



טיפול אנטיביוטי יעיל כנגד חיידקים
בגוף האדם

מנדי פישמן
המחלקה למתמטיקה שימושית
המכללה האקדמית בראודה להנדסה
כרמיאל, ישראל

רמי עמאשה
המחלקה למתמטיקה שימושית
המכללה האקדמית בראודה להנדסה
כרמיאל, ישראל

מנחה פרופ' כתריאל חגי

תאריך הגשה 01.09.2023



תוכן עניינים

1.....	טיפול אנטיביוטי יעיל כנגד חיידקים בגוף האדם
3.....	מבוא
4.....	סקירה
5.....	פרק 1 – פרקודינמיקה, הגדרת מושגים
5.....	הגדרת מושגים
7.....	פונקציית שיעור ההריגה
7.....	פונקציית Hill
11.....	יעד הצמצום
13.....	פרק 2 - טיפול אופטימלי – הריכוז "האידיאלי":
13.....	בעיות אופטימיזציה ופרופיל של פונקציית הריכוז:
15.....	פונקציית הריכוז האידיאלי:
20.....	פרק 3 טיפול אופטימלי – יישום עבור פונקציית Hill:
23.....	פרק 4 - ניתוח מודל (פרקמודינמיקה) באמצעות Insight Maker:
24.....	סימולציה 1 – מודל אופטימיזציה:
30.....	סימולציה 2 – מודל משולב:
41.....	פרק 5 – פרמקודינמיקה ופרמקוקינטיקה
50.....	פרק 6 – פרק סיכום
50.....	סיכום
50.....	כיוון למחקר נוסף
51.....	רשימת מקורות



מבוא

כיום בעידן המודרני כחלק מהתמודדות עם מחלות שנגרמות על ידי חיידקים, אנשים נוטלים אנטיביוטיקה שהיא קבוצת תרכובות אורגניות שמטרתן להרוג או להפסיק את גדילתם של אוכלוסיית החיידקים בגוף החולה.

גילוי האנטיביוטיקה היוותה אחת מהמפכות החשובות ביותר המאה ה-20 ומאז תחילת השימוש בסוגי האנטיביוטיקה השונים חלה ירידה משמעותית בתמותה ממחלות חיידקיות (כגון, דלקת ריאות ושחפת). ישנן צורות רבות לנטילת אנטיביוטיקה ובהן נטילת כדורים או עירוי. החלק החשוב ביעילות הטיפול הוא למעשה הריכוז של האנטיביוטיקה בגוף האדם. מכך נולדות השאלות איזה ריכוז הוא האופטימלי כדי להתמודד עם הזיהום ובאיזה אופן כדאי לתת למטופל את הריכוז. בתהליך מתן התרופה יש קשר הדדי בין הגוף לתרופה, כלומר התרופה משפיעה על הגוף ואילו הגוף משפיע על התרופה. שני תחומים שמתייחסים להשפעות אלו הם פרמקוקינטיקה ופרמקודינמיקה. לכן, נפרט על תחומים אלו.

פרמקודינמיקה – ענף מחקר המתעסק בהשפעות ביוכימיות ופיזיולוגיות של תרופות. השפעות אלו כוללות השפעות על בעלי חיים (כולל בני אדם), מיקרואורגניזמים או שילוב של אורגניזמים (לדוגמה – זיהומים). כלומר, תחום זה עוסק בהשפעת החומרים (בהקשר שלנו האנטיביוטיקה) על החיידקים בגוף.

פרמקוקינטיקה – ענף מחקר העוסק בהשפעת הגוף על החומרים (כגון, השפעת גוף האדם על האנטיביוטיקה) שנכנסים לתוכו מרגע כניסת החומרים ועד לרגע יציאתם.

שני התחומים יחד עוסקים באינטראקציות חיצוניות ופנימיות בין חומרים כימיים לאורגניזמים חיים.

כלומר, שני התחומים יחד עוסקים בהשפעות החומר על הגוף ובהשפעות הגוף על החומר.

מטרת הפרויקט :

לבחון את עוצמת הטיפול האופטימלית שתביא להכחדת הזיהום.

בחינת עוצמת הטיפול האופטימלית תכלול בחינת אופן מתן הטיפול האופטימלי ומציאת הריכוז האופטימלי שיביא להכחדת הזיהום. מושג האופטימליות יבוא לידי ביטוי במיקסום הריגת החיידקים למול מזעור עוצמת הטיפול הניתנת. נרצה למזער את עוצמת הטיפול מאחר שמתן טיפול אנטיביוטי עלול להשפיע על הגוף.

הגדרת מטרת פרויקט בצורה מתמטית :

בהיבט המתמטי, אנחנו רוצים למצוא פונקציה המתארת את אופן הטיפול המיטבי, כלומר פונקציית מתן הריכוז לגופו של החולה כתלות בזמן. בפרויקט שלנו מסתמכים על תוצאות שכבר נמצאו במחקרים שונים, וננסה לענות על מגוון של שאלות בעזרת מידול מתמטי לבעיה.



סקירה

פרק 1 - בפרק זה נציג ונגדיר ביטויים מתחום הפרמקודינמיקה, נסביר על פונקציית שיעור ההריגה ונמנה הנחות שאותם נניח לטובת הפרויקט. כמו גם, נציג דוגמא לפונקציית שיעור הריגה (מסוג פונקציית Hill) ואף נדון בנושא מדד להצלחת הטיפול (יעד הצמצום).

פרק 2 - נציג את בעיית עוצמת הטיפול המינימלי שהיא למעשה בעיית אופטימיזציה. נחקור ונבדוק מהו הטיפול האידיאלי שיביא לעוצמת הטיפול המינימלי תוך כדי עמידה ביעד הצמצום הדרוש. שאלת הטיפול האידיאלי תכלול בתוכה את שאלת פרופיל פונקציית הריכוז ואת תכונותיה.

פרק 3 – יישום התוצאות המתקבלות בפרק 2 של הטיפול האידיאלי עבור פונקציית הריגה מסוג פונקציית Hill.

פרק 4 – בניית סימולציה בכלי insight maker אשר פותרת את בעיית האופטימיזציה מפרק 2 ומקנה למשתמש את שיעור הריכוז האידיאלי שיקנה עוצמת טיפול מינימלי, באמצעות סימולציה זו נאשש את נוסחאות התיאוריה מפרק 2. בנוסף לכך, נבנה סימולציה משולבת הפותרת את בעיית האופטימיזציה לפי נוסחאות פרק 3 ובמקביל נאפשר למשתמש להכניס ריכוז תרופה וזמן טיפול כרצונו, דבר אשר יאפשר לו לבחון את הטיפול שהוא רוצה להקנות מלטופל למול הטיפול האידיאלי שהמודל מספק לפי התיאוריה. בכל סימולציה נציג את מטרות הסימולציה, את תוצאותיה ואת מסקנותיה. הסימולציות אשר יוצגו בפרק זה נותנות מענה לטיפול מסוג עירו. פרק 5 - הצגת תחום הפרמקוקינטיקה והשפעתו על המודל. נבנה סימולציה אשר לוקחת בחשבון את שני התחומים – פרמקודינמיקה ופרמקוקינטיקה. בסימולציה זו, נבדוק האם קיים טיפול תרופתי בבליעה אשר מקנה תוצאות דומות לטיפול תרופתי באמצעות עירו.



פרק 1 – פרקודינמיקה, הגדרת מושגים

הגדרת מושגים

פרק זה, יכיל מושגים מתחום הפרמקודינמיקה ויתאר את הפונקציות איתם אנו נפתח את המודל תוך הצגת ההנחות העומדות בבסיס הפרויקט.

נגדיר פונקציית הריכוז: $C(t), t > 0$ כאשר מייצגת את ריכוז החומר האנטיביוטי ברגע t , קוראים לזה גם פרופיל הריכוז. בפרויקט זה נניח כי פונקציית הריכוז מקיימת:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} C(t) = 0$$

הערה: אנו נצא מנקודת הנחה שמשך זמן הטיפול שניתן ללקוח הוא סופי, כלומר הטיפול ניתן ללקוח עד לרגע מסוים (עד לרגע זה הריכוז בעל ערך חיובי) ואילו לאחר רגע זה הטיפול נפסק (ערך הריכוז מתאפס).

כתוצאה מההגדרה הנ"ל נקבל, השטח מתחת לעקומת הריכוז הוא

$$AUC = \int_0^{\infty} C(t) dt$$

זהו מדד סטנדרטי שמגדיר את עוצמת הטיפול האנטיביוטי.

נסמן ב $B(t)$ כפונקציית גודל אוכלוסיית החיידקים בזמן t , נשתמש במודל גדילת אוכלוסייה קבוע בהיעדר החומר האנטיביוטי,

$$\frac{dB(t)}{dt} = r \cdot B(t)$$

כאשר r מציין ההפרש בין התרבות החלקיקים לתמותה שלהם,

$$r = \text{replication}_{\text{rate}} - \text{natural_death}_{\text{rate}}$$

עם זמן הכפלה,

$$T_2 = \frac{\ln(2)}{r}$$

פונקציית שיעור הריגת החיידק כתלות בריכוז התרופה נסמן כ- $k(C(t))$.



פונקציית $B(t)$ – גודל אוכלוסיית החיידקים בהינתן תרופה :
על מנת למצוא את גודל אוכלוסיית החיידקים ברגע t בהינתן התרופה, נפתור את המשוואה
הדיפרנציאלית הבאה :

$$\frac{dB(t)}{dt} = (r - k(C(t))) \cdot B(t)$$

דרך פתרון :

$$\frac{dB(t)}{dt} = (r - k(C(t))) \cdot B(t) \rightarrow \frac{dB(t)}{B(t)} = (r - k(C(t))) \cdot dt \rightarrow$$

$$\rightarrow \int \frac{1}{B(t)} dB(t) = \int (r - k(C(t))) \cdot dt \rightarrow \ln(B(t)) = C + \int_0^t (r - k(C(s))) \cdot ds \rightarrow$$

$$\rightarrow B(t) = K \cdot e^{\int_0^t (r - k(C(s))) \cdot ds}$$

נציב תנאי התחלה :

הערה : B_0 מייצג את גודל אוכלוסיית החיידקים בזמן ההתחלה $t=0$.

$$B_0 = B(0) = K \cdot e^{\int_0^0 (r - k(C(s))) \cdot ds} = K$$

לכן פתרון המשוואה הדיפרנציאלית הוא :

$$B(t) = B_0 \cdot e^{\int_0^t (r - k(C(s))) \cdot ds}$$

לפני שנמשיך את הפיתוח, נחזור לפונקציית שיעור הריגת החיידק $k(c)$ ונניח כמה הנחות עליה.



פונקציית שיעור ההריגה

הנחות על פונקציית שיעור ההריגה :

$$1. \quad k(0) = 0$$

$$2. \quad k(c) \text{ פונקציה רציפה, מונוטונית עולה וגזירה פעמיים.}$$

כלומר, $k \in C^2[0, \infty)$ ומקיימת :

$$k(C_2) > k(C_1)$$

$$\text{לכל } C_1 < C_2$$

$$3. \quad \lim_{C \rightarrow \infty} k(C) = k_{\max} < \infty$$

נסביר את הרציונל של ההנחות שהנחנו עבור פונקציית שיעור ההריגה :

הנחה 1 : אם לא נותנים ריכוז אז שיעור הריגת החיידק הוא אפס, זה הגיוני !

הנחה 2 : אם ניתן ריכוז גדול יותר מהאנטיביוטיקה אז שיעור הריגת החיידק יעלה.

הנחה 3 : פונקציית שיעור ההריגה היא חסומה. כלומר, יש שיעור הריגה מקסימלי שאי אפשר להגיע יותר ממנו.

בנוסף ל-3 ההנחות הנ"ל, נניח אחת משתי ההנחות הבאות על צורת הפונקציה :

$$\bullet \quad k(c) \text{ קעורה אם } k''(c) < 0 \text{ לכל } c \geq 0$$

$$\bullet \quad k(c) \text{ תיקרא סיגמואידית אם קיים ערך } c_{\text{infl}} \text{ כך ש}$$

$$0 \leq c_{\text{infl}} \Rightarrow k''(c) > 0 \text{ וגם } c > c_{\text{infl}} \Rightarrow k''(c) < 0.$$

פונקציית Hill

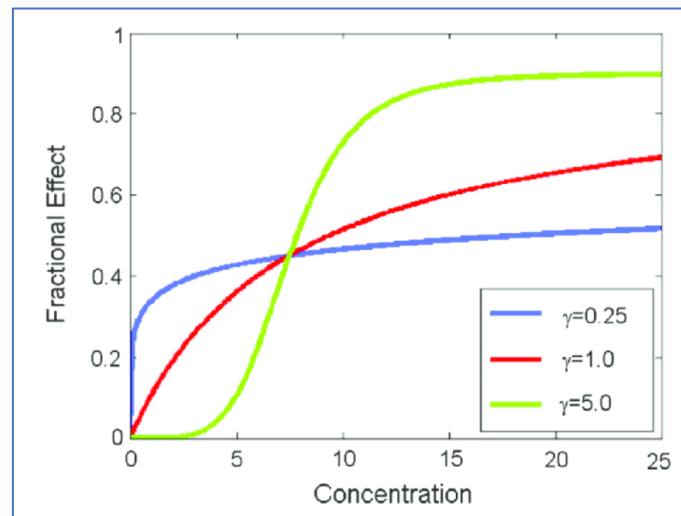
פונקציה השימושית ביותר עבור פרמקודינמקה היא פונקציית Hill. היא מוגדרת באופן הבא

$$k_H(c) = k_{\max} \cdot \frac{c^\gamma}{c_{50}^\gamma + c^\gamma}$$

כאשר $\gamma > 0$ נקרא מעריך של Hill, c_{50} הוא הריכוז שעבורו מגיעים לשיעור הריגה שהוא חצי

מהשיעור ההריגה המקסימלי. יש טבלת ערכים בפרק 4.

סקיצה של פונקציית Hill עבור ערכי גמא שונים:



פונקציית Hill היא קעורה אם $\gamma \leq 1$ וסיגמואידית אם $\gamma > 1$. עבור המקרה בו $\gamma > 1$, כלומר הפונקציה סיגמואידית קיימת נקודת פיתול אשר ניתנת לחישוב ע"י:

$$c_{infl} = c_{50} \cdot \left(\frac{\gamma - 1}{\gamma + 1} \right)^{\frac{1}{\gamma}}$$

דרך מציאת נקודת הפיתול:

$$k_H(c) = k_{max} \cdot \frac{c^\gamma}{c_{50}^\gamma + c^\gamma}$$

חישוב נגזרת ראשונה:

$$\begin{aligned} k'_H(c) &= k_{max} \cdot \left(\frac{\gamma c^{\gamma-1} (c_{50}^\gamma + c^\gamma) - \gamma c^{\gamma-1} (c^\gamma)}{(c_{50}^\gamma + c^\gamma)^2} \right) = k_{max} \cdot \left(\frac{\gamma c^{\gamma-1} (c_{50}^\gamma + c^\gamma - c^\gamma)}{(c_{50}^\gamma + c^\gamma)^2} \right) \\ &= k_{max} \cdot \left(\frac{\gamma c^{\gamma-1} c_{50}^\gamma}{(c_{50}^\gamma + c^\gamma)^2} \right) \end{aligned}$$



חישוב נגזרת שנייה :

$$\begin{aligned} k_H''(c) &= \\ k_{max} \cdot \frac{\gamma(\gamma-1)c^{\gamma-2}c_{50}^\gamma \cdot (c_{50}^\gamma + c^\gamma)^2 - 2 \cdot (c_{50}^\gamma + c^\gamma)\gamma c^{\gamma-1}(\gamma c^{\gamma-1}c_{50}^\gamma)}{(c_{50}^\gamma + c^\gamma)^4} &= \\ k_{max} \cdot \frac{(c_{50}^\gamma + c^\gamma)\gamma c^{\gamma-2}c_{50}^\gamma \cdot ((\gamma-1)(c_{50}^\gamma + c^\gamma) - 2\gamma c^\gamma)}{(c_{50}^\gamma + c^\gamma)^4} &= \\ k_{max} \cdot \frac{(c_{50}^\gamma + c^\gamma)\gamma c^{\gamma-2}c_{50}^\gamma \cdot ((\gamma-1)(c_{50}^\gamma) + \gamma c^\gamma - c^\gamma - 2\gamma c^\gamma)}{(c_{50}^\gamma + c^\gamma)^4} &= \\ = k_{max} \cdot \frac{(c_{50}^\gamma + c^\gamma)\gamma c^{\gamma-2}c_{50}^\gamma \cdot ((\gamma-1)(c_{50}^\gamma) - c^\gamma(1+\gamma))}{(c_{50}^\gamma + c^\gamma)^4} \end{aligned}$$

ניתן לראות כי הביטוי אשר משפיע על סימן הנגזרת השנייה הוא הביטוי באדום.

