahrnující vliv věku a pohlaví na koncentraci
	<b>sleep</b>	- struktura obsahující údaje o začátku, konci a vlivu spánku
	<b>mod</b>	- typ modelu antibiotika

Výstupními hodnotami (vektory) jsou:

<b>dose</b>	- velikost navrhované dávky v mg
<b>interval</b>	- navrhovaný interval mezi jednotlivými dávkami v hodinách

Jak jsem se již zmínil, dvěma hlavními kritérii návrhu dávkování jsou udržení koncentrace nad hladinou MIC po 40-50% dávkovacího intervalu a co nejrychlejší dosažení její hodnoty po podání první dávky. Nejprve se tedy počítá velikost dávky a to tím způsobem, že cílem je dosáhnout 0,75 násobku maximální dosažitelné koncentrace. K této hodnotě jsem dospěl kompromisem mezi co nejrychlejším dosažením hodnoty MIC a toho, aby nebyla k jejímu dosažení použita neúměrně vysoká dávka. Právě hodnota 0,75 se nachází v takovém bodě funkční závislosti  $C_{\text{peak}} = f(\text{peak})$ , kde přestává mít další zvyšování aplikované dávky (a tomu příslušné teoretické maximální koncentrace **peak**) podstatný vliv na růst skutečně dosažené koncentrace, viz obrázek 5.



obrázek 5-závislost maximální dosažené koncentrace na teoretické hodnotě

Po získání velikosti dávky je tato hodnota zaokrouhlena na padesátky miligramů. Dalším krokem je výpočet koncentrace pomocí výše uvedené funkce **concentration**, kam je dosazena právě hodnota  $C_{\text{peak}}$  získaná ze zaokrouhlené velikosti dávky. Poté ze získané koncentrace spočtu čas, po který platí  $c(t) \geq \text{MIC}$ , ve funkci je uložen v proměnné **time\_above**. Z tohoto ukazatele je potom spočten konkrétní interval pro dávkování a to takto:

$$\text{interval} = ( 2.25 * \text{time\_above} - 2 * \text{time\_delay} ) / \text{const}$$

Kde

- time\_above** - výše zmíněná doba, po kterou je koncentrace nad hladinou MIC
- time\_delay** - parametr antibiotika udávající zpoždění nástupu účinku
- const** - parametr vyplývající ze zvolené vzorkovací periody pomocí něho je čas převeden na hodiny

Konstantou 2.25 dostaneme interval, který odpovídá právě podmínce zaručení více než 40% času nad hodnotou MIC. Poté je ještě takto získaný interval zaokrouhlen na poloviny hodin, vždy směrem dolů. Tím je zaručeno, že nová dávka je podána v takovém čase, aby byla splněna již několikrát zmíněná podmínka úspěšnosti léčby. Na konci skriptu už dojde pouze ke zkopírování spočtených hodnot do vektorů o délce, která při vykreslení daného počtu hodin pokryje celou tuto oblast. Důvodem je předávání hodnot do funkce pro výpočet koncentrace vícenásobných dávek.

Pokud zvolí obsluha programu dynamickou strukturu návrhu dávkování, je potřeba funkce, která ho realizuje. Ta je v programu pojmenována **dynamic\_optimal.m**. Oproti návrhu statickému je potřeba o něco delší doba pro výpočet, na druhou stranu však respektuje veškeré modifikace které se během léčby mohou objevit. Funkční je také tehdy, je-li pro léčbu třeba ustálený stav dávkování. Volání se v aplikaci provádí takto:

$$[ \text{dose}, \text{interval} ] = \text{dynamic\_optimal} ( \text{age}, \text{weight}, \text{MIC}, \text{volume}, \text{halftime}, \text{bio}, \text{binding}, \text{time\_max}, \text{time\_delay}, \text{Cpeak}, \text{n}, \text{const}, \text{gender}, \text{sleep}, \text{mod} )$$

Se stejným významem parametrů jako u předchozí funkce.

V této funkci je nejprve volán skript předešlý, čímž získám první hodnoty dávky a intervalu. Pro tyto hodnoty je vypočten příslušný vektor průběhu koncentrace v čase. Z něho je zjištěna doba, po kterou platí  $c(t) \geq \text{MIC}$ . Jako další důležitá hodnota zde figuruje koncentrace odpovídající času, kdy se začne projevovat vliv nové podané dávky, čili v čase **interval + time\_delay**. Tato hodnota slouží k návrhu nové dávky tak, že je odečtena od koncentrace které chceme dosáhnout. Poté následuje **for** cyklus, ve kterém jsou spočteny další hodnoty intervalů a dávek. Postup je stejný jako v případě návrhu pomocí **static\_optimal**, pouze s tím rozdílem, že je uvažována výše zmiňovaná zbytková koncentrace z minulého intervalu. Nově navržené hodnoty jsou ukládány do vektorů. Celý cyklus se opakuje tak dlouho, aby byla pokryta celá zobrazovaná oblast.

