

TARTU ÜLIKOOL
MATEMAATIKA-INFORMAATIKATEADUSKOND
MATEMAATILISE STATISTIKA INSTITUUT

Tõnis Tasa

**Ravi sihtmärgi saavutamise tõenäosus
vankomütsiini korduval manustamisel enneaegsetel
vastündinutel**

Bakalaureusetöö

Juhendajad: Ene Käärik
Kersti Oselin

Tartu 2013

Sisukord

Sissejuhatus	4
1 Farmakokineetika	5
1.1 Farmakokineetika põhimõisted ühekambriliste mudelite korral	7
1.2 Kliirens	7
1.3 Ravimi kontsentratsioonikõvera alune pindala	8
1.4 Farmakokineetilised-farmakodünaamilised parameetrid	10
2 Vankomütsiin	13
2.1 Vankomütsiini farmakokineetika täiskasvanutel	13
2.2 Vankomütsiini farmakokineetika enneaegsetel vastündinutel	14
3 Mittelineaarne farmakokineetiline mudel	16
3.1 Allomeetria ja kliirensi küpsusfunktsioon	16
3.2 Mittelineaarne segamudel	18
4 Simulatsioonide teostamise meetodika	20
4.1 Andmed	21
4.2 Andersoni farmakokineetiline mudel	21
4.3 Sihtmärgi saavutamise tõenäosuse hindamine	25
4.4 Kontsentratsioonide muutumine ajas	26
5 Tulemused	28
5.1 Sihtmärgi saavutamise tõenäosused	28
5.2 Kontsentratsiooni muutumine ajas	33
6 Järeldused ja kokkuvõte	35
Summary	36
Kasutatud kirjandus	37
Lisa 1. Lühendid	39

Lisa 2. Sihtmärgi hindamise tõenäosuse graafikud	40
Lisa 3. Kontsentratsioonide muutumiste graafikud	41
Lisa 4. Kasutatud R kood	44

Sissejuhatus

Ravimiga organismis toimuvaid protsesse uurib farmakokineetika. Ravimi mõju uurimisega organismi funktsioonidele tegeleb aga farmakodünaamika. Arvutusintensiivsete meetodite abil saab farmakokineetika ja farmakodünaamika tulemusi kombineerides ravi mõju ning kasutatavaid doose efektiivsemalt ja personaalsemalt hinnata. Vankomütsiin on antibiootikum, mis töötati välja üle 50 aasta tagasi, kuid seoses resistentsuse kasvuga tavapärastele ravimitele on selle kasutusvaldkond tugevatoimelise antibiootikumina viimasel ajal laienenud.

Käesolev bakalaureusetöö annab ülevaate farmakokineetilisest taustsüsteemist ning seni teostatud selle alastest uuringutest vankomütsiiniga. Monte-Carlo simulatsioonidel Andersoni mudelist (Anderson *et al.*, 2006) genereeritud farmakokineetilisi parameetrite väärtuseid kasutatakse enneaegsete vastsündinute ravi 90% sihtmärgi saavutamise tõenäosuste jaoks vaja minevate dooside hindamisel.

Töö eesmärgiks on TÜ mikrobioloogia instituudis kogutud minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonide põhjal hinnata 90% ravi sihtmärgi saavutamiseks vajaminevaid doose erinevate farmakokineetilis-farmakodünaamiliste parameetrite piirväärtuste korral. Leitud dooside põhjal hinnatakse saavutatavate terapeutiliste kontsentratsioonide sobivust.

Töös sisalduvad mitmed lisad. Erinevate lühendite loend on toodud lisas 1. Ravi sihtmärgi saavutamise tõenäosuse hindamise graafikud ning leitud dooside juures esinevad kontsentratsioonide muutused konkreetsetel valitud juhtudel on toodud vastavalt lisades 2 ja 3. Töös esitatud jooniste ning simulatsioonide teostamiseks tarkvarale R (R Core Team, 2013) kirjutatud kood on lisas 4.

1 Farmakokineetika

Järgnev ülevaade farmakokineetilistest põhimõistetes on antud kuni alapunktini (1.4) kokkuvõttena töödest Jambhekar ja Breen (2009) ning Hedaya (2007). Farmakokineetika tegeleb ravimite imendumise, jaotumise, metabolismi ja eliminatsiooni uurimisega. Mainitud valdkondadesse kuuluvaid protsesse nimetatakse ADME¹ protsessideks. Need annavad matemaatilise aluse, et hinnata ravimi mõju algusaega ja kestvust, manustatava doosi suurust, verre või organitesse jaotuva ravimi osakaalu, ravimi optimaalset manustamise sagedust ning ravimi doose mittetäieliku organitegevusega patsientidel.