נשווה אותו לאפס כדי למצוא את נקודת הפיתול :

$$\begin{aligned} (\gamma-1)(c_{50}^\gamma) - c^\gamma(1+\gamma) &= 0 \rightarrow c^\gamma(\gamma+1) = (\gamma-1)(c_{50}^\gamma) \rightarrow \\ \rightarrow c^\gamma &= (c_{50}^\gamma) \frac{(\gamma-1)}{(\gamma+1)} \rightarrow c = c_{50} \cdot \left(\frac{\gamma-1}{\gamma+1} \right)^\gamma \end{aligned}$$

יותר נוח להגדיר פרמטר המציין את הפרופורציה בין שיעור הריגת החיידק המקסימלי לבין שיעור הגדילה :

$$a = \frac{k_{max}}{r}$$

פרמטר זה נקרא העוצמה של האנטי-מיקרוביאלים ביחס לסוג החיידק.

נניח את ההנחה הבאה לגבי פרמטר זה,

$$a > 1$$

משמעות ההנחה :

$$1 < a = \frac{k_{max}}{r} \rightarrow k_{max} > r$$



כלומר, קיים שיעור הריגה מקסימלי שיביא להריגה של כל החיידקים, אחרת יתכן כי החיידק יתרבה יותר ממה שהתרופה יכולה להרוג – כלומר אין אפקטיביות לתרופה.

מסקנה: קיים ערך ייחודי ל- c ערך זה מייצג את הערך המינימלי המרסן של האנטיביוטיקה.

הוכחה ליחידות הקיום של ערך זה:

נסתכל על הפונקציה $N(c) = k(c) - r$, אנו יודעים כי לפי הנחה 1 מתקיים $k(0)=0$. ברור ש-
 $r > 0$ ולכן $0 - r < 0$ ולכן $N(0) = 0 - r < 0$ לעומת זאת, לפי ההנחות :

$$\lim_{c \rightarrow \infty} N(c) = k_{\max} - r > 0 \quad \text{נסיק ש-} \quad k_{\max} > r, \quad \lim_{c \rightarrow \infty} k(c) = k_{\max} < \infty$$

לכן, לפי משפט ערך הביניים קיים ערך c^* כך ש- $N(c^*) = k(c^*) - r = 0$, כלומר מתקיים -
 $k(c^*) = r$. תחת הנחה מספר 2 לפיה פונקציית שיעור ההריגה היא פונקציה מונוטונית עולה
נבטיח שערך זה הוא יחיד.

נמצא את ערך הריכוז המקיים זאת עבור פונקציית שיעור מסוג Hill :

$$k(z_{MIC}) = r$$

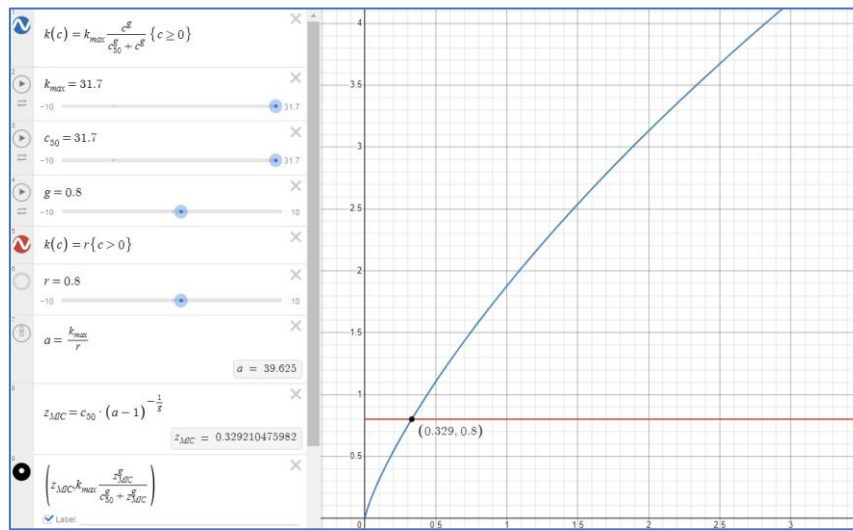
$$\begin{aligned} k(c) = r &\rightarrow k_{\max} \cdot \frac{c^\gamma}{c_{50}^\gamma + c^\gamma} = r \rightarrow \frac{c^\gamma}{c_{50}^\gamma + c^\gamma} = \frac{r}{k_{\max}} \rightarrow \frac{c^\gamma}{c_{50}^\gamma + c^\gamma} = \frac{1}{a} \rightarrow \frac{c_{50}^\gamma + c^\gamma}{c^\gamma} \\ &= a \rightarrow \left(\frac{c_{50}}{c}\right)^\gamma + 1 = a \rightarrow \left(\frac{c_{50}}{c}\right)^\gamma = a - 1 \rightarrow \end{aligned}$$

$$\rightarrow \left(\frac{c}{c_{50}}\right)^\gamma = (a - 1)^{-1} \rightarrow \frac{c}{c_{50}} = (a - 1)^{-\frac{1}{\gamma}} \rightarrow c = c_{50} \cdot (a - 1)^{-\frac{1}{\gamma}}$$

לכן, במקרה שפונקציית שיעור ההריגה ניתנת על ידי פונקציית Hill נקבל,

$$z_{MIC} = c_{50} \cdot (a - 1)^{-\frac{1}{\gamma}}$$

המחשה:



יעד הצמצום

כפי שניתן לראות מפונקציית גודל אוכלוסיית החיידקים – גודל האוכלוסיה תמיד יהיה חיובי, אם AUC הוא סופי אז בזמן מספיק גדול אוכלוסיית החיידקים תתאושש. ניתן להסביר זאת על ידי כך שלמעשה אם AUC סופי אזי הטיפול יסתיים ברגע מסוים ואילו הגידול הטבעי של אוכלוסיית החיידקים לא יפסיק ולכן גודל אוכלוסיית החיידקים תגדל שוב. באופן מתמטי ניתן להסביר זאת שהרי אם AUC סופי אזי ברגע מסוים הריכוז יהיה שווה לאפס ולכן לפי הנחת פונקציית שיעור ההריגה $k(0)=0$, הריגת החיידקים תיעצר ובמרכיב האקספוננט בפונקציית גודל האוכלוסייה ישאר הביטוי $\int_{t_0}^t r \cdot ds$ שהוא חיובי וכך גודל אוכלוסיית החיידקים תגדל. לעומת זאת, אם נגיע לערך מספיק נמוך של גודל אוכלוסיית החיידקים בזמן כלשהו (כלומר יהיה פחות מאחד אורגניזם) אז נוכל להגיד שאוכלוסיית החיידקים נכחדה. נמדוד את הצלחת הטיפול על ידי מקסימום צמצום גודל אוכלוסיית החיידקים. נבטא את המדד הזה באופן לוגוריתמי ונגדיר את אותו באופן הבא:

$$LR(T) = \log_{10} \left(\frac{B_0}{B(T)} \right) = \frac{\ln \left(\frac{B_0}{B(T)} \right)}{\ln(10)}$$

נציב את פונקציית גודל אוכלוסיית החיידקים. נקבל,

$$B(t) = B_0 \cdot e^{\int_0^t (r - k(C(s))) ds}$$

$$LR(T) = \frac{\ln \left(\frac{B_0}{B_0 \cdot e^{\int_0^T (r - k(C(t))) dt}} \right)}{\ln(10)} = \frac{\int_0^T (k(C(t)) - r) dt}{\ln(10)}$$



לכן, מדד ההצלחה יינתן על ידי הביטוי:

$$LR_{\max} = LR_{\max}(C) = \max_{T \geq 0} LR(T)$$

נשים לב, כי $LR(0) = 0$ ו- $\lim_{T \rightarrow \infty} LR(T) = -\infty$.

הסבר:

$$LR(0) = \int_0^0 (k(C(t)) - r) dt = 0$$

כפי שציינו בתחילת פרק זה, הטיפול שיקבל הלקוח הוא סופי ולכן קיים T^* כך שהחל מרגע זה

הטיפול נפסק כלומר $C(t) = 0$ לכל $t \geq T^*$. לכן, $k(0) = 0$ לכל $t \geq T^*$ (לפי הנחה 1 של

פונקציית שיעור ההריגה). מכך נחשב (עבור $T^* > T$ ונשאיף $T^* \rightarrow \infty$):

$$\lim_{T^* \rightarrow \infty} \int_0^{T^*} (k(C(t)) - r) dt = \lim_{T^* \rightarrow \infty} \left(\underbrace{\int_0^T (k(C(t)) - r) dt}_{\leq (k_{\max} - r) \cdot T^* \text{ (bounded)}} + \int_T^{T^*} (0 - r) dt \right)$$

נשים לב כי מתקיים:

$$\int_T^{T^*} (0 - r) dt = \lim_{T^* \rightarrow \infty} (-r \cdot (T^* - T)) = -\infty$$

ולכן, $\lim_{T \rightarrow \infty} LR(T) = -\infty$.

נגיד כי הצלחה של הטיפול מושגת עבור,

$$LR_{\max}(C) \geq LR_{\text{target}}$$

כאשר LR_{target} ערך ידוע.



פרק 2 - טיפול אופטימלי – הריכוז "האידיאלי":

מטרה של פרק זה היא לבחור פרופיל ריכוז (פונקציית ריכוז) מתוך כל הפונקציות האינטגרליות בקטע $[0, \infty]$, כך שנקבל עוצמה מינימלית תוך השגת יעד צמצום החידקים.

ישנן כמה בעיות, נתבונן בהן.

בעיות אופטימיזציה ופרופיל של פונקציית הריכוז:

בעיה 1. בהינתן LR_{target} , נמצא את הפרופיל של פונקציית הריכוז $C(t)$ כך שיתקיים:

$$LR_{max}(C) = LR_{target}$$

עם ה- AUC המינימלי המתאים.

ננסח בעיה זאת כבעיית אופטימיזציה. נקבל,

min: AUC

s. t:

$$LR_{max}(C) = LR_{target}$$

(*) נשים לב, כי בעיית אופטימיזציה זו היא על משתנה הריכוז C שהוא למעשה פונקציה, כלומר בעיית אופטימיזציה על פונקציה $C(t)$

משפט 1 (הוכחה בהמשך):

נתון LR_{target} , הפתרון הייחודי לבעיה 1 ניתן על ידי הפרופיל של פונקציית הריכוז:

$$C_{opt}(t) = \begin{cases} c_{opt}, & 0 \leq t \leq T_{opt} \\ 0, & t > T_{opt} \end{cases}$$

כאשר c_{opt} הוא פתרון למשוואה:

$$k'(c) = \frac{(k(c) - r)}{c}$$

-1

$$T_{opt} = \frac{\ln(10) \cdot LR_{target}}{(k(c_{opt}) - r)}$$



נותנים את המינימום של AUC,

$$AUC_{opt} = T_{opt} \cdot c_{opt} = \ln(10) \cdot LR_{target} \cdot \frac{c_{opt}}{(k(c_{opt}) - r)}$$

מסקנות ממשפט 1:

1. האסטרטגיה האידיאלית היא לשמור על ריכוז קבוע c_{opt} במשך הזמן T_{opt} .
 2. c_{opt} תלוי רק בשיעור הילודה הטבעית r ובשיעור ההריגה של החיידקים $k(c)$. לכן, יעד הצמצום הנתון משפיע רק על משך הזמן T_{opt} .
 3. ה-AUC המינימלי המושג תלוי באופן ליניארי ביעד הצמצום - LR_{target} .
- נגדיר בעיית אופטימיזציה השקולה לבעיה 1,

$$\max: LR(T)$$

s. t:

$$AUC(C) = AUC$$

כלומר, נרצה למקסם את יעד הצמצום בהינתן עוצמת הטיפול.

שקילות הבעיות.

מכיוון ש-AUC הוא פרופורציונלי לכמות מנת התרופה שניתנת, נקבל את הבעיה הנ"ל כך

שלמעשה נרצה למקסם את היעילות של מנת התרופה הניתנת, כלומר את LR_{target} .

מסקנה 1:

בהינתן AUC פרופיל הריכוז מקיים $AUC(C) = AUC$ וגורם למיקסום יעד הצמצום (בסקאלה לוגוריתמית) הוא ניתן על ידי

$$C_{opt}(t) = \begin{cases} c_{opt}, & 0 \leq t \leq T_{opt} \\ 0, & t > T_{opt} \end{cases}$$

כאשר הפתרון הייחודי הוא c_{opt} ומקיים,

$$T_{opt} = \frac{AUC_{opt}}{c_{opt}}$$

וערך ה- LR_{max} הוא,

$$T_{opt} = \frac{\ln(10) \cdot LR_{max}}{(k(c_{opt}) - r)} \rightarrow \frac{AUC}{c_{opt}} = \frac{\ln(10) \cdot LR_{max}}{(k(c_{opt}) - r)} \rightarrow$$



$$\rightarrow LR_{opt} = \frac{1}{\ln(10)} \cdot \frac{(k(c_{opt}) - r)}{c_{opt}} \cdot AUC$$

פונקציית הריכוז האידיאלי :

פיתוח הפתרון לבעיה 1 :

נגדיר מחלקת פונקציות ריכוז מהצורה הבאה :

$$C(t) = \begin{cases} c, & 0 \leq t \leq T_f \\ 0, & t > T_f \end{cases}$$

מכל הפונקציות הללו נרצה למצוא את זו שתביא ל- LR_{target} הרצוי עם AUC מינימלי.

מתוך הנוסחה ליעד הצמצום :

$$LR(T) = \frac{\int_0^T (k(C(t)) - r) dt}{\ln(10)} \stackrel{\substack{\equiv \\ \text{compute the integral}}}{=} \frac{1}{\ln(10)} \cdot \begin{cases} T \cdot (k(c) - r), & T \leq T_f \\ T_f \cdot k(c) - T \cdot r, & T > T_f \end{cases}$$

פירוט חישובים :

עבור $T \leq T_f$:

$$LR(T) = \frac{\int_0^T (k(C(t)) - r) dt}{\ln(10)} = \frac{\int_0^T (k(c) - r) dt}{\ln(10)} = \{k(c) \text{ constant}\} = \frac{T \cdot (k(c) - r)}{\ln(10)}$$

עבור $T > T_f$:

$$\begin{aligned} LR(T) &= \frac{\int_0^T (k(C(t)) - r) dt}{\ln(10)} = \frac{\int_0^{T_f} (k(c) - r) dt + \int_{T_f}^T (k(0) - r) dt}{\ln(10)} \\ &= \frac{\int_0^{T_f} (k(c) - r) dt + \int_{T_f}^T (k(0) - r) dt}{\ln(10)} = \{k(c) \text{ constant}, k(0) = 0\} \\ &= \frac{(k(c) - r) \cdot T_f - r \cdot (T - T_f)}{\ln(10)} = \frac{T_f \cdot k(c) - T \cdot r}{\ln(10)} \end{aligned}$$



נבדוק מונוטוניות של פונקציית יעד הצמצום :

$$LR(T) = \frac{\int_0^T (k(C(t)) - r) dt}{\ln(10)} = \frac{1}{\ln(10)} \cdot \begin{cases} T \cdot (k(c) - r), & T \leq T_f \\ T_f \cdot k(c) - T \cdot r, & T > T_f \end{cases}$$

$$LR'(T) = \frac{1}{\ln(10)} \cdot \begin{cases} k(c) - r, & T < T_f \\ -r, & T > T_f \end{cases}$$

עבור $T < T_f$:

ברור שמתקיים $k(c) > r$, לכן $k(c) - r$ חיובי וקבוע. לכן בתחום הנ"ל הפונקציה מונוטונית עולה.

עבור $T > T_f$:

הנגזרת בתחום הנ"ל תלויה רק ב- r שהוא פרמטר חיובי ולכן $-r < 0$. מכך נבין שבתחום הנ"ל הפונקציה מונוטונית יורדת.

לסיכום עניין המונוטוניות - פונקציית יעד הצמצום מונוטונית עולה בתחום

$T \leq T_f$ ומונוטונית יורדת בתחום $T > T_f$.

לכן, המקסימום יתקבל עבור $T = T_f$.