V programu je použit ještě jeden, poměrně jednoduchý skript, sloužící k určení jak velká část daného vektoru je větší nebo rovna než daná hodnota. Je pojmenován **greater.m** a volaný je takto:

$$\text{AUC} = \text{greater} ( \text{MIC}, \text{c}, \text{n} )$$

Kde	<b>MIC</b>	-	hodnota s kterou jsou prvky vektoru porovnávány
	<b>c</b>	-	vektor s porovnávanými prvky
	<b>n</b>	-	počet prvků, které se mají porovnat
	<b>AUC</b>	-	do této proměnné se uloží počet prvků splňující podmínku

## Hlavní část programu

Jak už jsem zmínil dříve, hlavní funkce, která je volána přímo vstupním internetovým formulářem, se jmenuje **antibiotika.m**. Ta zprostředkovává sled operací dle zadaných vstupních dat a realizuje veškeré výpočty a vykreslení grafu. Po zavedení cesty do pracovního adresáře a získání pole pro výstupní grafy následuje načtení a kontrola vstupních parametrů zadaných uživatelem. V případě, že uživatel zadá dynamický model a nadefinuje k němu i dobu spánku, je informován o tom, že tato funkce není v programu implementována. Vliv spánku je zohledněn pouze v modelu vycházejícím přímo z časových rovnic. Pokud kontrola narazí na jakoukoliv chybu, je o tom obsluha informována zobrazením chybového hlášení. V opačném případě program pokračuje načtením parametrů příslušejícím zvolenému antibiotiku. Ty jsou následující:

<b>name</b>	- jméno antibiotika
<b>halftime</b>	- poločas rozpadu v hodinách
<b>volume</b>	- distribuční poměr v l/kg
<b>MIC</b>	- minimální účinná koncentrace v mg/l
<b>binding</b>	- vázání na proteiny v %/100
<b>Cmax</b>	- maximální dosažitelná celková koncentrace v mg/l
<b>Cmax_un</b>	- maximální dosažitelná koncentrace nevázaných látek v mg/l
<b>bio</b>	- biologická dostupnost v %/100
<b>time_max</b>	- čas maximální koncentrace v hodinách
<b>time_delay</b>	- čas zpoždění v hodinách
<b>effect</b>	- efekt spánku na biologický poločas antibiotika, poměrná hodnota

Jméno látky je zde uvedeno spíše z informačních důvodů, v programu není využito.

Dalším krokem potom je převedení veškerých časových údajů na jednotky odpovídající zvolené vzorkovací periodě. To je provedeno zcela jednoduše vynásobením převodní konstantou **const**. Potom program zjišťuje, zda nebyl obsluhou vybrán návrh dávkování. Pokud ano, zjišťuje se ještě, zda jde o požadavek na statický nebo dynamický návrhový algoritmus. Podle výsledku těchto zjištění je volána buď funkce **static\_optimal**, nebo **dynamic\_optimal**. Výsledek jejich návrhu je uložen do proměnných **dose** a **interval**, obě jsou vektory o délce závislé na velikosti zobrazované oblasti.

V případě, že na počátku byla obsluhou zvolena možnost násobného dávkování spolu se zadáním dávky a intervalu, jsou tyto proměnné rozšířeny opět na vektory takové délky, aby pokryly celou zobrazovanou oblast. Dále následuje na vstupní volbě dávkování nezávislý výpočet maxima dosažené koncentrace, viz (2). Pokud je zvolena jednorázová dávka nebo násobné dávkování, jsou potřebné parametry zadány přímo uživatelem a pokud byl zvolen jeden z návrhových algoritmů, jsou už v tomto místě k dispozici jeho výsledky.

Nyní už lze přistoupit k samotnému výpočtu průběhu hladiny koncentrace v čase, vykreslení grafu a výpočtu veškerých důležitých farmakologických ukazatelů. Do proměnné **c\_once** je zavoláním funkce **concentration.m** přiřazena koncentrace odpovídající první dávce ( v případě jednorázové aplikace i jediné ), poté je jejím vynásobením konstantou určující podíl nevázaných látek vypočtena koncentrace volných antibiotik v krevním řečišti a výsledek uložen do proměnné **c\_once\_un**. Z ní jsou vypočteny první důležité ukazatele: čas a velikost prvního maxima a také čas, kdy dojde k překročení minimální účinné koncentrace. Pokud je zadána jednorázová dávka, spočte program i celkový čas nad hladinou MIC. Je-li zadáno dávkování násobné, program volá funkci **concentration2.m**, výsledek je opět uložen, tentokrát do proměnné **c\_repeat**. Koncentrace nevázaných látek je potom v proměnné **c\_repeat\_un** a z ní je opět spočtena celková doba nad hladinou MIC.