Ravimi imendumise, jaotumise ja eliminatsiooni protsessid on lähendatavad mingit järku kineetiliste protsessidega, kusjuures ühe ravimi erinevat tüüpi protsessid ei ole tingimata sama järku.

Definitsioon 1.1. ADME protsesside järkude üldkuju on $\pm \frac{dY}{dt} = KY^n$, kus eksponendi väärtus $n \in \mathbb{Z}^+$ määrab ainele Y mõjuva protsessi järgu. Suurus K on vastava järgu protsessis muutuse kiirust kirjeldav konstant. Kui Y on funktsioon ajast t , siis $\frac{dY}{dt}$ on selle tuletis.

Definitsiooni (1.1) rakendamisel kasutatava märgi määrab protsessi suund. Kasvava suunaga protsessi korral, näiteks ravimi imendumine, on protsess plussmärgiga. Kahanevate protsesside, näiteks eliminatsiooniprotsessi² puhul kasutatakse miinusmärki. Null-järku ADME protsessi üldkuju avaldub kui $\pm \frac{dY}{dt} = K_0 Y^0$. Võrdust integreerides saame $Y = Y_0 \pm K_0 t$, kus Y_0 on aine kogus kui $t = 0$ ning K_0 on null-järku protsessi kiiruse konstant. Null-järku protsesside korral on muutuja Y väärtus ajas konstantselt muutuv. Selliste muutuste täpsema kirjeldamisega tegeleb mittelineaarne farmakokineetika. Esimest järku protsesside korral on protsesside üldkuju $\frac{dY}{dt} = KY^1$, kus muutus sõltub nii protsessi kiirust kirjeldavast konstandist kui ka kehas oleva ravimi hulgast. Diferentsiaalvõrrandi lahendamisel saame $Y = Y_0 e^{\pm Kt}$.

Farmakokineetiliste³ (PK) mudelite abil kirjeldatakse bioloogilistes süsteemides ravimitega toimuvaid protsesse. PK mudelitest on levinumad kambrilised mudelid, mis vaatlevad keha

¹ADME - *absorption, distribution, metabolism, elimination* ingl

²Ravimi taastumatu kadumine organismist

³PK - *pharmacokinetic* ingl

matemaatiliselt seotud komponentidena. Kambrilisuse põhimõtet kasutatakse enamasti plasma kontsentratsioonide ajateljel kujutamiseks, mis võimaldab tuletada esmaseid farmakokineetilisi parameetreid. Mudeli kambrilisus sõltub ravimi jaotusomadustest, kuid plasma kontsentratsiooni aja suhtes kirjeldav võrrand sõltub peale jaotusomaduste ka manustamisviisist.

Mudeli kambrilisuse valikul on üheks võimaluseks jälgida ravimi eliminatsiooniprotsessi kulgu ajateljel. Juhul, kui logaritmitud plasma kontsentratsioonide puhul näeme ajateljel lineaarset seost, saab kõige paremini kirjeldada muutuseid ühekambrilise mudeliga. Intravenoosse manustamise⁴ (IV) korral jaotub ravim süsteemsesse vereringesse jõudes väga kiiresti ning kogu protsess on ühefaasiline. Ekstravaskulaarsel⁵ manustamisel lisandub ka imendumise faas⁶. Kuna imendumisele järgnevalt on endiselt vaid üks faas, siis sobib kirjeldamiseks ikkagi ühekambriline mudel, mis sisaldab nii imendumisprotsessi määra konstanti kui eliminatsiooniprotsessi määra konstanti.