לכן,

$$LR_{\max} = \max_{T \geq 0} LR(T) = LR(T_f) = \frac{1}{\ln(10)} \cdot (T_f \cdot (k(c) - r))$$

מכאן שעל מנת לקבל את התנאי - $LR_{\max} = LR_{\text{target}}$:

$$T_f = \frac{LR_{\text{target}} \cdot \ln(10)}{k(c) - r}$$

ה-AUC המתאים לפרופיל זה :

$$AUC = \int_0^\infty C(t) dt = \int_0^{T_f} c dt + \int_{T_f}^\infty 0 dt = T_f \cdot c = LR_{\text{target}} \cdot \ln(10) \cdot \frac{c}{k(c) - r}$$

כדי לקבל מינימום של AUC נצטרך למקסם את הפונקציה הבאה



$$f_r(c) = \frac{(k(c) - r)}{c} \quad f_r: (0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$$

לכל $c > 0$.

נוכיח קיום של מקסימום כזה, ושהוא נקודה קריטית יחידה של f_r ע"י הלמה הבאה:

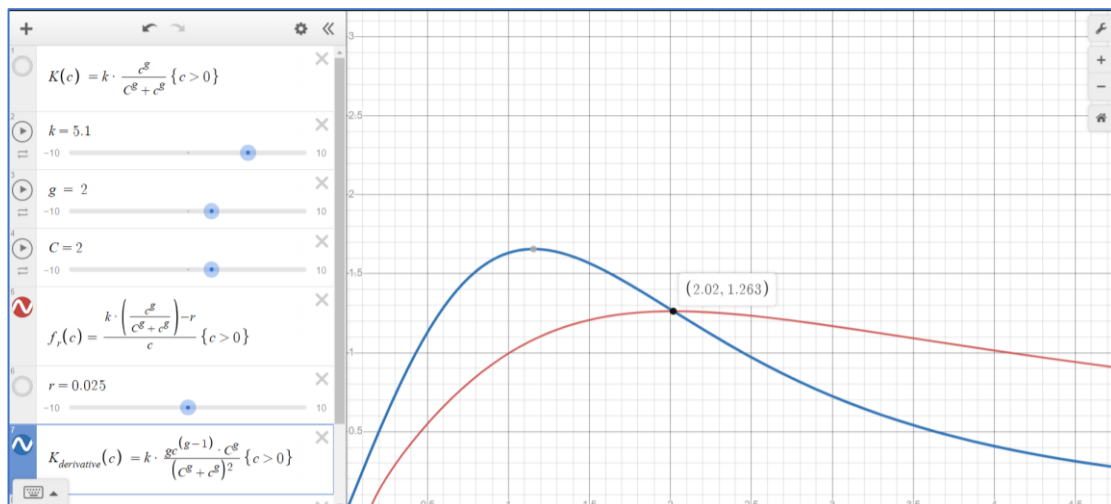
למה:

נניח כי $0 \leq r \leq k_{\max}$. הפונקציה f_r המוגדרת באופן הנ"ל, יש לה נקודה קריטית ייחודית c_{opt} המקיימת:

$$f'_r(c) = 0 \Leftrightarrow k'(c) = \frac{k(c) - r}{c}$$

שהיא נקודת מקסימום גלובלי ל- f_r .

המחשה:



כפי שניתן לראות הגרף האדום המסמל את הפונקציה $f_r(c)$ מקבל נקודת מקסימום יחידה שמתקבלת על ידי חיתוך עם הגרף הכחול שמסמל את הפונקציה $k'(c)$.

הוכחה של למה

$$c < z_{\text{MIC}} \rightarrow f_r(c) < 0, \quad c > z_{\text{MIC}} \rightarrow f_r(c) > 0, \quad \lim_{c \rightarrow \infty} f_r(c) = 0$$



עובדות אלו מרמזות כי יש מקסימום גלובלי ל- $f_r(c)$ בקטע $(0, \infty)$ שנשמנו ב- c_{opt} .

ננסה להוכיח זאת:

נגדיר $c_0 = zMIC + \delta$ על ידי $c_0 = zMIC + \delta$ כך ש- $\delta > 0, \delta \rightarrow 0$. ברור ש- $c_0 = zMIC + \delta > zMIC$.

נסמן $\epsilon = \frac{1}{2} f_r(c_0)$, ברור ש- $\epsilon > 0$ כי $c_0 > zMIC$. ידוע כי $f_r(zMIC) = 0$, לכן לפי משפט

ערך הביניים קיימת נקודה c_1 המקיימת $zMIC < c_1 < c_0$ כך ש- $f_r(c_1) = \frac{1}{2} f_r(c_0) = \epsilon$.

בנוסף לכך, מאחר ש- $\lim_{c \rightarrow \infty} f_r(c) = 0$, אזי על פי הגדרת הגבול קיים ערך c^* כך ש- $f_r(c^*) < \epsilon$.

לכל $c < c^*$. תוך שימוש נוסף במשפט ערך הביניים נקבל את c_2 המקיימת:

$$f_r(c_2) = \epsilon$$

כעת נסתכל על הקטע הסגור $[zMIC, c_2]$. לפי משפט ווירשטראס לפונקציה חסומה בקטע סגור

קיים מקסימום, כלומר קיים $c_3 \in [c_1, c_2]$ כך ש- $f_r(c_3) = \max_{[c_1, c_2]} f_r(c)$. ברור שנקודת

המקסימום בקטע זה היא למעשה נקודת מקסימום גלובלית בכל התחום שהרי $0 < \epsilon < f_r(c)$

לכל $c < zMIC$ מתקיים $\epsilon < f_r(c) < 0$ ולפי הגדרת הגבול לכל $c > c_2$ מתקיים

$$f_r(c) < \epsilon < f_r(c_3)$$

נשאר להראות את היחידות של c_{opt} :

$$(2.1) \quad f'_r(c) = \frac{\left(k'(c) - \frac{k(c)}{c}\right)}{c} + \frac{r}{c^2} = \frac{(h(c) + r)}{c^2}$$

כאשר:

$$h(c) = c \cdot k'(c) - k(c)$$

לכן, כל נקודה קריטית של הפונקציה $f_r(c)$ מקיימת:

$$h(c) = -r$$

$$h'(c) = c \cdot k''(c)$$

לכן,

1. אם $k(c)$ קעורה אז $h'(c) < 0$ אזי $h(c)$ יורדת בקטע $(0, \infty)$ ולכן הנקודה הקריטית היא ייחודית.



2. אם k סיגמואידית אז $h'(c) < 0$ עבור $c > c_{\text{infl}}$, אזי $h(c)$ יורדת בקטע $(c_{\text{infl}}, \infty)$.

להוכחת יחידות מספיק להראות של- $f_r(c)$ אין נקודות קריטיות בקטע $[0, c_{\text{infl}}]$.

אך מכיוון ש- $k(c)$ קמורה בקטע $[0, c_{\text{infl}}]$ אזי $k'(c)$ עולה בקטע זה, נקבל:

$$c \in (0, c_{\text{infl}}) \rightarrow k'(c) = \frac{1}{c} \cdot \int_0^c k'(u) du > \frac{1}{c} \cdot \int_0^c k'(u) du = \frac{k(c)}{c}$$

לכן, לפי (2.1):

$$f_r'(c) > 0 \text{ for } c \in (0, c_{\text{infl}})$$

נוכיח כי הפרופיל של פונקציית הריכוז שאותו בחרנו אכן נותן את האופטימום של AUC מבין כל הפרופילים האפשריים.

הוכחה של משפט 1:

יהי הפונקציה $C(t)$ אי שלילית כך ש- $LR_{\text{max}}(C) = LR_{\text{target}}$. ויהי $T^* \geq 0$ ערך המקיים:

$$LR(T^*) = LR_{\text{max}}(C)$$

נפתח:

$$\begin{aligned} \ln(10) \cdot LR_{\text{target}} &= \ln(10) \cdot LR(T^*) = \int_0^{T^*} C(t) \cdot \left(\frac{k(C(t)) - r}{C(t)} \right) dt \\ &\leq \left[\max_c \left(\frac{k(c) - r}{c} \right) \right] \int_0^{T^*} C(t) dt \leq \left[\max_c \left(\frac{k(c) - r}{c} \right) \right] \int_0^\infty C(t) dt \\ &= \left(\frac{k(c_{\text{opt}}) - r}{c_{\text{opt}}} \right) \cdot AUC \end{aligned}$$

לכן,

$$AUC \geq \frac{(\ln(10) \cdot LR_{\text{target}} \cdot c_{\text{opt}})}{k(c_{\text{opt}}) - r} = AUC_{\text{opt}}$$

כלומר האינטגרל של כל פרופיל של פונקציית הריכוז יהיה לכל הפחות AUC_{opt} .



פרק 3 טיפול אופטימלי – יישום עבור פונקציית Hill:

בפרק זה נרצה לנתח את התוצאות עבור שמצאנו בפרק הקודם עבור מקרה בו פונקציית ההריגה תוגדר לפי פונקציית Hill. ניתוח זה יאפשר לנו להשיג ביטויים מפורשים עבור הריכוז והזמן שיבטיחו מינימום של עוצמת הטיפול עבור יעד צמצום נתון.

תזכורת פונקציית Hill:

$$k_H(c) = k_{\max} \cdot \frac{c^\gamma}{c_{50}^\gamma + c^\gamma}$$

הצבת פונקציית Hill בפונקציה $f_r(c)$:

$$\begin{aligned} f_r(c) &= \frac{k(c) - r}{c} = \frac{1}{c} \cdot \left(k_{\max} \cdot \frac{c^\gamma}{c_{50}^\gamma + c^\gamma} - r \right) \\ &= \frac{r}{c} \left(\frac{k_{\max}}{r} \cdot \frac{c^\gamma}{c_{50}^\gamma + c^\gamma} - 1 \right) \stackrel{\frac{k_{\max}}{r} = \alpha}{=} \frac{r}{c} \left(\alpha \cdot \frac{c^\gamma}{c_{50}^\gamma + c^\gamma} - 1 \right) \end{aligned}$$

כפי שהוכחנו לעיל, כדי למצוא את הריכוז שיבטיח AUC מינימלי נפתור את המשוואה

$$f_r'(c) = 0$$

$$f_r(c) = r \left(\alpha \cdot \frac{c^{\gamma-1}}{c_{50}^\gamma + c^\gamma} - \frac{1}{c} \right) = r \left(\frac{\alpha \cdot c^\gamma - c_{50}^\gamma - c^\gamma}{(c_{50}^\gamma + c^\gamma)c} \right) = r \left(\frac{c^\gamma \cdot (\alpha - 1) - c_{50}^\gamma}{(c_{50}^\gamma + c^\gamma)c} \right)$$

$$f_r'(c) = r \left(\frac{\gamma c^{\gamma-1} \cdot (\alpha - 1)(c_{50}^\gamma + c^\gamma) - ((\gamma + 1)c^\gamma + c_{50}^\gamma) \cdot (c^\gamma \cdot (\alpha - 1) - c_{50}^\gamma)}{((c_{50}^\gamma + c^\gamma)c)^2} \right)$$

$$f_r'(c) = r \left(\frac{\gamma c^\gamma \cdot (\alpha - 1)(c_{50}^\gamma + c^\gamma) - ((\gamma + 1)c^\gamma + c_{50}^\gamma) \cdot (c^\gamma \cdot (\alpha - 1) - c_{50}^\gamma)}{((c_{50}^\gamma + c^\gamma)c)^2} \right)$$

$$\begin{aligned} f_r'(c) &= r \left(\frac{\gamma c^\gamma c_{50}^\gamma \cdot (\alpha - 1) + \gamma c^{2\gamma} \cdot (\alpha - 1) - ((\gamma + 1)(\alpha - 1)c^{2\gamma} + c^\gamma c_{50}^\gamma (\alpha - 1) - (\gamma + 1)c^\gamma c_{50}^\gamma - c_{50}^{2\gamma})}{((c_{50}^\gamma + c^\gamma)c)^2} \right) \end{aligned}$$



$$f'_r(c)$$

$$= r \left(\frac{\gamma c^\gamma c_{50}^\gamma \cdot (\alpha - 1) + \gamma c^{2\gamma} \cdot (\alpha - 1) - (\gamma + 1)(\alpha - 1)c^{2\gamma} - c^\gamma c_{50}^\gamma (\alpha - 1) + (\gamma + 1)c^\gamma c_{50}^\gamma + c_{50}^{2\gamma}}{\left((c_{50}^\gamma + c^\gamma)c\right)^2} \right)$$

$$= r \left(\frac{c^\gamma c_{50}^\gamma (\gamma(\alpha - 1) - \alpha + 1 + \gamma + 1) + c^{2\gamma} (\gamma\alpha - \gamma - \gamma\alpha - \alpha + \gamma + 1) + c_{50}^{2\gamma}}{\left((c_{50}^\gamma + c^\gamma)c\right)^2} \right)$$

$$= r \left(\frac{c^{2\gamma}(-\alpha + 1) + c^\gamma c_{50}^\gamma (\alpha(\gamma - 1) + 2) + c_{50}^{2\gamma}}{\left((c_{50}^\gamma + c^\gamma)c\right)^2} \right) = 0 \rightarrow$$

$$\rightarrow c^{2\gamma}(-\alpha + 1) + c^\gamma c_{50}^\gamma (\alpha(\gamma - 1) + 2) + c_{50}^{2\gamma} = 0$$

נחלק את כל המשוואה בביטוי $(-c_{50}^{2\gamma})$ ונקבל:

$$\rightarrow \frac{c^{2\gamma}}{c_{50}^{2\gamma}}(\alpha - 1) - \frac{c^\gamma}{c_{50}^\gamma}(\alpha(\gamma - 1) + 2) - 1 = 0$$

נסמן $\frac{c^\gamma}{c_{50}^\gamma} = q$, נציב במשוואה ונפתור משוואה ריבועית:

$$q^2(\alpha - 1) - q(\alpha(\gamma - 1) + 2) - 1 = 0 \rightarrow$$

$$q_{1,2} = \frac{(\alpha(\gamma - 1) + 2) \pm \sqrt{(\alpha(\gamma - 1) + 2)^2 + 4(\alpha - 1)}}{2(\alpha - 1)}$$

מכאן נקבל:

$$\frac{c^\gamma}{c_{50}^\gamma} = \frac{(\alpha(\gamma - 1) + 2) + \sqrt{(\alpha(\gamma - 1) + 2)^2 + 4(\alpha - 1)}}{2(\alpha - 1)}$$

$$c^\gamma = \frac{c_{50}^\gamma}{\alpha - 1} \left(\frac{(\alpha(\gamma - 1) + 2) + \sqrt{(\alpha(\gamma - 1) + 2)^2 + 4(\alpha - 1)}}{2} \right)$$



$$c^\gamma = \frac{c_{50}^\gamma}{\alpha - 1} \left(\frac{\alpha(\gamma - 1)}{2} + 1 + \sqrt{\left(\frac{\alpha(\gamma - 1)}{2} + 1 \right)^2 + (\alpha - 1)} \right)$$

$$c^\gamma = \frac{c_{50}^\gamma}{\alpha - 1} \left(\frac{\alpha(\gamma - 1)}{2} + 1 + \sqrt{\left(\frac{\alpha(\gamma - 1)}{2} + 1 \right)^2 + (\alpha - 1)} \right)$$

$$c^\gamma = \frac{c_{50}^\gamma}{\alpha - 1} \left(\frac{\alpha(\gamma - 1)}{2} + 1 + \sqrt{\left(\frac{\alpha(\gamma - 1)}{2} \right)^2 + \alpha(\gamma - 1) + 1 + \alpha - 1} \right)$$

$$c^\gamma = \frac{c_{50}^\gamma}{\alpha - 1} \left(\frac{(\gamma - 1)}{2} \cdot \alpha + 1 + \sqrt{\left(\frac{\alpha(\gamma - 1)}{2} \right)^2 + \gamma \cdot \alpha} \right)$$

ולכן הביטוי למציאת הריכוז שנותן AUC מינימלי הוא :

$$c_{opt} = c_{50}(\alpha - 1)^{-\frac{1}{\gamma}} \left(\frac{(\gamma - 1)}{2} \cdot \alpha + 1 + \sqrt{\left(\frac{\alpha(\gamma - 1)}{2} \right)^2 + \gamma \cdot \alpha} \right)^{\frac{1}{\gamma}}$$

נציב את הריכוז שמצאנו בפונקציית שיעור ההריגה בהתאם לפונקציית Hill (ללא פיתוח) :

$$k_H(c_{opt}) = k_{max} \cdot \frac{c_{opt}^\gamma}{c_{50}^\gamma + c_{opt}^\gamma} = k_{max} \left(1 - \frac{\alpha - 1}{\frac{\gamma + 1}{2} \cdot \alpha + \sqrt{\left(\frac{\alpha(\gamma - 1)}{2} \right)^2 + \gamma \cdot \alpha}} \right)$$

נמצא את הזמן האידיאלי שמביא ל- AUC מינימלי (ללא פיתוח) :

$$T_{opt} = T_{opt}(\gamma, \alpha) = T_2 \cdot \frac{\ln(10) \cdot LR_{target}}{\ln(2) (\alpha - 1)} \left(1 + \frac{\alpha}{\frac{\gamma - 1}{2} \cdot \alpha + \sqrt{\left(\frac{\alpha(\gamma - 1)}{2} \right)^2 + \gamma \cdot \alpha}} \right)$$

כאשר T_2 הוא זמן ההכפלה של אוכלוסיית החיידקים בהיעדר אנטיביוטיקה ($T_2 = \frac{\ln(2)}{r}$).