Pokud je ve vstupním formuláři vybrána možnost modelu přenosové funkce, jsou veškeré tyto údaje uloženy ve stejně pojmenovaných proměnných, pouze majících v názvu na konci číslo 2. V případě volby porovnání obou typů systémů jsou hodnoty samozřejmě spočteny pro každý model zvlášť.

Další částí programu je vykreslení požadovaných křivek. Nejprve program na základě délky zobrazované oblasti a periodě vzorkování spočte vzdálenosti popisků na ose x a k nim přiřadí správné hodnoty. To celé z důvodu, aby nebyly popisky moc blízko u sebe nebo naopak daleko při různých délkách zobrazované oblasti. Potom už následuje samotné vykreslení jedné nebo více křivek, podle dat ze vstupního formuláře. Do grafu je vložena i hladina MIC a ukazatel na první maximum koncentrace. Je možno zobrazit i mřížku, dále pak i celkovou, tedy nejen účinnou koncentraci látky v krvi.

Pokud byl zvolen návrh dávkování počítačem, uloží se ještě do matlabské **cell** struktury informace o jednotlivých dávkách a intervalech. To je později předáno výstupnímu formuláři pro výpis do tabulky.

Na konci celého programu už dojde pouze k přepsání vypočtených parametrů do výstupní struktury **outstruct**, dále k uložení grafu do předem určeného adresáře a následně k zavolání samotné výstupní internetové stránky. Ty jsou ve skutečnosti dvě - první je pojmenována **result.html** a slouží k zobrazení výsledků v případě, že uživatel nepoužíval návrhový algoritmus. Druhá má velmi podobný název - **result2.html** a použita je případě, kdy si obsluha nechá navrhnout dávkování. Jediným rozdílem je to, že je zde tabulka s vypočtenými hodnotami dávek a intervalů. Výstupní formulář obsahuje graf, vypočtené farmakologické údaje, tlačítko pro návrat na vstupní formulář a informaci o použitém MatlabWebServru.

Jako výše zmíněné farmakologické hodnoty jsou vypočteny následující údaje:

<b>MIC</b>	- údaj o minimální účinné koncentraci v mg/l
<b>peak</b>	- údaj o vypočteném prvním maximu v mg/l
<b>T&gt;MIC</b>	- celková doba kdy je koncentrace nad hladinou MIC v hodinách a samostatně ještě v procentech
<b>first over</b>	- údaj o čase dosažení hodnoty MIC v hodinách



## Vliv spánku

Dle zadání ještě zbývá popsat vliv spánku pacienta na odbourávání účinných látek z těla. Biologický poločas látek se tak lehce prodlužuje, ale efekt není nijak výrazný. Při spánku dochází ke snížení rychlosti odbourávání přibližně o 5-10% pro celou skupinu vybraných antibiotik. Přesto jsem v programu tuto možnost implementoval alespoň pro první typ modelu. Při nadefinování spánku pacienta dojde v aplikaci po příslušnou dobu k předem danému prodloužení poločasu rozpadu.

Automaticky je možnosti spánku přizpůsoben i návrh dávkování, přesněji řečeno pouze varianta s dynamickým návrhem každé hodnoty zvlášť. Vzhledem k tomu, že vliv spánku je zahrnut už přímo ve funkcích pro výpočet koncentrací v čase, nebylo třeba návrhový algoritmus nijak měnit, pouze přidat do parametrů všech volaných funkcí proměnné, které tuto možnost popisují.

## Zhodnocení výsledků

V této části bych se rád zmínil o důsledcích jednotlivých možných nastavení programu a zhodnocení věci z farmakologického pohledu. Nejprve bych rád zhodnotil rozdíl mezi vzorkovací periodou 1 sekunda a 1 minuta. Porovnával jsem rozdíly u jednotlivých výpočetně náročnějších funkcí a vzorkování po minutě opravdu celý proces velmi urychlilo. Z uživatelského pohledu je to patrné především na méně výkonnějších počítačích nebo při požadavku na vykreslení délky grafu v řádu dní. Pro krátké grafy není pro člověka rozdíl příliš patrný. Pro možnost porovnání uvádím doby některých výpočtů v sekundách pro zadanou délku grafu 24 hodin a délku trvání celého programu při dynamickém návrhovém algoritmu. Co se týče typu modelu, tak pro oba je doba výpočtu prakticky shodná.