Kahekambrilise mudeli puhul saab jaotusfaasi jagada α -faasiks ja β -faasiks. Selline olukord tekib ravimi aeglasel imendumisel ja ulatuslikul jaotumisel kudedesse. Keha jaotatakse tinglikult kaheks kambriks, kus keskne kamber koosneb hea verevarustusega osadest nagu süda, kopsud jne ning perifeerne osa kehvema verevarustusega osadest nagu luud, nahk jne. Ravim jaotub pärast manustamist keskse ja perifeerse kambri vahel, kuid ei saavuta koheselt kontsentratsioonide tasakaalu. Esmases, α -jaotusfaasis on eliminatsioon kõrgem, kuna keskest kambrit jaotub ravim aeglasemalt perifeersemasse kambritse, kuni selle maksimaalse määrani ning samaaegselt viiakse ka organismist välja. Järgnevas, β -faasis on kambrite vahelised kontsentratsioonid tasakaalus ning eliminatsioon organismist toimub analoogiliselt ühekambrilise mudeliga. Kõrgema astmega kui kahekambrilisi mudeleid kasutatakse praktikas vähe nende keerulisuse tõttu.

⁴Ravim manustatakse otse venoossesse verre

⁵Ravimi manustamine muul viisil kui otsene vereringesse sisestamine

⁶Ravimi liikumine manustamispunktist mõõtmispunkti

1.1 Farmakokineetika põhimõisted ühekambriliste mudelite korral

Definitsioon 1.2. *Jaotusruumala (V_d) on ruumala, milles ravim saab jaotuda.*

Jaotusruumala ühikuna kasutatakse $\frac{L}{kg}$ või L (liiter). Ravimite erinevate füüsikaliste ja keemiliste omaduste tõttu ei jaotu ravim võrdselt kõikidesse kudedesse, kuna jaotust mõjutavad ravimi seonduvus verevalkudega ja kudedega. Ravimid, mis jaotuvad laialt erinevatesse kudedesse on ka suure jaotusruumalaga.

Kehas sisalduvate ravimikoguste otsene mõõtmine on äärmiselt keeruline, kuid leidub erinevaid arvutuslikke ja kaudseid manustamisviisidest sõltuvaid hindamismeetodeid.

Definitsioon 1.3. *Ravimi kontsentratsiooniks veres (C_p), nimetatakse lahustunud ravimi suhet vere ruumalasse*

$$C_p = \frac{X}{V_d},$$

kus X on ravimi kogus organismis ning V_d on jaotusruumala. Ühekambrilise esimest järku eliminatsiooniprotsessi korral kasutatakse kontsentratsioonide muutuste kirjeldamiseks seost $C_p = C_{p0}e^{-Kt}$, kus t on aeg, K on protsessi toimumise kiirust iseloomustav konstant ning C_{p0} on kontsentratsioon ajahetkel $t = 0$.

1.2 Kliirens

Definitsioon 1.4. *Süsteemne kliirens (Cl) on vere või plasma ruumala, mida ravimist ajaiühikus täielikult puhastatakse.*

Süsteemse- ehk kogukliirensi ühikutena kasutatakse tavaliselt, kas $\frac{\text{ruumala}}{\text{aeg}}$ (nt $\frac{L}{h}$) või $\frac{\text{ruumala}}{\text{kaal} \cdot \text{aeg}}$ (nt $\frac{L}{kg \cdot h}$). Kogukliirens avaldub võimalike ravimit väljutavate organite tegevuste summana. Sellisteks organiteks võivad olla neerud, maks, kopsud jne. Kogukliirens on avaldatav kui eliminatsiooni konstandi K ja jaotusruumala V_d korrutis

$$Cl = K \cdot V_d, \quad (1)$$

kus K on eliminatsiooni kiirust kirjeldav konstant ning V_d on jaotusruumala. Seega ei taga suurem kliirens kiiremat ravimi väljutamist, vaid eliminatsiooni kiirus on sõltuv ka jaotusruumalast.

Esimest järku ühekambriliste protsesside puhul on kliirens sõltumatu manustatud doosist, kuid eliminatsiooni konstant on sõltuv plasmas leiduvast ravimi kontsentratsioonist.

Eristada saab renaalset⁷ ja metaboolset kliirensit. Renaalset kliirensit on üsna lihtne hinnata ravimi laguproduktide hindamisel uriinist. Metaboolne kliirens hõlmab eelkõige maksa ja vähem teiste organite poolt metaboliitidena eliminaaritavat ravimi osa. Selle hindamine on tavaliselt keerukam kui renaalse kliirensi hindamine.