פרק 4 - ניתוח מודל (פרקמודינמיקה) באמצעות Insight Maker :

חלק זה יחולק ל-2 חלקים אשר יעסקו בניתוח תוצאות. החלק הראשון יכיל את סימולציה 1 אשר מטרתה לפתור את בעיית האופטימיזציה עליה דנו לאורך הפרויקט עד כה (מינימום AUC תחת אילוץ LR_target) באמצעות הכלי optimization של התוכנה insight maker. החלק השני יכלול את סימולציה 2 – סימולציה זו תציג את תוצאות פתרון בעיית האופטימיזציה מפרק 3 ומצד שני תקנה גם חופש למשתמש לבחור את הריכוז התרופה וזמן הטיפול ובהתאם לכך לבחון את עוצמת הטיפול (AUC) והיעד הצמצום (LR_target) שהתקבלו. (* הערה - המודלים מתבססים על ההנחה שפונקציית שיעור ההריגה הינה פונקציית Hill.

הפרמטרים ההתחלתיים איתם ננתח את המודלים (טבלת ערכים) :

מתוך הרצון לבחון את המודלים על נתוני אמת בחרנו את האנטיביוטיקה – ampicillin מתוך הטבלה הנ"ל :

Drug	Microorganism	MIC μg/ml	Method	Fitting	$k_{growth0}$ h^{-1}	$k_{kill\ max}$ h^{-1}	EC ₅₀ μg/ml	H	Ref.
<i>Classification as 'time-dependent'</i>									
Ampicillin	<i>Escherichia coli</i> O18:K1:H7	8.0	In vitro (8 co.)	Initial slope	0.8	4.8	31.7 ^a	0.8	[22]
Benzylpenicillin	<i>Streptococcus pyogenes</i> NCTC P1800	0.012	In vitro (10 ch. ^b)	Full curve	1.2 ^c	2.4	0.0044	1.3	[31]
Cefaclor	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	3.1–6.3	In vitro (5 ch.)	Full curve	2.0	6.1	3.5		[11]
Cefaclor	<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 10211	<0.4–1.6	In vitro (5 ch.)	Full curve	1.0	1.5	2.4		[11]
Cefaclor	<i>Moraxella catarrhalis</i> ATCC 25240	<0.2	In vitro (5 ch.)	Full curve	0.8	2.6	0.5		[11]
Cefaclor	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	1.6–6.3	In vitro (5 ch.)	Full curve	1.6	2.5	0.3		[11]
Cefixime	<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 10211	0.06	In vitro (3 ch.)	Full curve	0.9	1.5	0.03	3 ^d	[18]
Cefixime	<i>Moraxella catarrhalis</i> ATCC 25240	0.1	In vitro (3 ch.)	Full curve	0.8	1.8	0.04	3 ^d	[18]
Cefixime	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 6303	0.3	In vitro (3 ch.)	Full curve	1.4	3.0	0.3	3 ^d	[18]
Cefixime	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	1.0	In vitro (3 ch.)	Full curve	0.9	1.7	0.7	3 ^d	[18]
Cefpirom	<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.1	In vitro (6 ch. ^b)	Full curve	2.4 ^e	5.8	0.02		[23]
Cefpirom	<i>Staphylococcus aureus</i> FDA PJC-1	0.2	In vitro (6 ch. ^b)	Full curve	1.4 ^e	4.6	0.06		[23]
Cefpodoxime	<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 10211	0.06–0.1	In vitro (3 ch.)	Full curve	0.9	1.8	0.04	3 ^d	[18]
Cefpodoxime	<i>Moraxella catarrhalis</i> ATCC 25240	0.1–0.3	In vitro (3 ch.)	Full curve	1.0	1.9	0.1	3 ^d	[18]
Cefpodoxime	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 6303	0.03	In vitro (3 ch.)	Full curve	1.3	3.1	0.03	3 ^d	[18]
Cefpodoxime	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0.1	In vitro (3 ch.)	Full curve	1.0	2.2	0.04	3 ^d	[18]
Ceftazidim	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	NR	In vitro	Initial slope	NR	2.6	NR	3.6	[40]

אנטיביוטיקה מסוג ampicillin (אמפיליצין) :

אמפיליצין היא אנטיביוטיקה ממשפחת הפניצילין ומיועדת לטיפול בזיהומים שונים בגוף כמו דלקת בלב (אנדוקרדיטיס), דלקת קרום המוח, דלקת ריאות ואלח דם (ספטיסמיה) שהגורם להם הוא חיידק שרגיש לאמפיליצין. תרופה זו ניתנת על ידי זריקה. כמו גם, תרופה זו עמידה מפני חומצה ולכן יכולה להינתן גם על ידי בליעה. החיידקים נגדם האנטיביוטיקה פועלת הם - *E. coli*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. *Escherichia coli* מסוג החיידק מסוג *Escherichia coli*.

ערכי הפרמטרים ההתחלתיים איתם נריץ את הסימולציות הם :

$$k_{\max} = 4.8 \left[\frac{1}{h} \right]$$

$$C_{50} = 31.7 \left[\frac{\mu g}{ml} \right]$$



$$\gamma = 0.8$$

$$r = 0.8 \left\lceil \frac{1}{h} \right\rceil$$

$$B_0 = 1$$

$$LR_{target} = 7$$

הערה: נציין כי הכחדת החיידקים תיקבע עבור סדר גודל $B = 10^{-7}$.

סימולציה 1 – מודל אופטימיזציה:

מטרות הניתוח:

- לפתח סימולציה שבו המשתמש מכניס כקלט את הפרמטרים: יעד הצמצום (LR_TARGET) הרצוי, המודל יחשב את הזמן הריכוז אשר מביאים לעוצמת הטיפול (AUC) המינימלית תוך השגת יעד הצמצום הדרוש.
- בדיקת נכונות התיאוריה מפרק 2 כלומר שהריכוז שהמודל מספק אכן מקיים את נוסחאות התיאוריה.

אופן עבודת הסימולציה:

- המשתמש מתבקש להכניס יעד צמצום רצוי (LR_{target}) ואת הפרמטרים הבאים:

$$k_{max}$$

$$C_{50}$$

$$\gamma$$

$$r$$

$$c$$

$$T$$

$$B_0$$

- הסימולציה תחשב את זמן הטיפול שיביא ליעד הצמצום הרצוי בהינתן ריכוז c . לפי הנוסחה הבאה:

$$T_f = \frac{LR_{target} \cdot \ln(10)}{k(c) - r}$$

כאשר $k(c)$ – פונקציית שיעור ההריגה- מוגדרת ע"י פונקציית Hill באופן הבא :

$$k_H(c) = k_{max} * \frac{c^\gamma}{c_{50}^\gamma + c^\gamma}$$

- נמצא פתרון לבעיית האופטימיזציה הנתונה באמצעות הכלי optimization של התוכנה insight maker. בעיית האופטימיזציה לה נמצא פתרון היא :

min: AUC

s. t:

$$LR_{max}(C) = LR_{target}$$

כאשר עוצמת הטיפול -AUC- מחושבת באופן הבא,

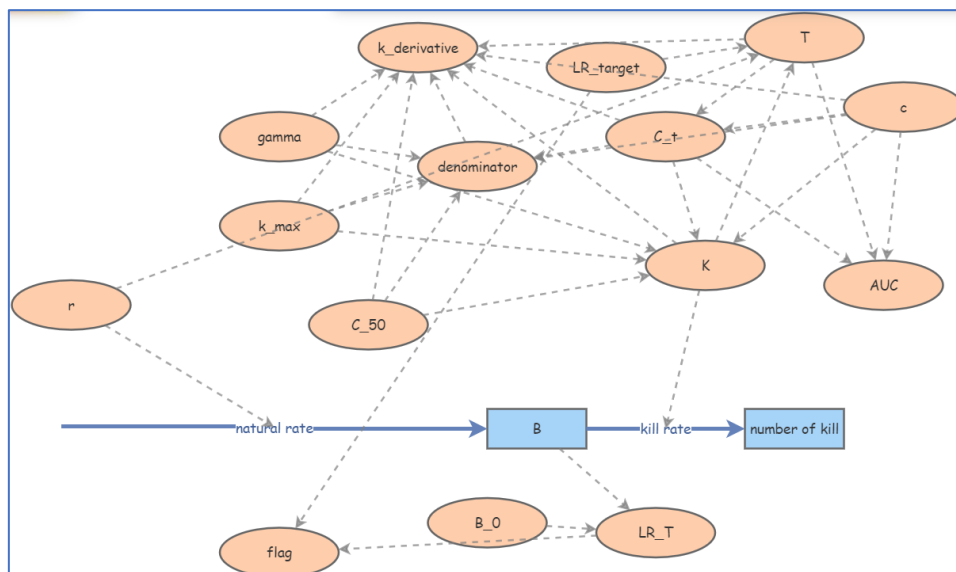
$$AUC = T \cdot c = \ln(10) \cdot LR_{target} \cdot \frac{c}{(k(c) - r)}$$

הערה – הסימולציה תרוץ עד להגעת יעד הצמצום הדרוש.

לבסוף, נבצע מספר הרצות של הסימולציה תחת ערכים שונים של יעד הצמצום הרצוי (LR_{target})

ובכך ננסה לנתח את הרגישות של יעד הצמצום הרצוי (LR_{target}).

תרשים המודל בתוכנת insight maker :



קישור לסימולציה 1 –

<https://insightmaker.com/insight/Ae7zFdXgeJoTzQFtFwmng6/Optimization-of-Antimicrobial-Model>

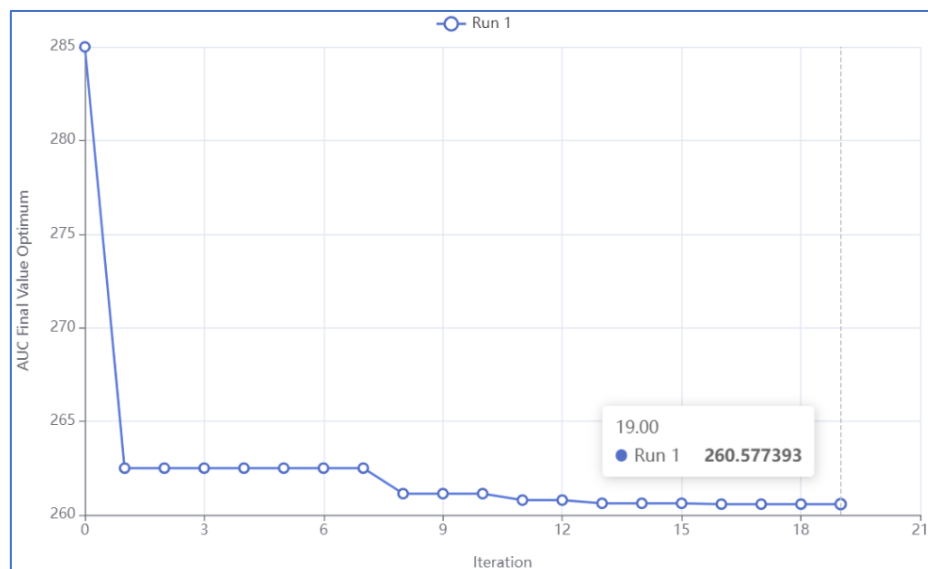
תוצאות סימולציה 1 :

תוצאות סימולציה 1 – פתרון בעיית האופטימיזציה :

Your model has been set to the optimal solution.

Primitive	Optimum	Range
Goal Primitive		
[AUC]	260.577392578125	--
Changed Primitives		
[c]	14.89013671875	14.88913671875 - 14.89113671875

התכנסות איטרטיבית לכדי פתרון (גרף איטרציות) :





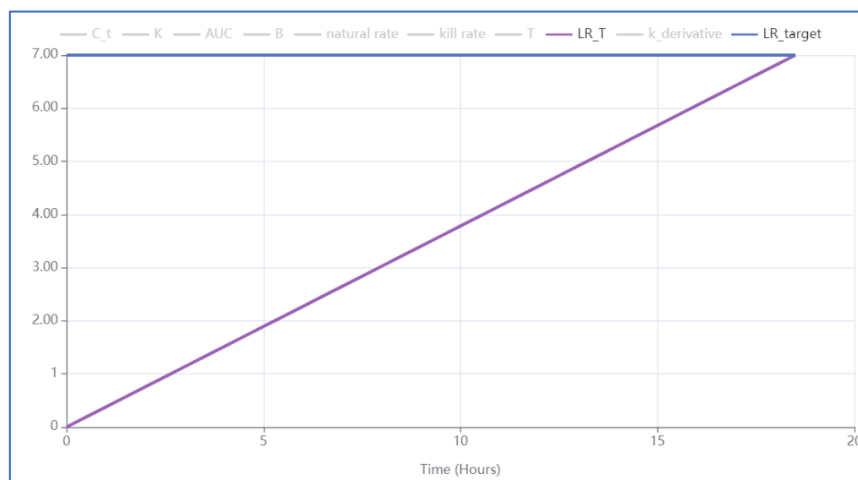
תוצאות סימולציה 1 – טבלת ערכים (טבלה 1):

LR_target	k_derivative	LR_T	T	kill rate	natural rate	B	AUC	K	C_t	Time
7	0.0602	0.0000	18.4933	1.6716	0.8000	1.0000	0.0000	1.6716	14.4812	0
7	0.0602	0.1892	18.4933	1.0813	0.5175	0.6469	7.2406	1.6716	14.4812	0.5
7	0.0602	0.3784	18.4933	0.6995	0.3348	0.4185	14.4812	1.6716	14.4812	1
7	0.0602	0.5675	18.4933	0.4525	0.2166	0.2707	21.7218	1.6716	14.4812	1.5
7	0.0602	0.7567	18.4933	0.2927	0.1401	0.1751	28.9624	1.6716	14.4812	2
7	0.0602	0.9459	18.4933	0.1893	0.0906	0.1133	36.2030	1.6716	14.4812	2.5
7	0.0602	1.1351	18.4933	0.1225	0.0586	0.0733	43.4436	1.6716	14.4812	3
7	0.0602	1.3242	18.4933	0.0792	0.0379	0.0474	50.6842	1.6716	14.4812	3.5
7	0.0602	1.5134	18.4933	0.0513	0.0245	0.0307	57.9248	1.6716	14.4812	4
7	0.0602	1.7026	18.4933	0.0332	0.0159	0.0198	65.1654	1.6716	14.4812	4.5
7	0.0602	1.8918	18.4933	0.0214	0.0103	0.0128	72.4060	1.6716	14.4812	5
7	0.0602	2.0809	18.4933	0.0139	0.0066	0.0083	79.6466	1.6716	14.4812	5.5
7	0.0602	2.2701	18.4933	0.0090	0.0043	0.0054	86.8872	1.6716	14.4812	6
7	0.0602	2.4593	18.4933	0.0058	0.0028	0.0035	94.1278	1.6716	14.4812	6.5
7	0.0602	2.6485	18.4933	0.0038	0.0018	0.0022	101.3684	1.6716	14.4812	7
7	0.0602	2.8376	18.4933	0.0024	0.0012	0.0015	108.6090	1.6716	14.4812	7.5
7	0.0602	3.0268	18.4933	0.0016	0.0008	0.0009	115.8496	1.6716	14.4812	8
7	0.0602	3.2160	18.4933	0.0010	0.0005	0.0006	123.0902	1.6716	14.4812	8.5
7	0.0602	3.4052	18.4933	0.0007	0.0003	0.0004	130.3308	1.6716	14.4812	9
7	0.0602	3.5943	18.4933	0.0004	0.0002	0.0003	137.5714	1.6716	14.4812	9.5
7	0.0602	3.7835	18.4933	0.0003	0.0001	0.0002	144.8120	1.6716	14.4812	10
7	0.0602	3.9727	18.4933	0.0002	0.0001	0.0001	152.0526	1.6716	14.4812	10.5
7	0.0602	4.1619	18.4933	0.0001	0.0001	0.0001	159.2932	1.6716	14.4812	11
7	0.0602	4.3510	18.4933	0.0001	0.0000	0.0000	166.5338	1.6716	14.4812	11.5
7	0.0602	4.5402	18.4933	0.0000	0.0000	0.0000	173.7744	1.6716	14.4812	12
7	0.0602	4.7294	18.4933	0.0000	0.0000	0.0000	181.0150	1.6716	14.4812	12.5
7	0.0602	4.9186	18.4933	0.0000	0.0000	0.0000	188.2556	1.6716	14.4812	13
7	0.0602	5.1078	18.4933	0.0000	0.0000	0.0000	195.4962	1.6716	14.4812	13.5
7	0.0602	5.2969	18.4933	0.0000	0.0000	0.0000	202.7368	1.6716	14.4812	14
7	0.0602	5.4861	18.4933	0.0000	0.0000	0.0000	209.9774	1.6716	14.4812	14.5
7	0.0602	5.6753	18.4933	0.0000	0.0000	0.0000	217.2180	1.6716	14.4812	15
7	0.0602	5.8645	18.4933	0.0000	0.0000	0.0000	224.4586	1.6716	14.4812	15.5