Funkce	T=1s	T=1min
Concentration	0,06	0,002
concentration2	0,3	0,01
static_optimal	0,1	0,01
dynamic_optimal	6,5	0,1
celý program	10	0,6

Jak je patrné, největší rozdíl doby výpočtu je při použití funkce `dynamic_optimal`, která s sebou nese i vykreslení grafu pro násobné dávkování. Co se týče přesnosti výpočtu, je prodlouženou dobou vzorkování samozřejmě snížena, nicméně se nejedná o závažný problém. Rozdíly mezi výsledky při různé použité vzorkovací periodě dosahují maximálně jednoho procenta.

Výše zmíněné porovnání dob výpočtů v závislosti na zvolené vzorkovací periodě je zajímavé spíše z uživatelského hlediska. Mnohem zajímavější z pohledu technického a vlastně i lékařského je porovnání výsledků mezi oběma typy modelů. Už z principu je jasné, že se oba typy budou chovat odlišně, nicméně tato odlišnost není nijak zásadní. U popisu lineárně-exponenciálního je výhodou, že právě pro tento způsob jsou přesně definovány parametry, které průběh vystihují. Model získaný pomocí přenosové funkce je zase blíže skutečnému chování antibiotik. Jde tedy především o to, přiblížit obě tyto varianty k sobě natolik, aby byly z každé využity potřebné vlastnosti. U vybraných typů antibiotik je aproximace přenosovou funkcí velmi podobná původnímu průběhu, na problém naráží jen tehdy je-li mezi biologickým poločasem a dobou dosažení maximální koncentrace výraznější rozdíl. Při přibližné shodnosti těchto údajů jsou oba způsoby popisu co se týče výsledných farmaceutických ukazatelů prakticky stejné. U modelu přenosové funkce je obecně průběh jakýmsi obalem lineárně-exponenciální verze, čímž dochází k zvýšení doby nad hladinou MIC a tím i delším intervalům mezi dávkami při návrhu dávkování počítačem.

Všechna použitá antibiotika mají relativně krátký poločas rozpadu, při jeho vyšší hodnotě vypadají jinak průběhy při násobném dávkování, nevracejí se zpátky k nulové hodnotě, ale po zhruba pěti dávkách dosáhnou jakéhosi ustáleného stavu. V něm při nezměněném dávkování "oscilují" kolem hodnoty minimální účinné koncentrace. V mém programu je rozdíl patrný například mezi Penicillinem a Amoxycillinem.

Vliv velikosti aplikované dávky je dle očekávání ten, že při jejím zvyšování dochází k rychlejšímu nástupu účinku látky a prodloužení doby jeho trvání. Pokud je tedy potřeba dosáhnout hladiny MIC co možná nejrychleji, dosáhneme toho zvýšením vstupní dávky. Nicméně je třeba brát v potaz i nelineární závislost dosažené maxima a tím i rychlosti nástupu účinku látky na podaném množství antibiotika. U antibiotik nezávislých na koncentraci (viz Lékařské hledisko) není třeba se snažit dosahovat co nejvyšších hodnot maxima koncentrace, lepší je najít kompromis mezi intervalem dávkování a velikostí aplikovaných dávek. Je jasné, že z hlediska pacienta by bylo nejlepší, aby interval byl co nejdelší. Na druhou stranu z lékařského hlediska je naopak velmi zajímavá nitrožilní aplikace, při níž je potřeba nejmenší množství antibiotika a je dosahováno nejlepších časových průběhů. Ovšem to už je nad rámec této práce

## Závěr

Během práce na bakalářské práci se mi postupně podařilo splnit všechny body zadání. Nejvíce času jsem věnoval získání alespoň základních, k práci nezbytných poznatků z oboru farmaceutiky. Velké množství času si také vyžádalo vyhledávání konkrétních údajů k vybraným antibiotikům. Samotná počítačová realizace nebyla v podstatě příliš složitá, nicméně spolupráce veškerých součástí programu a odladění veškerých detailů vyžadovala velké množství pokusů a změn. Hlavní přínos vidím v uplatnění ve škole získaných vědomostí i ve praktickém použití a propojení i s jiným než čistě technickým oborem.

## **Seznam použité literatury**

Neal R.Cutler, John J.Sramek, Prem K.Narang - Pharmacodynamics and Drug Developmnet

J.G.Colee - Clinical Significance of Antibiotic Tissue Concentration

International Journal of Antimicrobial Agents Vol.17 2001

International Journal of Antimicrobial Agents Vol.19 2002

Steven C.Ebert - Aplication of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics to Antibiotic Selection  
- článek z časopisu P&T Digest Vol.29/4 2004

Internetové stránky:

<http://www.aislp.cz>

<http://www.sukl.cz>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

<http://www.pharmscope.com>

<http://www.athlone-laboratories.com>