Juhul, kui organ elimineerib või metaboliseerib osa organismi manustatud ravimist, siis on organist lahkuva venoosse vere ravimi kontsentratsioon (C_{p_v}) madalam kui sinna sisenenud arteriaalse vere ravimi kontsentratsioon (C_{p_a}). Kui S on verevoolu kiirus läbi väljutava organi, siis stabiilse kontsentratsiooniseisundi ja ravimi koguse korral avaldub organi eliminatsioonimäär kujul

$$E_{organ} = S(C_{p_a} - C_{p_v}).$$

Organi kliirensi leidmiseks tuleb eelnev võrdus jagada arteriaalse vere kontsentratsiooniga enne organisse sisenemist

$$Cl_o = E_{organ}/C_{p_a}.$$

Praktikas osutub kirjeldatud kujul kliirensi määramine väga raskeks. Verevoolu määr ei pruugi püsida konstantne ning tehniliselt on verevoolu ja kontsentratsioonide mõõtmine inimesel üsna keerukas. Kuna iga metaboliseeriva organi puhul tuleb kliirensit eraldi hinnata, siis kaudsete meetoditega plasmas sisalduvate kontsentratsioonide hindamiseks on vaja rakendada igale organile erinevat meetodikat. Renaalset kliirensi puhul on võimalik uriinis sisalduvate ravimi ja tema metaboliitide kontsentratsioonide mõõtmine, samas kui maksa kliirensit saab hinnata metaboliseerivate ensüümide aktiivsuse ja ravimi kokkupuudet ensüümidega määravate faktorite põhjal. Juhul kui kogu ravim eraldub muutumata kujul uriiniga, siis on renaalne kliirens võrdne kogukliirensiga. Vastasel juhul, kui eritumine toimub täielikult metaboliitidena, siis võrdub kogukliirens metaboolse kliirensiga.

1.3 Ravimi kontsentratsioonikõvera alune pindala

Definitsioon 1.5. *Ravimi kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC ⁸) võrdub veres/plasmas oleva ravimi kontsentratsiooni (C_p) integraaliga üle aja telje $AUC = \int_0^{\infty} C_p dx$.*

⁷Neerude või selle ümbrusega seonduv

⁸AUC - Area under the curve ingl

Intravenoosse infusiooni⁹ AUC hindamise üle ajatelje saab jaotada kaheks osaks. Kõveraalune pindala infusiooni toimumise ajal ja pärast selle lõppemist. Infusiooni ajal kontsentratsioonid veres kasvavad, kuid infusiooni lõppedes hakkavad need langema. Kui t' on infusiooni kestus, siis ühekambrilise mudeli ja esimest järku eliminatsiooni korral avalduvad kontsentratsioonid infusiooni toimumise ajal järgnevalt

$$Cp^1 = \frac{D(1 - e^{-Kx})}{(t'Cl)},$$

kus D on doos, t' on infusiooni kestus, Cl on süsteemne kliirens ning x on vaadeldav aeg, kusjuures $x \leq t'$.

Pärast infusiooni lõppemist kirjeldab kontsentratsiooni muutust seos

$$Cp^2 = \frac{D(1 - e^{-Kt'})e^{-K(x-t')}}{t'Cl},$$

kus $x > t'$.

Ravimi kontsentratsioonikõvera aluse pindala leiame integreerides kontsentratsioone üle ajatelje. Arvestades ajatelje jaotumist kaheks saame integraali lineaarsuse ning kliirensi avaldise (1) tõttu

$$\begin{aligned} AUC &= \int_0^{t'} Cp^1 dx + \int_{t'}^{\infty} Cp^2 dx \\ &= \int_0^{t'} \frac{D(1 - \exp(-Kx))}{t' \cdot Cl} dx + \int_{t'}^{\infty} \frac{D(1 - \exp(-Kt')) \cdot \exp(-K(x - t'))}{(t' \cdot Cl)} dx \\ &= \frac{D(\frac{\exp(-Kx)}{K} + x)}{t' \cdot Cl} \Big|_0^{t'} - \frac{V_d \cdot D(\exp(Kt') - 1) \exp(-Kx)}{Cl^2} \Big|_{t'}^{\infty} \\ &= \frac{D(\exp(-Kt') + Kt' - 1)}{t' \cdot K \cdot Cl} + \frac{D(1 - \exp(-Kt'))}{Cl \cdot t' \cdot K} = \frac{D}{Cl}. \end{aligned}$$