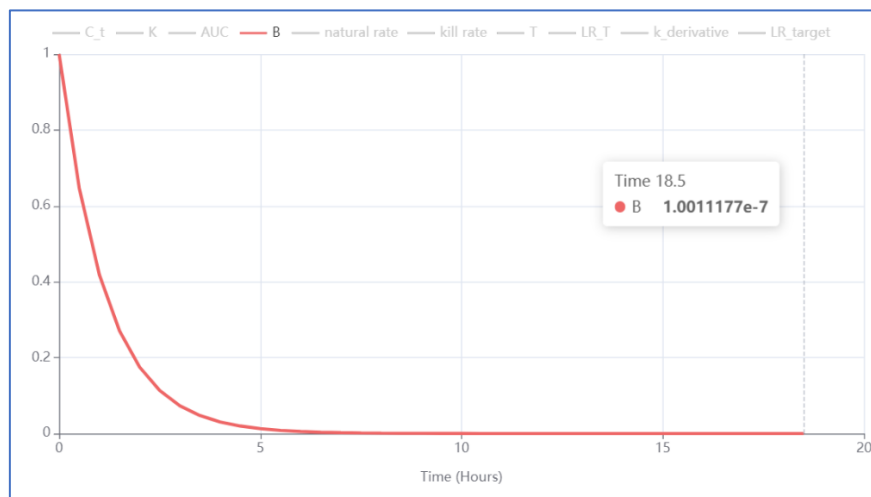


7	0.0602	6.0536	18.4933	0.0000	0.0000	0.0000	231.6992	1.6716	14.4812	16
7	0.0602	6.2428	18.4933	0.0000	0.0000	0.0000	238.9398	1.6716	14.4812	16.5
7	0.0602	6.4320	18.4933	0.0000	0.0000	0.0000	246.1804	1.6716	14.4812	17
7	0.0602	6.6212	18.4933	0.0000	0.0000	0.0000	253.4210	1.6716	14.4812	17.5
7	0.0602	6.8103	18.4933	0.0000	0.0000	0.0000	260.6616	1.6716	14.4812	18
7	0.0000	6.9995	18.4933	0.0000	0.0000	0.0000	267.8048	0.0000	0.0000	18.5

גרף יעד הצמצום ברגע נתון למול יעד הצמצום הדרוש (גרף 1):

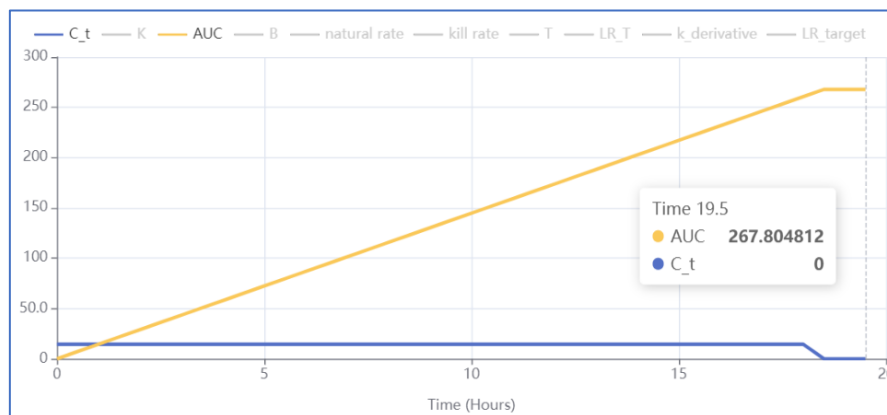


גרף אוכלוסיית החיידקים כפונקציה של זמן (גרף 2):





גרף של עוצמת הטיפול וריכוז התרופה כפונקציה של זמן (גרף 3):



ניתוח תוצאות ומסקנות – סימולציה 1:

1. עוצמת הטיפול המינימלית שקיבלנו – $AUC = 267.8$. והערכים אשר מביאים לתוצאה זו:

$$c = 14.4812$$

$$T = 18.5$$

2. ניתן לראות לפי גרף 2 כי לאחר 18.5 שעות אכן הגענו להכחדת אוכלוסיית החיידקים, שהרי קיבלנו -

$$B = 10^{-7}$$

3. בחינת נכונות התיאוריה – על פי התיאוריה מינימום עוצמת הטיפול עבור הריכוז המקיים את הנוסחה הבאה:

$$k'(c) = \frac{k(c) - r}{c}$$

נציב את המספרים שקיבלנו מטבלה 1 כדי לבדוק האם נקבל פסוק אמת:

$$0.0602 = \frac{1.67156 - 0.8}{14.4812}$$

אכן מתקבל פסוק אמת (אישוש התיאוריה).

4. בדיקת ערך $zMIC$:



(*) הגרף השחור מייצג את r . נזכיר ש- $k(zMIC)=r$.

ניתן לראות כי $zMIC = 0.6294$. אכן הריכוז שפותר את בעיית האופטימיזציה מקיים את התנאי:

$$c = 14.4812 > 0.6294 = zMIC$$

לקיום הכחדת החיידקים.

סימולציה 2 – מודל משולב:

מטרות הניתוח:

- אישוש הנוסחאות שמצאנו בפרק 3 עבור הזמן והריכוז שמספקים את עוצמת הטיפול המינימלית (עבור פונקציית שיעור הריגה מסוג פונקציית Hill) למול הפתרון מחלק ראשון של פרק 4 (נצפה לקבל את אותן התוצאות).
- ניתוח רגישות של פרמטר הריכוז – נבדוק כיצד שינוי בריכוז משפיעה על עוצמת הטיפול.
- אישוש פתרון בעיית האופטימיזציה – נרצה לאשש את המסקנה כי עוצמת הטיפול המינימלית אכן מתקבלת על ידי הנוסחאות שמצאנו בפרק 3.

אופן עבודת הסימולציה:

- המשתמש מתבקש להכניס את הפרמטרים הבאים:

LR_{target}

k_{max}

C_{50}

γ

r



c

T

B₀

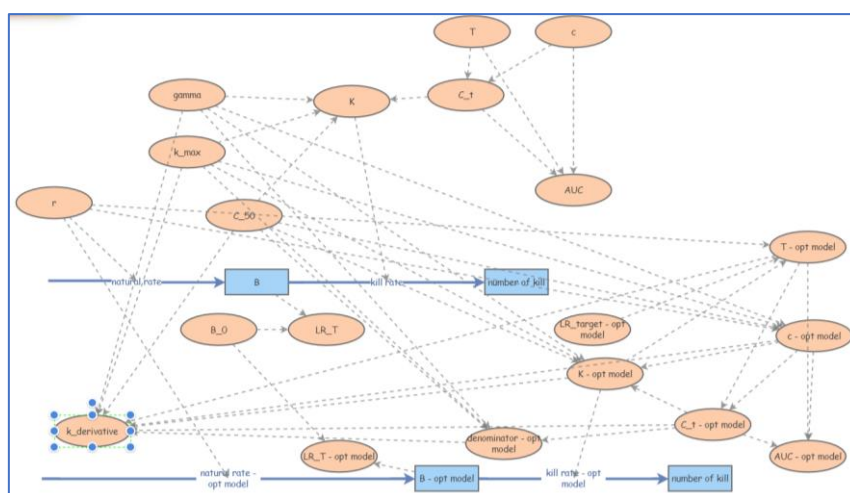
- הסימולציה תספק את הערכים עבור הריכוז והזמן שמספקים את ה-AUC המינימלי תוך השגת LR_{target} הרצוי, בעזרת הנוסחאות שמצאנו בפרק 3 :

$$c_{opt} = c_{50}(\alpha - 1)^{-\frac{1}{\gamma}} \left(\frac{(\gamma - 1)}{2} \cdot \alpha + 1 + \sqrt{\left(\frac{\alpha(\gamma - 1)}{2} \right)^2 + \gamma \cdot \alpha} \right)^{\frac{1}{\gamma}}$$

$$T_{opt} = T_2 \cdot \frac{\ln(10) \cdot LR_{target}}{\ln(2) (\alpha - 1)} \left(1 + \frac{\alpha}{\frac{\gamma - 1}{2} \cdot \alpha + \sqrt{\left(\frac{\alpha(\gamma - 1)}{2} \right)^2 + \gamma \cdot \alpha}} \right)$$

- הסימולציה תספק גרפים עבור AUC ו-LR(T) גם עבור פתרון בעיית האופטימיזציה וגם עבור הערכים (ריכוז וזמן) שהכניס המשתמש (בנפרד).

תרשים המודל המשולב בתוכנת *insight maker* :



קישור לסימולציה 2 –

<https://insightmaker.com/insight/xCXs8YUFpESyrO4XebHw3/mixed-Model-of-Antimicrobial>



תוצאות סימולציה 2 – טבלת ערכים (טבלה 2):

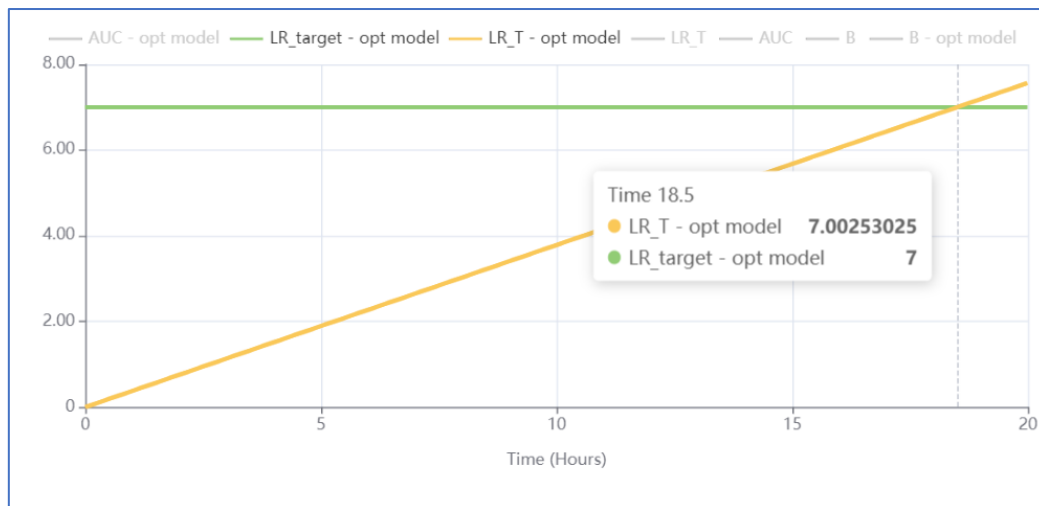
k_derivative	B - opt model	T - opt model	c - opt model	LR_T - opt model	LR_target - opt model	AUC - opt model	Time
0.0602	1.0000	18.4933	14.4812	0.0000	7.0000	0.0000	0.0000
0.0602	0.6469	18.4933	14.4812	0.1892	7.0000	7.2406	0.5000
0.0602	0.4185	18.4933	14.4812	0.3784	7.0000	14.4812	1.0000
0.0602	0.2707	18.4933	14.4812	0.5675	7.0000	21.7218	1.5000
0.0602	0.1751	18.4933	14.4812	0.7567	7.0000	28.9623	2.0000
0.0602	0.1133	18.4933	14.4812	0.9459	7.0000	36.2029	2.5000
0.0602	0.0733	18.4933	14.4812	1.1351	7.0000	43.4435	3.0000
0.0602	0.0474	18.4933	14.4812	1.3242	7.0000	50.6841	3.5000
0.0602	0.0307	18.4933	14.4812	1.5134	7.0000	57.9247	4.0000
0.0602	0.0198	18.4933	14.4812	1.7026	7.0000	65.1653	4.5000
0.0602	0.0128	18.4933	14.4812	1.8918	7.0000	72.4058	5.0000
0.0602	0.0083	18.4933	14.4812	2.0809	7.0000	79.6464	5.5000
0.0602	0.0054	18.4933	14.4812	2.2701	7.0000	86.8870	6.0000
0.0602	0.0035	18.4933	14.4812	2.4593	7.0000	94.1276	6.5000
0.0602	0.0022	18.4933	14.4812	2.6485	7.0000	101.3682	7.0000
0.0602	0.0015	18.4933	14.4812	2.8376	7.0000	108.6088	7.5000
0.0602	0.0009	18.4933	14.4812	3.0268	7.0000	115.8493	8.0000
0.0602	0.0006	18.4933	14.4812	3.2160	7.0000	123.0899	8.5000
0.0602	0.0004	18.4933	14.4812	3.4052	7.0000	130.3305	9.0000
0.0602	0.0003	18.4933	14.4812	3.5943	7.0000	137.5711	9.5000
0.0602	0.0002	18.4933	14.4812	3.7835	7.0000	144.8117	10.0000
0.0602	0.0001	18.4933	14.4812	3.9727	7.0000	152.0523	10.5000
0.0602	0.0001	18.4933	14.4812	4.1619	7.0000	159.2929	11.0000
0.0602	0.0000	18.4933	14.4812	4.3510	7.0000	166.5334	11.5000
0.0602	0.0000	18.4933	14.4812	4.5402	7.0000	173.7740	12.0000
0.0602	0.0000	18.4933	14.4812	4.7294	7.0000	181.0146	12.5000
0.0602	0.0000	18.4933	14.4812	4.9186	7.0000	188.2552	13.0000
0.0602	0.0000	18.4933	14.4812	5.1077	7.0000	195.4958	13.5000
0.0602	0.0000	18.4933	14.4812	5.2969	7.0000	202.7364	14.0000
0.0602	0.0000	18.4933	14.4812	5.4861	7.0000	209.9769	14.5000
0.0602	0.0000	18.4933	14.4812	5.6753	7.0000	217.2175	15.0000



0.0602	0.0000	18.4933	14.4812	5.8644	7.0000	224.4581	15.5000
0.0602	0.0000	18.4933	14.4812	6.0536	7.0000	231.6987	16.0000
0.0602	0.0000	18.4933	14.4812	6.2428	7.0000	238.9393	16.5000
0.0602	0.0000	18.4933	14.4812	6.4320	7.0000	246.1799	17.0000
0.0602	0.0000	18.4933	14.4812	6.6211	7.0000	253.4204	17.5000
0.0602	0.0000	18.4933	14.4812	6.8103	7.0000	260.6610	18.0000
0.0000	0.0000	18.4933	14.4812	6.9995	7.0000	267.8048	18.5000
0.0000	0.0000	18.4933	14.4812	7.1887	7.0000	267.8048	19.0000
0.0000	0.0000	18.4933	14.4812	7.3779	7.0000	267.8048	19.5000
0.0000	0.0000	18.4933	14.4812	7.5670	7.0000	267.8048	20.0000

(*) נשים לב כי טבלה זו יצאה זהה לטבלה מס' 1.