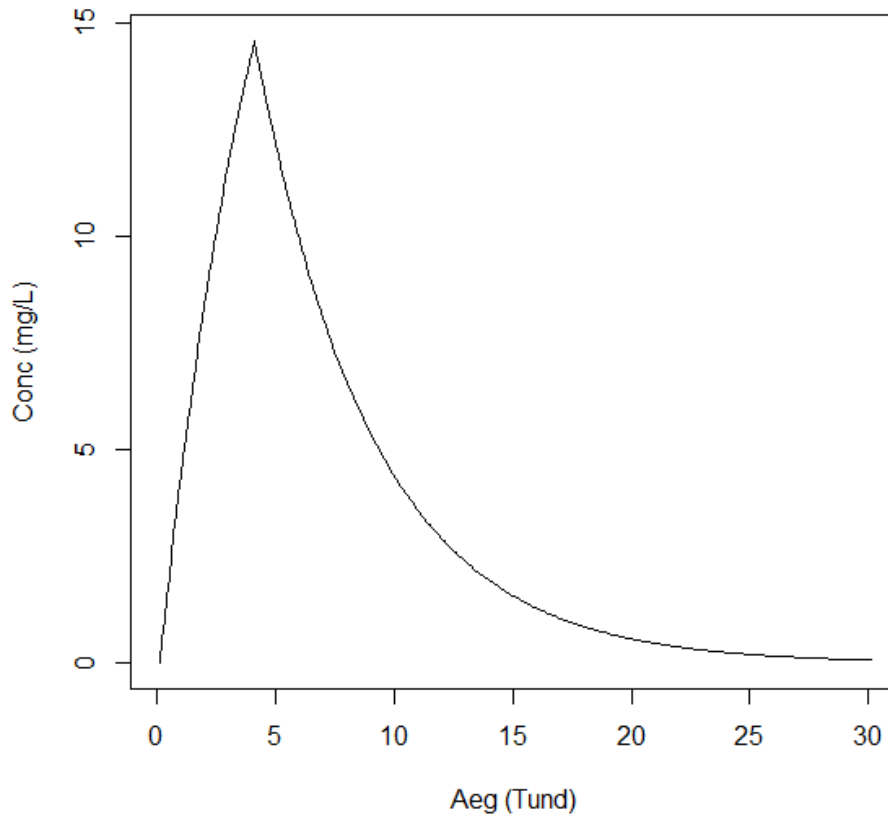
Seega avaldub AUC manustatud doosi ning kliirensi suhtena kujul

$$AUC = \frac{D}{Cl}. \quad (2)$$

Tavaliselt on AUC kasutusel, et hinnata ravimi kontsentratsioonide muutumist erinevate

⁹Konstantse määraga ravimi pikemaajaline manustamine

doseerimisskeemide korral.



Joonis 1. Näide kontsentratsiooni muutumisest ajas konstantsel intravenoosel infusioonil ühekambrilise mudeli ja esimest järku eliminatsiooni korral

1.4 Farmakokineetilised-farmakodünaamilised parameetrid

Farmakodünaamika¹⁰ (PD) uurib ravimi mõju organismile. Farmakokineetiliste (PK) parameetrite suhteid farmakodünaamiliste parameetritega kasutatakse terapeutiliste mõjude ning efektiivsuse hindamisel. Farmakokineetiliste ja farmakodünaamiliste parameetrite suhtena saadavad nn PK/PD parameetrid on ravimispetsiifilised ning valitakse mõju efektiivsuse prognoositäpsuse järgi.

Definitsioon 1.6. *Minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon¹¹ (MIC) on madalaim antimikrobiaalne kontsentratsioon, mis pärsib kestval inkubatsioonil nähtavalt mikroorganismide kasvu.*

¹⁰PD - *Pharmacodynamics* ingl

¹¹MIC - *Minimum inhibitory concentration* ingl

Kasutatavad farmakokineetilised parameetrid varieeruvad sõltuvalt ravimist, kuid farmakodünaamilistest parameetritest on enamasti antibiootikumide korral kasutusel MIC.

Antibiootikumid jagatakse antibakteriaalse toime järgi ajast või kontsentratsioonist sõltuvateks. Esimesse, ajast sõltuvate antibiootikumide gruppi kuuluvad enamasti β -laktaamid, ning efektiivsuse näitajana kasutatakse aja protsentuaalset osa, mille jooksul kontsentratsioonid püsivad kõrgemal kui MIC. Seda tähistatakse kui $T > MIC$ või $f(T > MIC)$ kui tegu on valkudega seondumata ravimi osaga (Mouton, *et al.*, 2005). See parameeter avaldub sõltuvalt antibiootikumi manustamisviisist (Asin *et al.*, 2012).