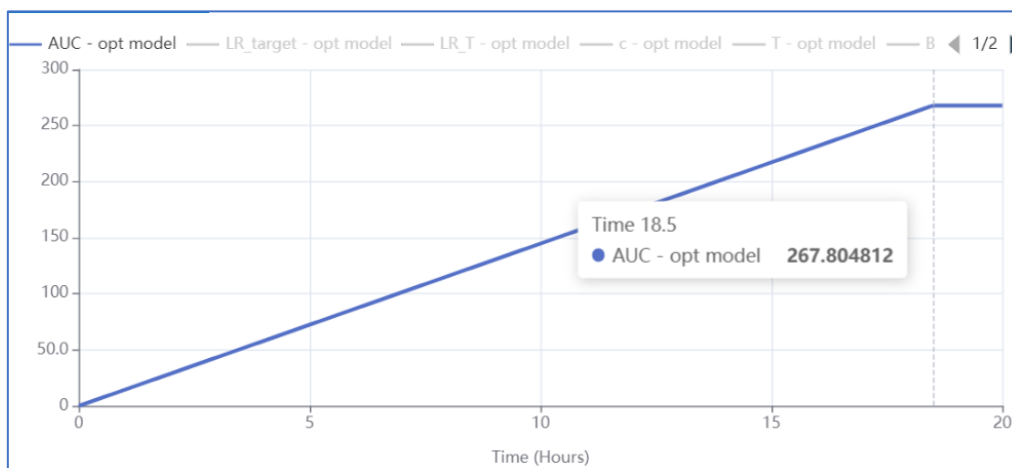
גרף יעד הצמצום ברגע נתון, יעד הצמצום הדרוש וריכוז התרופה כפונקציה של זמן (גרף 4):



גרף אוכלוסיית החיידקים כפונקציה של זמן (גרף 5):



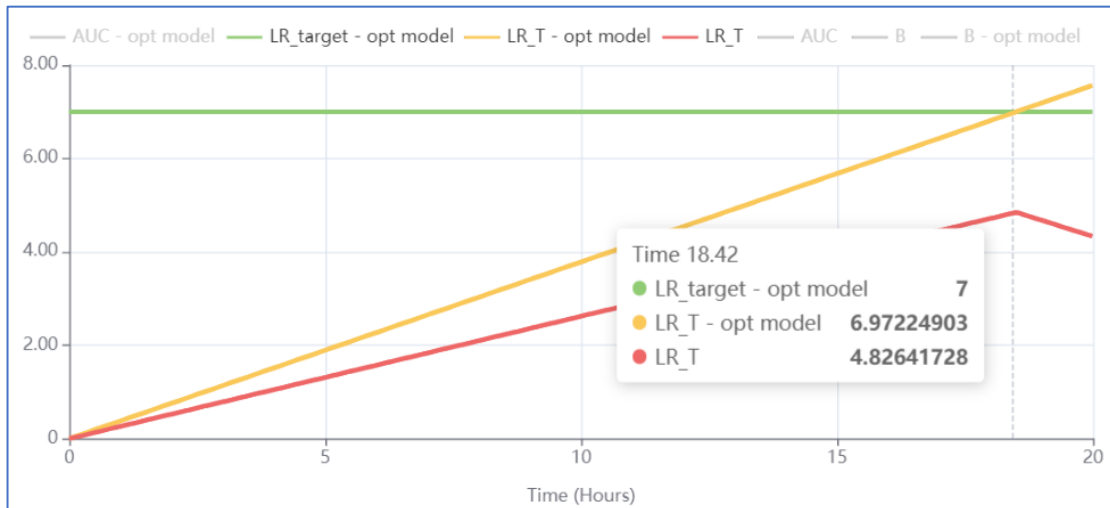
גרף של עוצמת עוצמת הטיפול כפונקציה של זמן (גרף 3):



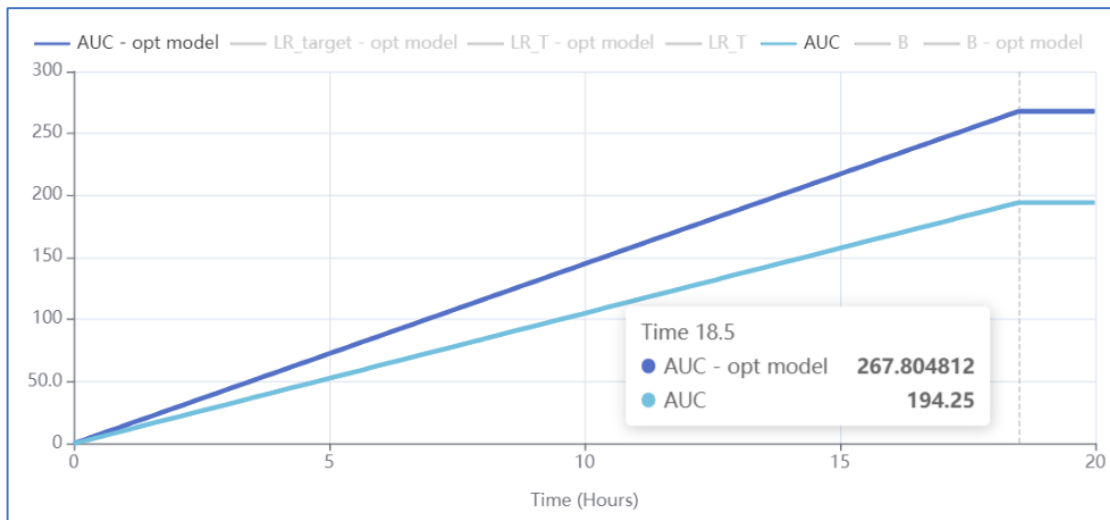
גרף משולב של שני המודלים - עבור בחירה חופשית $c=10.5$, $T=18.5$ למול מודל אופטימלי

(גרפים 4):

יעד צמצום כפונקציה של זמן:



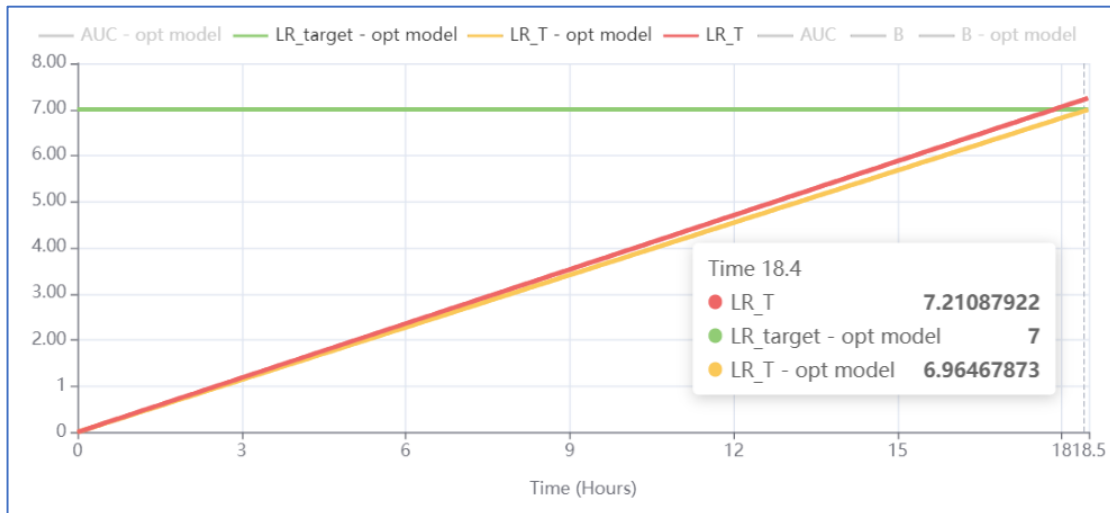
עוצמת הטיפול כפונקציה של זמן:



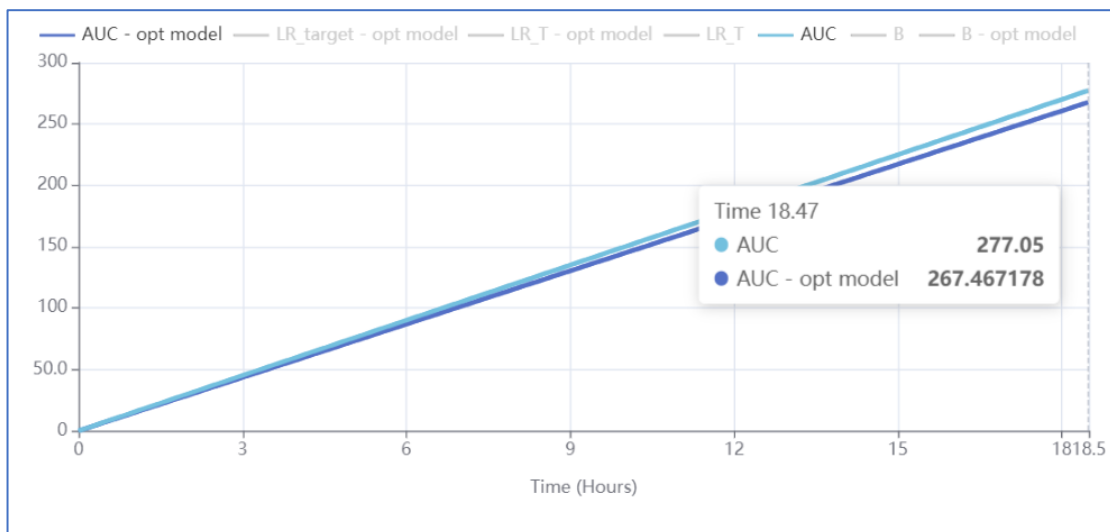
גרף משולב של שני המודלים - עבור בחירה חופשית $c=15$, $T=18.5$ למול מודל אופטימלי

(גרפים 5):

יעד צמצום כפונקציה של זמן:



עוצמת הטיפול כפונקציה של זמן:





תוצאות רגישות הריכוז (טבלה 3):

(*) בחלק זה בחנו כיצד שינוי בריכוז התרופה מהריכוז האידיאלי ישפיע על עוצמת הטיפול למול

עוצמת הטיפול האופטימלית:

הבחירות שבוצעו הן כאלה אשר מביאות ליעד צמצום 7.

סדרות הפרשים		מודל בחירה חופשית			מודל אופטימלי		ערכי פרמטרים		
delta AUC	delta c	AUC	c	T	AUC	c	B 0	T	LR_Targ et
609.995 2	- 9.4812	877.8	5	175. 3	267.804 8	14.481 2	1	18. 5	7
76.3702	- 6.9812	344.17 5	7.5	45.8 3					
17.1952	- 4.4812	285	10	28.5					
0.9052	- 1.4812	268.71	13	20.6 7					
0.0952	0.5188	267.9	15	17.8 6					
0.8052	1.0188	268.61	15. 5	17.3 3					
1.1552	1.5188	268.96	16	16.8 1					
1.6452	2.0188	269.45	16. 5	16.3 3					
3.4452	3.0188	271.25	17. 5	15.5					
10.9952	5.5188	278.8	20	13.9 4					
17.2702	8.0188	285.07 5	22. 5	12.6 7					
25.9452	10.518 8	293.75	25	11.7 5					
48.3952	15.518 8	316.2	30	10.5 4					
129.195 2	35.518 8	397	50	7.94					
176.795 2	45.518 8	444.6	60	7.41					
351.195 2	85.518 8	619	100	6.19					
236.195 2	60.518 8	504	75	6.72					
271.475 2	69.518 8	539.28	84	6.42					
314.375 2	78.518 8	582.18	93	6.26					

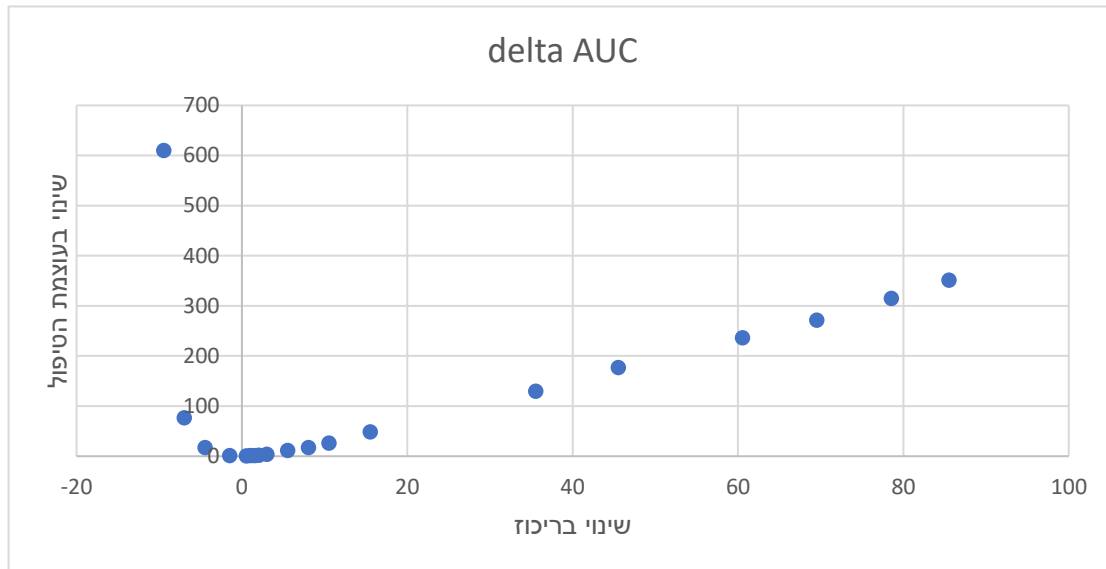
(*) הערה: סדרת ההפרשים מחושבים באופן הבא:

$$\delta AUC = AUC_{\text{מודל בחירה חופשית}} - AUC_{\text{מודל אופטימלי}}$$

$$\delta c = c_{\text{מודל אופטימלי}} - c_{\text{מודל בחירה חופשית}}$$

(*) עבור ערכי ריכוז קטנים מערכי הריכוז האידיאלי לא הצלחנו להשיג את יעד הצמצום.

גרף פיזור של סדרת ההפרשים (גרף 6):



ניתוח תוצאות ומסקנות – סימולציה 2:

1. אישוש הנוסחאות מפרק 3 -

ערך הריכוז האידיאלי חושב בסימולציה זו על ידי הנוסחא שהוכחנו בפרק 3:

$$c_{opt} = c_{50}(\alpha - 1)^{-\frac{1}{\gamma}} \left(\frac{(\gamma - 1)}{2} \cdot \alpha + 1 + \sqrt{\left(\frac{\alpha(\gamma - 1)}{2} \right)^2 + \gamma \cdot \alpha} \right)^{\frac{1}{\gamma}}$$

הערכים שקיבלנו ממודל האופטימיזציה בסימולציה זו הם:

$$c = 14.4812$$

$$T = 18.5$$

$$T = 267.8$$

תוצאות אלו תואמות את התוצאות שקיבלנו מפתרון התוכנה insight maker באמצעות הכלי optimization solver.