Intravenoosel ja lühiajalisel ehk nn boolusmanustamisel avaldub $f(T > MIC)$ järgmiselt

$$f(T > MIC) = \ln \left(\frac{D(1 - PB)(1 - \exp(-n \cdot \frac{Cl}{V_d} \cdot \tau))}{V_d \cdot MIC(1 - \exp(-\frac{Cl}{V_d} \cdot \tau))} \right) \cdot \frac{V_d}{Cl} \cdot \frac{100}{\tau},$$

kus D on manustatud doos, PB proportsioon ravimist, mis seondub veres valkudega, τ on dooside vaheline intervall, n on ravimi kontsentratsiooni suhe seerumi ruumalasse, Cl süsteemne kliirens ning V_d on jaotusruumala.

Ajast sõltuvate antibiootikumide intravenoosel manustamisel avaldub PK/PD indeks kujul

$$f(T > MIC) = (t_2 + t' - t_1) \cdot \frac{100}{\tau},$$

$$t_1 = \frac{MIC - fC_{min\ ss}}{fC_{max\ ss} - fC_{min\ ss}} \cdot t', \quad t_2 = \ln \left(\frac{fC_{max\ ss}}{MIC} \right) \cdot \frac{V_d}{Cl},$$

kus $C_{min\ ss}$ on tasakaaluseisundis¹² saavutatav alamkontsentratsioon, $C_{max\ ss}$ on tasakaaluseisundis saavutatav tippkontsentratsioon ning t' on infusiooni kestus.

Kontsentratsioonist sõltuvate antibiootikumide puhul on enam kasutatavaid ravimi mõju prognoosivaid parameetreid kaks

$$\frac{C_{max}}{MIC},$$

kus C_{max} on manustamisel saavutatav ravimi tippkontsentratsioon mõõtmispunktis ning MIC

¹²ss - *steady state* ingl

on minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon.

$$\frac{AUC}{MIC} = \frac{D}{MIC \cdot Cl}, \quad (3)$$

kus AUC on kontsentratsioonide aluse kõvera pindala üle aja, MIC on minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon, D on doos ning Cl on kliirens. Võrduse parem pool tuleneb seosest (2).

Kohandades seost (2) manustamiskordade järgi ööpäevas saame suhte (3) avaldada kujul

$$\frac{AUC}{MIC} = \frac{D \cdot 24}{MIC \cdot \tau \cdot Cl}, \quad (4)$$

kus D on doos ($\frac{mg}{kg}$ või mg), MIC on minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon ($\frac{mg}{L}$), τ on manustamiste vaheline intervall ning Cl on kliirens ($\frac{L}{kg \cdot h}$ või $\frac{L}{h}$). AUC on võrduses kõvera alune pindala stabiilses seisundis üle 24 tunni ($\frac{mg \cdot h}{L}$), τ on manustamisintervall tundides. Suhte $\frac{AUC}{MIC}$ mõõtühikuks on seega tunnid.

Parameetrite $\frac{C_{max}}{MIC}$ ja $\frac{AUC}{MIC}$ väärtuste vahel esineb sageli kõrge korrelatsioon. Tuleb arvestada, et sobivaim PK/PD parameeter on ravimispetsiifiline. Glükopeptiidide, näiteks vankomütsiini, ja makroliidide puhul on näidatud sobivatena erinevaid PK/PD parameetreid ning ajast või kontsentratsioonist sõltuvuse põhjal sobivaimat ühest parameetrit leitud ei ole. Kliinilised uuringud ravimite seostamise kohta konkreetsete PK/PD parameetritega on küllaltki vähesed ning enamike antibiootikumide puhul on vaja teha edasisi katseid (Mouton, *et al.*, 2005; Nielsen, *et al.*, 2011).

Definitsioon 1.7. *Sihtmärgi saavutamise tõenäosus¹³ (PTA) on tõenäosus, et mingi kindel farmakodünaamilise parameetri väärtus saavutatakse fikseeritud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni korral.*

Oluline on, et PTA omab tähtsust ainult võrdluses mingi farmakodünaamilise parameetri väärtusega, mida ületavat osakaalu simulatsioonide teel hinnataksegi. See väärtus on iga ravimi jaoks erineva väärtusega ning pärineb kliinilistest uuringutest saadud tulemustest.