2. עמידה ביעד הצמצום – עבור זמן טיפול זהה לטיפול האידיאלי למול ערך ריכוז קטן מהריכוז האידיאלי קיבלנו כי יעד הצמצום לא יושג. ניתן לראות לדוגמא את גרף מס' 4 אשר מייצג בחירה חופשית $c=10.5$ (קטן מ-14.4812) ו- $T=18.5$ אשר בבחירה זו יעד הצמצום לא מושג.
3. עוצמת טיפול מינימלית – ניתן לראות לפי התוצאות בטבלה 3 שערך הריכוז האידיאלי שחושב על פי פתירת בעיית האופטימיזציה אכן מספק את עוצמת הטיפול המינימלית תוך כדי השגת יעד הצמצום.
4. ניתוח רגישות הריכוז – הגדלה בריכוז התרופה אמנם מקטין את זמן הטיפול הדרוש להשגת יעד הצמצום, אך סך עוצמת הטיפול גדלה. לעומת זאת, הקטנה של ריכוז התרופה מגדיל את זמן הטיפול. ניתן לראות כי הקטנה של הריכוז בכ-10 מביאה להגדלה משמעותית בעוצמת הטיפול, ואילו הגדלה של הריכוז בכ-10 מביאה להגדלה פחות משמעותית בעוצמת הטיפול. כמו גם, ניתן לראות כי הגדלה משמעותית של ריכוז התרופה, עוצמת הטיפול גדלה באופן ליניארי.
ננסה להסביר זאת ולבחון את התופעה בצורה יותר ספציפית ומדויקת:

$$k(c) = k_{max} \cdot \frac{c^\gamma}{c_{50}^\gamma + c^\gamma} \rightarrow \lim_{c \rightarrow \infty} k(c) = k_{max}$$

$$T_f = \frac{LR_{target} \cdot \ln(10)}{k(c) - r} \rightarrow$$

$$\rightarrow \lim_{c \rightarrow \infty} T_f = \lim_{c \rightarrow \infty} \frac{LR_{target} \cdot \ln(10)}{k(c) - r} = \frac{LR_{target} \cdot \ln(10)}{k_{max} - r} \rightarrow constant$$

במקרה שלנו -

$$\lim_{c \rightarrow \infty} T_f = \frac{LR_{target} \cdot \ln(10)}{k_{max} - r} = \frac{7 \cdot \ln(10)}{4.8 - 0.8} = 4.029$$

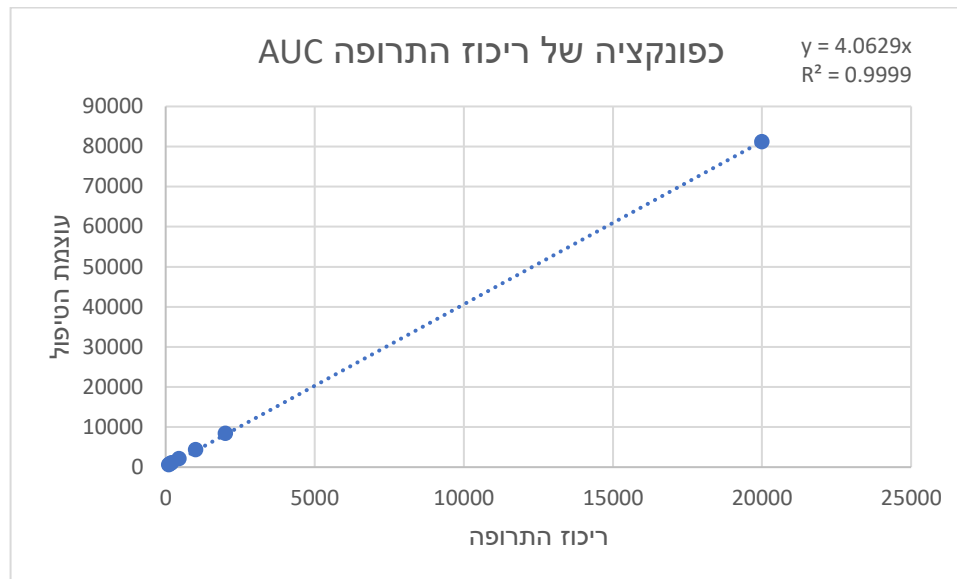
נראה זאת גם גרפית:

נבדוק את עוצמת הטיפול למול ריכוזים גבוהים:

(כנראה שערכים אלו לא ישימים, אך נבחן לשם ביצוע חקירה)

AUC	c	T
617	100	6.17
1050	200	5.25
825	150	5.5
2088	450	4.64
4390	1000	4.39
8440	2000	4.22
81200	20000	4.06

נבנה גרף של עוצמת הטיפול כפונקציה של ריכוז התרופה :



(*) נציין כי אילצנו את קו המגמה לעבור בני"ק (0,0) מתוך ההבנה כי ללא ריכוז אין עוצמת טיפול. נשים לב, כי השיפוע שקיבלנו מקורב לערך אותו שיערנו שנקבל $4.029 \approx 4.0629$. לכן, מאחר שעוצמת הטיפול מחושבת על ידי הנוסחה :

$$AUC = c \cdot T_f$$

ועבור ערכים גבוהים של ריכוז – משך זמן הטיפול - T_f קבוע אז נקבל משוואה ליניארית. מכך נסיק שעבור הגדלה משמעותית של ריכוז התרופה, השינוי בעוצמת הטיפול יגדל באופן ליניארי.



פרק 5 – פרמקודינמיקה ופרמקוקינטיקה

פונקציות ומושגים בתחום הפרמקוקינטיקה:

בפרק הקודם ניתחנו מודלים מתחום הפרמקודינמיקה. יחד עם זאת, לא התייחסנו לתחום הפרמקוקינטיקה. כלומר, לא לקחנו בחשבון את השפעת הגוף על התרופה. כמו גם, בפרק הקודם עסקנו במודלים אשר מתן התרופה בהם הינו רציף ושוטף המדמה טיפול בעירוי. בפרק זה, נרצה לעסוק במתן טיפול בדרכים אנטריליות (בבליעה) תוך התייחסות להיעלמות התרופה מהגוף.

תחילה נסמן את הביטויים שיעזרו לנו בפרק זה:

V - הנפח בגוף בו מתפזרת התרופה, לדוגמא נפח הדם אם התרופה מתפזרת בעיקר בדם או אף נפח גדול יותר במידה והתרופה חודרת גם לאיברים אחרים.

m - שיעור הסילוק של התרופה מהגוף.

τ - זמן מחצית החיים של התרופה, מחשב באופן הבא:

$$\tau = \frac{\ln(2)}{m}$$

$d(t)$ - קצב מינון התרופה.

D – סך מינון התרופה לאורך כל זמן הטיפול

נחשב את ריכוז התרופה על ידי פתירת המשוואה הדיפרנציאלית הבאה:

$$\frac{dC}{dt} = V^{-1}d(t) - mC(t), \quad C(0) = 0 \quad (5.1)$$

את סך מינון התרופה לאורך כל הטיפול נחשב באופן הבא:

$$D = \int_0^{\infty} d(t) dt$$

נניח שמתקיים $\lim_{t \rightarrow \infty} C(t) = 0$. זה יקרה למשל אם $d(t)$ מתאפס החל מרגע מסוים.

על ידי אינטגרציה של משוואה (5.1) נקבל:

$$0 = C(\infty) - C(0) = \int_0^{\infty} dC = \int_0^{\infty} \frac{dC}{dt} dt = V^{-1} \int_0^{\infty} d(t) dt - \int_0^{\infty} mC(t) dt$$



נזכיר ש - $AUC = \int_0^\infty C(t) dt$ ו- $\int_0^\infty d(t) dt = D$ ומכך נקבל:

$$0 = V^{-1}D - m \cdot AUC \rightarrow AUC = m^{-1}V^{-1}D$$

פיתוח סימולציה – פרמקודינמיקה ופרמקוקינטיקה:

בפרק זה נפתח סימולציה אשר מדמה טיפול בבליעת התרופה. סוג הטיפול יבוא לידי ביטוי מבחינה מתמטית על ידי פונקציית מלבן (מייצגת פולסים) מחזורית כאשר כל פולס מסמן את בליעת הכדור.

פונקציית המלבן בעלת 3 מאפיינים חשובים:

גובה המלבן – קצב כניסת התרופה.

רוחב המלבן – משך זמן הפולס.

זמן מחזור - הזמן בין בליעת 2 כדורים.

המינון של התרופה – שטח המלבן (מכפלת גובה המלבן ורוחב המלבן)

ניתוח המודל:

מטרות הניתוח:

- בחינת השאלה – האם קיים טיפול אפקטיבי על ידי בליעה.
- מציאת גודל מנה בודדת אידיאלית המקנה עוצמת טיפול מינימלית.
- השוואה בין טיפול בעירווי למול טיפול בבליעה (כדורים).

אופן עבודת הסימולציה:

- המשתמש מתבקש להכניס את הפרמטרים הבאים:

LR_{target}

k_{max}

C_{50}

γ

r

T

B_0

initial time of pulses

size of specific dose

pulses duration

time between doses

volume

m

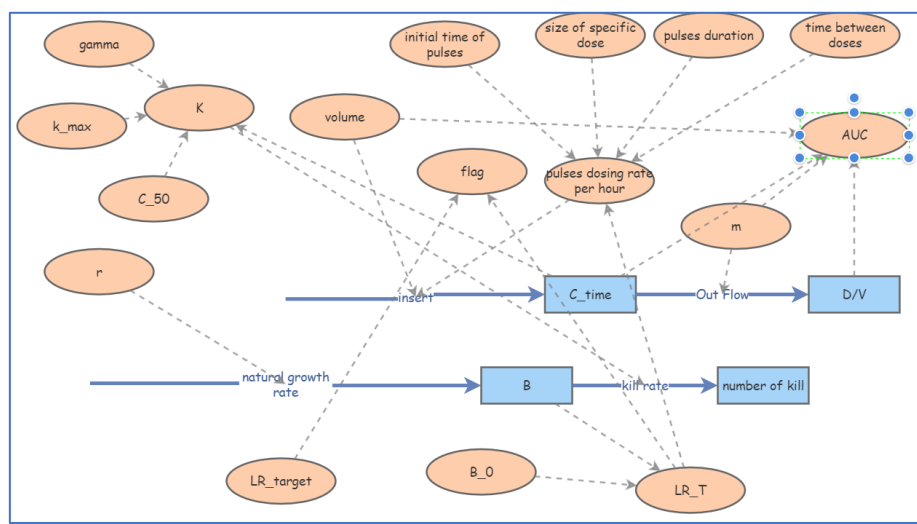
- המודל מחשב בהתאם לפרמטרים שהוכנסו את עוצמת הטיפול AUC ואת מדד הצמצום LR(T) בכל רגע נתון שבו הסימולציה פועלת. הסימולציה תיעצר כאשר נגיע ליעד הצמצום - LR_{target} .

אנחנו נבצע סימולציה של המודל תחת הנתונים הבאים:

זמן התחלתי של הטיפול – תחילת המחלה, גודל המנה של התרופה הוא 50 מיקרוגרם (מאחר ש- C_{50} ניתן ביחידות של מיקרוגרם למיליליטר), זמן הפולס 6 ד"ק, הזמן בין הפולסים 8 שעות. נפח התא – 4 ליטר, שיעור סילוק התרופה מהגוף 5%.

(*) הערה – עבור אנטיביוטיקה מסוג אמפיליצין זמן מחצית החיים הוא כשעה, כלומר שיעור סילוק התרופה מהגוף הוא כ-69%. אמנם, אנו יודעים כי ישנם תרופות אשר שיעור סילוק התרופה מהגוף הוא 5% ולכן בחרנו שיעור סילוק זה שלא בהכרח תואם את שיעור הסילוק של האמפיליצין.

תרשים המודל המושלב בתוכנת *insight maker*:



קישור לסימולציה 3–

<https://insightmaker.com/insight/7tjXvI2icMrpa7rbM7l6ad/Antimicrobial-Model-pulses>



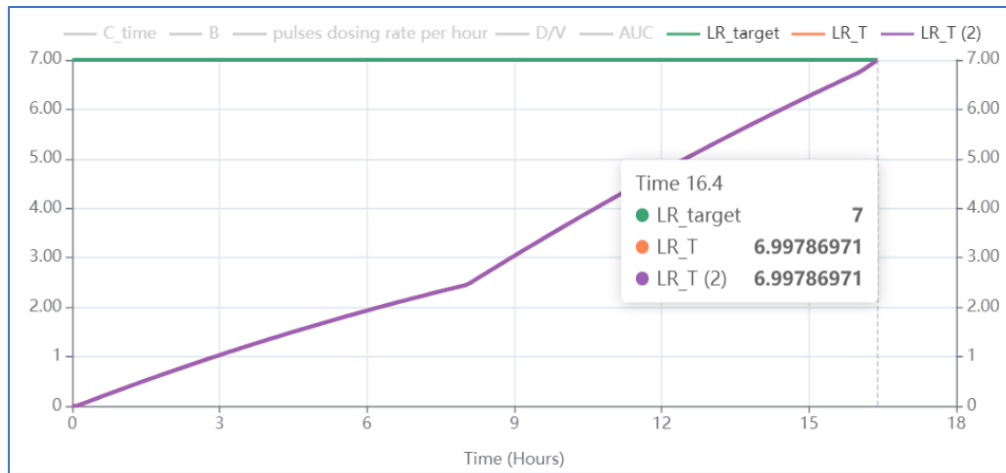
תוצאות סימולציה 3 (טבלה 3):

LR_T	LR_target	AUC	D/V	pulses dosing rate per hour	B	C_time	Time
0.00000	7	0.00000	0.00000	500.00000	1.000000000	0.00000	0
0.04579	7	2.60417	0.13021	0.00000	0.899937199	10.28646	0.5
0.17112	7	7.68364	0.38418	0.00000	0.674340260	10.03248	1
0.29221	7	12.63770	0.63188	0.00000	0.510259682	9.78478	1.5
0.40909	7	17.46944	0.87347	0.00000	0.389863156	9.54319	2
0.52179	7	22.18189	1.10909	0.00000	0.300749573	9.30757	2.5
0.63037	7	26.77798	1.33890	0.00000	0.234224586	9.07777	3
0.73484	7	31.26060	1.56303	0.00000	0.184143752	8.85364	3.5
0.83526	7	35.63254	1.78163	0.00000	0.146130423	8.63504	4
0.93165	7	39.89654	1.99483	0.00000	0.117042947	8.42184	4.5
1.02407	7	44.05526	2.20276	0.00000	0.094608976	8.21390	5
1.11254	7	48.11130	2.40556	0.00000	0.077172616	8.01110	5.5
1.19710	7	52.06719	2.60336	0.00000	0.063518312	7.81331	6
1.27780	7	55.92542	2.79627	0.00000	0.052747318	7.62040	6.5
1.35467	7	59.68838	2.98442	0.00000	0.044190427	7.43225	7
1.42776	7	63.35844	3.16792	0.00000	0.037345900	7.24874	7.5
1.49710	7	66.93788	3.34689	500.00000	0.031835005	17.48644	8
1.79592	7	80.71676	4.03584	0.00000	0.015998523	27.21416	8.5
2.10770	7	94.15516	4.70776	0.00000	0.007803603	26.54224	9
2.41442	7	107.26177	5.36309	0.00000	0.003851063	25.88691	9.5
2.71606	7	120.04477	6.00224	0.00000	0.001922815	25.24776	10
3.01264	7	132.51216	6.62561	0.00000	0.000971326	24.62439	10.5
3.30414	7	144.67173	7.23359	0.00000	0.000496433	24.01641	11
3.59058	7	156.53107	7.82655	0.00000	0.000256698	23.42345	11.5
3.87196	7	168.09761	8.40488	0.00000	0.000134290	22.84512	12
4.14828	7	179.37857	8.96893	0.00000	0.000071075	22.28107	12.5
4.41956	7	190.38100	9.51905	0.00000	0.000038057	21.73095	13
4.68581	7	201.11179	10.05559	0.00000	0.000020615	21.19441	13.5
4.94703	7	211.57762	10.57888	0.00000	0.000011297	20.67112	14
5.20323	7	221.78506	11.08925	0.00000	0.000006263	20.16075	14.5

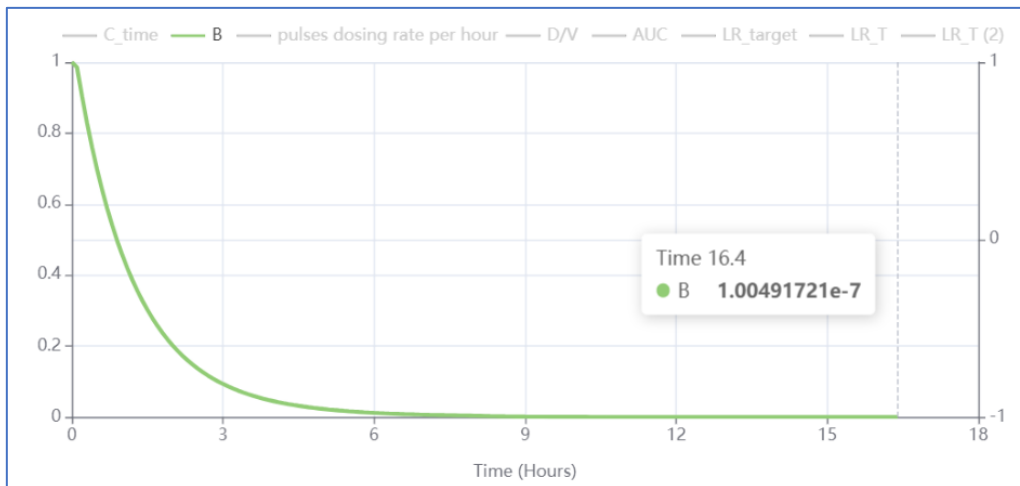


5.45444	7	231.74047	11.58702	0.00000	0.000003512	19.66298	15
5.70066	7	241.45008	12.07250	0.00000	0.000001992	19.17750	15.5
5.94191	7	250.91996	12.54600	500.00000	0.000001143	29.12067	16
6.31996	7	270.44384	13.52219	0.00000	0.000000479	38.56114	16.5
6.70137	7	289.48540	14.47427	0.00000	0.000000199	37.60906	17

גרף יעד הצמצום ברגע נתון למול יעד הצמצום הדרוש (גרף 1):