¹³PTA - Probability of target attainment ingl

2 Vankomütsiin

2.1 Vankomütsiini farmakokineetika täiskasvanutel

Vankomütsiin on glükopeptiid antibiootikum, mida kasutatakse peamiselt metitsilliinile resistentse *Staphylococcus aureus* (MRSA) ning koagulaas-negatiivse *Staphylococcus* bakterite perekonna vastu. Järgnev on ülevaade vankomütsiini farmakokineetikast täiskasvanutel tööde Anderson ja Holford (2009), Rybak *et al.* (2009) ning Vandecasteele, De Vriese ja Tacconelli (2013) põhjal. Täiskasvanutel toimub ravimi eliminatsioon peamiselt renaaalselt, kuna 80-90% eritatakse uriiniga 24 tunni jooksul peale ühekordset manustamist. Kreatiniin (C_r) on endogeenne ühend, mis elimineeritakse organismist täielikult neerude kaudu. Kreatiniin seerumis ($C_{p_{cr}}$) on kreatiniini kontsentratsioon seerumis. Täiskasvanutel manustatakse vankomütsiini intravenoosselt infusiooni ajaga vähemalt üks tund ning manustatava doosi suurus sõltub patsiendi kaalust ja kreatiniini kliirensist. Kreatiniini kliirensit kasutatakse neerufunktsiooni kaudseks hindamiseks.

Vankomütsiini kitsa terapeutilise vahemiku tõttu on näidatud seost vankomütsiini doosi suuruse ja toksilisuse vahel. Kahjulikud toimed on enamasti seotud kas sisekõrva või neerudega, seega on kliinilisteks murekohtadeks peamiselt nefrotoksilisus ja ototoksilisus. Ototoksilisus võib esile kutsuda ealist vaegkuulmist või kõrgsagedusega helide kuulmiskaotuse. Eriti on ohustatud vanemad patsiendid. Nefrotoksilisuse esinemine on defineeritud kui $C_{p_{cr}}$ kahekordistumine, see viitab neerufunktsiooni halvenemisele. Ravi alustamisel esinev kõrge vankomütsiini alamkontsentratsioon on parim nefrotoksilisust prognoosiv näitaja.

Eksperimendid on näidanud, et vankomütsiini toime sõltub ajast. Parimaks vankomütsiini toimet ennustavaks parameetrik on ravimi kontsentratsioonikõvera alune pindala jagatud minimaalselt inhibeeriva kontsentratsiooniga ($\frac{AUC}{MIC}$). Uuritud on seost vankomütsiini $\frac{AUC}{MIC}$ ja MRSA põhjustatud kopsupõletiku ravitulemuste vahel. See uuring seostas $\frac{AUC}{MIC}$ väärtuse 400 eduka ravitulemusega, samas kui sellest väiksem tulemus viitas suuremale suremusmäärale (Moise-Broder *et al.*, 2004). Mitmete uuringute puhul pole ühte konkreetset $\frac{AUC}{MIC}$ väärtust suudetud eduka ravitulemusega seostada. Kui $MIC < 1 \frac{mg}{L}$, siis normaalse neerufunktsiooni

korral on doosid $15-20 \frac{mg}{kg}$ manustatuna iga 8 või 12 tunni järel tarvilikud, et saavutada soovitud alamkontsentratsioonid. $MIC > 2 \frac{mg}{L}$ korral pole tavapäraste doseerimiskeemide korral aga $\frac{AUC}{MIC}$ väärtus 400 saavutatav, seega tuleks kaaluda teisi ravimeetodeid.

Vankomütsiinile resistentsete tüvede ilmumine ning probleemid toksilisusega, on seadnud vankomütsiini esmase valikuna MRSA ravimisel kahtluse alla. Resistentsuse kujunemist on seostatud pikaajalise eksponeeritusega madalatel kontsentratsioonidel. Levinud praktika järgi on alati vaja alamkontsentratsioone hoida kõrgemal kui $10 \frac{mg}{L}$. Terapeutilise vahemikuna on määratud $10 \frac{mg}{L}$ kuni $30-40 \frac{mg}{L}$, kus esimene on tasakaaluseisundis ravi vältel lubatav alamkontsentratsioon ja teine tippkontsentratsioon. Kuna enamike mikroorganismide, mille raviks vankomütsiini kasutatakse, tundlikkus on $1-2 \frac{mg}{L}$ ning valkudega seonduvus on umbes 50%, siis peavad alamkontsentratsioonid olema kõrgemad kui $4 \frac{mg}{L}$. Keerulisemate *S.aureus* põhjustatud infektsioonide puhul on kliiniliste tulemuste parandamiseks soovitatavad alamkontsentratsioonid $15-20 \frac{mg}{L}$.