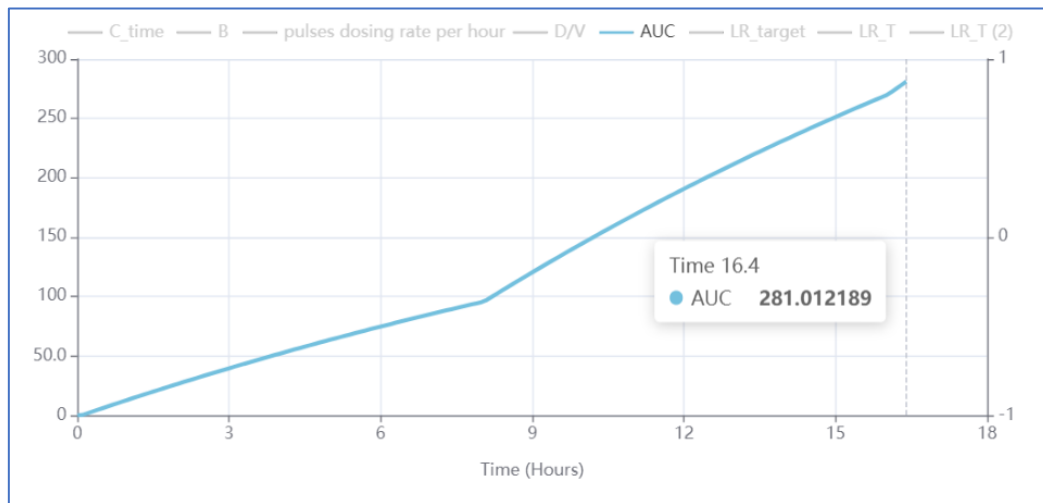


גרף אוכלוסיית החיידקים כפונקציה של זמן (גרף 7):

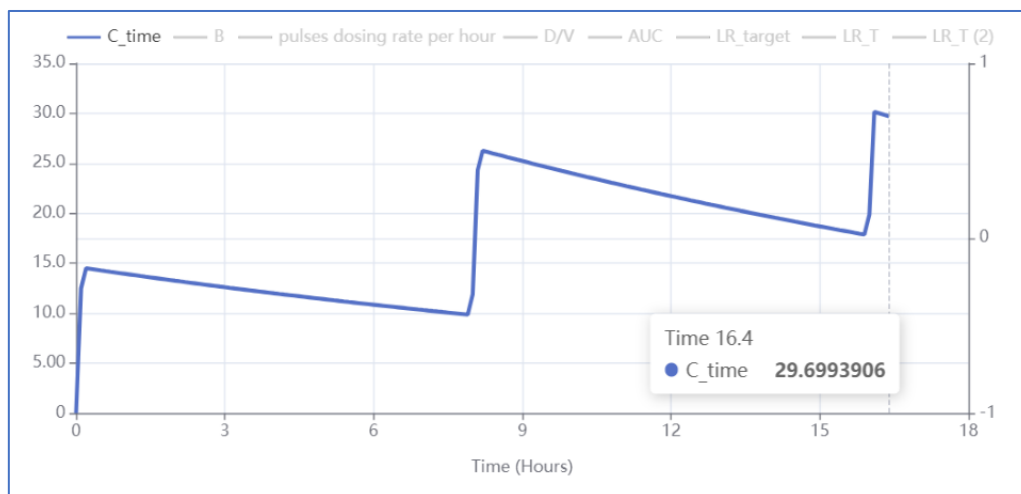




גרף של עוצמת עוצמת הטיפול כפונקציה של זמן (גרף 8):

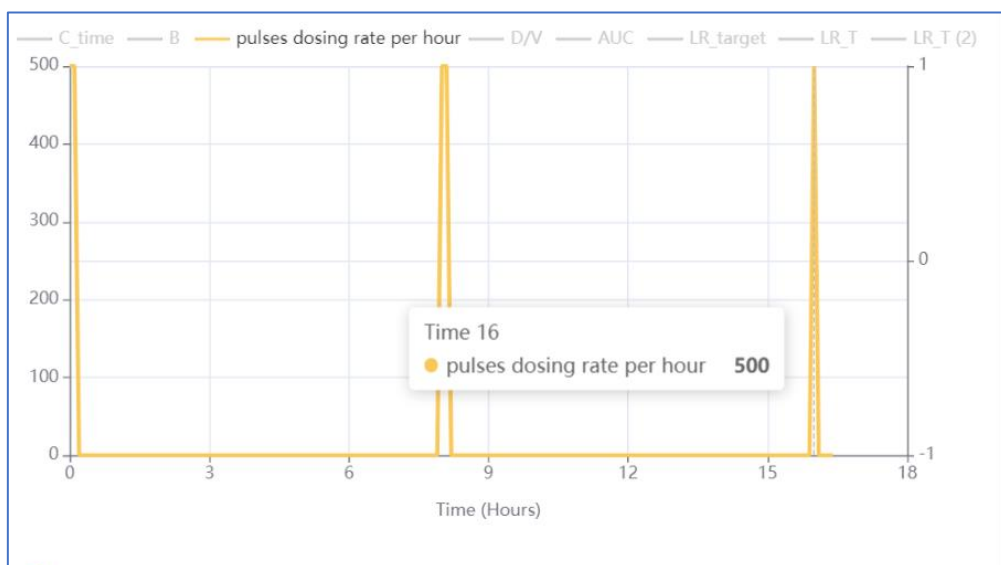


גרף של ריכוז התרופה כפונקציה של זמן (גרף 9):





גרף שיעור המנה כפונקציה של זמן (גרף 10):

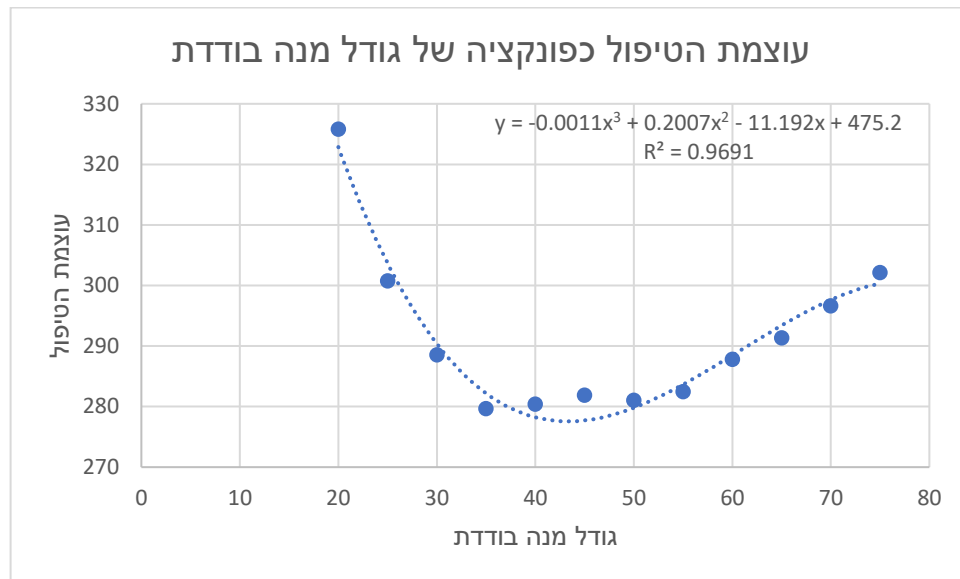


הרצת הסימולציה עבור גודל מנה בודדת שונה (טבלה 5):

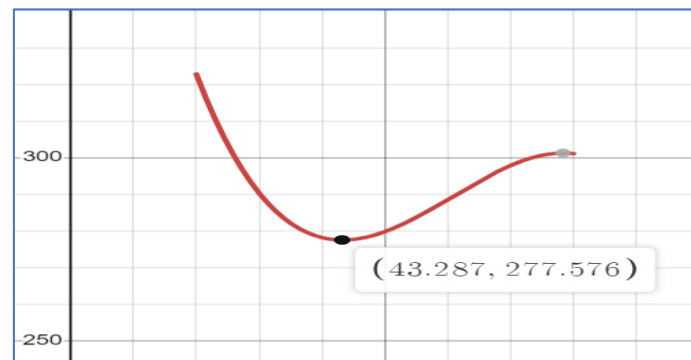
LR_target	גודל מנה בודדת	זמן הטיפול הנדרש	עוצמת הטיפול	מס' הפולסים
7	20	38.05	325.79	5
	25	30.3	300.76	4
	30	25.65	288.52	4
	35	22.5	279.65	3
	40	20.1	280.37	3
	45	18.5	281.89	3
	50	16.4	281.01	3
	55	15.3	282.44	2
	60	14.4	287.78	2
	65	13.6	291.32	2
	70	13	296.64	2
	75	12.5	302.14	2

(*) נציין כי בכל סוגי הטיפול הנ"ל מדובר בטיפול של קבלת הכדור בכל 8 שעות.

הרצת הסימולציה עבור גודל מנה בודדת שונה (גרף 10):

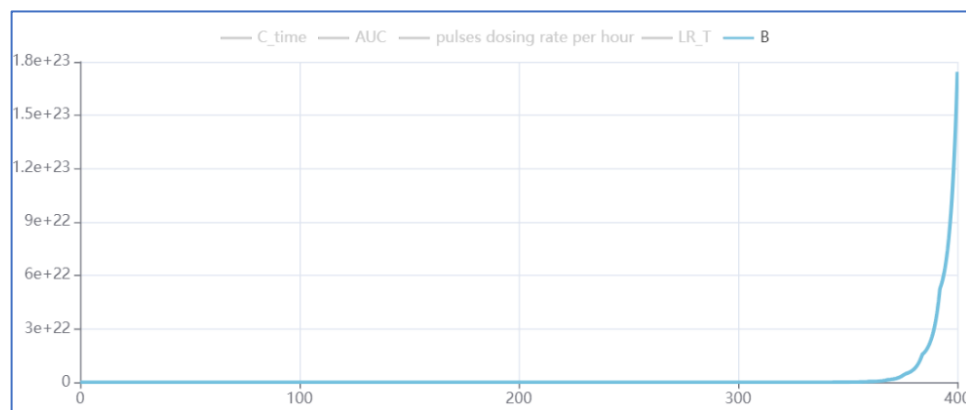


גרף הפונקציה המתקבלת מקירוב הנ"ק של טבלה 5 (גרף 11):

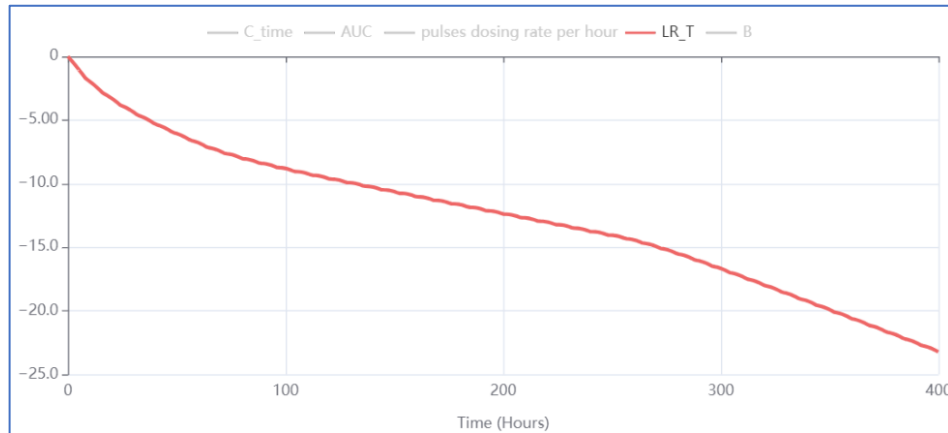


גרף של אוכלוסיית החיידקים כפונקציה של הזמן עבור טיפול לא אפקטיבי (גודל מנה בודדת – 5

מ"ג) (גרף 12):



גרף של יעד הצמצום ברגע נתון כפונקציה של הזמן עבור טיפול לא אפקטיבי (גודל מנה בודדת – 5 מ"ג) (גרף 13):



ניתוח תוצאות ומסקנות – סימולציה 3:

- ישנו טיפול תרופתי באמצעות כדורים אפקטיבי אשר מביא להכחדת החיידקים. לדוגמא, ניתן לראות שעבור גדלי מנה בודדת בין הערכים 20 מ"ג ל-70 מ"ג אשר אותם בחנו התקבל כי הטיפול אפקטיבי. כמו גם, אפשר לראות לפי גרפים 12 ו-13 כי עבור גודל מנה של 5 מ"ג מתקבל כי הטיפול לא אפקטיבי.
- המשוואה המייצגת את עוצמת הטיפול כפונקציה של גודל המנה הבודדת הוא:

$$AUC = -0.0011(\text{size of specific dose})^3 + 0.2007(\text{size of specific dose})^2 - 11.192(\text{size of specific dose}) + 475.2$$

לאחר בדיקת מינימום של פונקציה זו בתחום:

$$20 \leq \text{size of specific dose} \leq 75$$

התקבל כי ערך המינימום של עוצמת הטיפול 277.57 וערך המנה הוא 43.287. כלומר שיעור המנה בפולס אחד הוא 43.287.

- טיפול בעירווי למול טיפול בבליעה – עוצמת הטיפול המינימלי בטיפול בעירווי קטן יותר מעוצמת הטיפול המתקבל בבליעה ($260.57 < 277.56$). דבר זה מחזק את המשפט שהוכח שמראה שפרופיל ריכוז קבוע נותן את התוצאות הטובות ביותר. יחד עם זאת, קיבלנו כי ישנו טיפול בבליעה אשר נותן תוצאות לא רעות.



פרק 6 – פרק סיכום

סיכום

בפרויקט זה, למדנו מושגים חדשים והגדרות מתחום הפרמקוקינטיקה והפרמקודינמיקה. העמקנו את הידע המתמטי תחת המושגים וההגדרות של התחומים הללו. יצרנו מודלים לטובת חקירת סוגים שונים של מתן טיפול לחולה תוך שמטרתנו הייתה לבחון מהו אופן הטיפול האידיאלי שיביא להשגת יעד הצמצום של המחלה שאותו דרשנו עם עוצמת הטיפול המינימלית. הוכחנו באופן תיאורטי כי הטיפול האידיאלי הוא מתן תרופה באופן קבוע (מסוג של עירוי) עד לרגע מסוים ולאחר רגע מסוים הפסקת הטיפול. לאחר מכן, חיזקנו את המסקנה הנ"ל באופן פרקטי באמצעות הרצת סימולציות אשר בוחנות את עוצמת הטיפול עבור טיפולים שונים עד להשגת יעד הצמצום. בנוסף לכך, הרחבנו את המידול לטיפול מסוג בליעה ובדקנו האם ישנו טיפול מסוג זה אשר מביא לתוצאות דומות, כלומר עם עוצמת טיפול אשר קרובה לעוצמת הטיפול שמצאנו עבור הטיפול האידיאלי. אכן, קיבלנו תוצאות פחות טובות מהטיפול האידיאלי (מתן ריכוז קבוע של התרופה עד לרגע מסוים), יחד עם זאת קיבלנו תוצאות מספיק טובות גם בסוג טיפול מסוג בליעה.

כיוון למחקר נוסף

נציע כיוון חדש למחקר נוסף (שלא חקרנו אותו בפרויקט) – מתן טיפול משולב, הכולל גם טיפול מסוג עירוי וגם טיפול מסוג בליעה. נציע לבדוק מהו הטיפול המיטבי מסוג מתן טיפול משולב, כלומר לבחון את עוצמת הטיפול המינימלי עבור טיפול משולב תוך השגת יעד הצמצום הנדרש והשוואת התוצאות המתקבלות למול תוצאות הסימולציות שקיבלנו בפרויקט זה. נצפה שגם עבור סוג טיפול משולב יתקבלו תוצאות של עוצמת טיפול גבוהה יותר מאשר זו המתקבלת מממן ריכוז קבוע עד לרגע מסוים בלבד.



רשימת מקורות

אתרי אינטרנט:

1. clalit.co.il | מדריך התרופות | שירותי בריאות כללית - אמפיצילין (Ampicillin)
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519569/>

מאמרים:

3. Optimizing antimicrobial treatment schedules: some fundamental analytical results, Guy Katriel, Department of Applied Mathematics, Braude College of Engineering, Karmiel, Israel.
4. Czock, D., & Keller, F. (2007). Mechanism-based pharmacokineticpharmacodynamic modeling of antimicrobial drug effects. Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 34(6), 727-751.
5. introduction to computational science, Shiflet.
6. Application of Pharmacokinetic – Pharmacodynamic Modeling in Drug Delivery: Development and Challenges, Huixi Zou, Parikshit Banerjee, Sharon Shui Yee Leung, Xiaoyu Yan, School of Pharmacy, Faculty of Medicine, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, Hong Kong