2.2 Vankomütsiini farmakokineetika enneaegsetel vastsündinutel

Vastsündinute ja enneaegsete vastsündinute vanuse kirjeldamiseks on kasutusel mitmed terminid. Rasedusiga on defineeritud kui aeg viimase menstruaalperioodi esimesest päevast kuni päevani, mil toimus sünnitus. Rasedusiga väljendatakse täisnädalates ümardades alla. Sünnijärgne vanus¹⁴ (PNA) on aeg, mis jääb sünni ja fikseeritud hetke vahele. Seda võib arvestada vabalt valitud ajaühikutes. Postmenstruaalne vanus¹⁵ (PMA) on rasedusea ja sünnijärgse vanuse summa nädalates. Viljastumisjärgne iga¹⁶ (PCA) on aeg viljastumise ja sünnihetke vahel. PCA on tavaliselt teada üksnes kunstlike viljastumisprotseduuride korral. Juhul kui viljastumisaeg on teada, liidetakse sellele 2 nädalat, et saada rasedusiga, kuna menstruaalperiood algab hinnanguliselt 2 nädalat enne ovulatsiooni (American Academy of Pediatrics, 2004).

Järgnev ülevaade vastsündinute farmakokineetikast vankomütsiini manustamisel põhineb allikatel James, *et al.* (1987) ning de Hoog, Moutonz ja van den Anker (2004). Vastsündinute farmakokineetilised erinevused täiskasvanutega tulenevad organismi struktuurilistest erinevustest ning organite küpsemisest. Ravimite mõju enneaegsetele vastsündinutele on erinev

¹⁴PNA - *Postnatal age* ingl

¹⁵PMA - *Postmenstrual age* ingl

¹⁶PCA - *Postconceptual age* ingl

ka ajaliste vastsündinutega võrreldes. Ajalistel vastsündinutel varieerus jaotusruumala vahemikus $0.57-0.69 \frac{L}{kg}$. Teiste rasedusvanustega vastsündinute puhul on see näitaja varieerunud $0.38-0.97 \frac{L}{kg}$. Renaalse ja hepaatilise¹⁷ metabolismi ebaküpsuse tõttu on kliirens enneaegsetel vastsündinutel madalam. Seetõttu on vastsündinutel, eriti just enneaegsetel, madalam kogukliirens ning suurem jaotusruumala võrreldes vanemate vanusegruppidega, sealjuures jaotusruumala suurenemine tuleneb rakuvälise vedeliku suuremast osakaalust kehas.

Mitmetes uuringutes on proovitud leida tunnuseid, mis võiks prognoosida farmakokineetiliste parameetrite väärtusi vastsündinutel. Rasedusega on positiivselt korreleeritud kliirens, kuid kõigis uuritud katsetes muutub see tegur ebaoluliseks kui kliirensit standardiseerida vastsündinu kaalu järgi. Sünnijärgset iga on näidatud olulise tunnusena nii kaaluga standardiseeritud kliirensi kui ka jaotusruumala jaoks. Viljastumisjärgse vanusega korreleeruvad tunnused on nii kaaluga standardiseeritud kui ka mittestandardiseeritud kliirens. Enamike tehtud uuringute põhjal ongi viljastumisjärgse ea seos kliirensiga põhiline farmakokineetilise profiili kujundaja.

Vastsündinutel elimineeritakse organismist muutumatul kujul 44% vankomütsiinist 8 tunni jooksul pärast manustamist. Eliminatsiooni mõjutab kliirens, mis vastsündinutel jääb vahemikku $0.04-0.09 \frac{L}{kg \cdot h}$, sõltudes rasedus- ning viljastumisjärgsest vanusest. Normaalse neerufunktsiooniga vastsündinutel on kirjeldatud manustamisskeeme, mis sõltuvad rasedusnädalast või viljastumisjärgsest vanusest. Teiste puhul on oluliseks parameetriks doseerimise modelleerimisel kreatiniini tase seerumis. Praktikas kasutatakse terapeutilise vahemikuna täiskasvanute kontsentratsioone, tippkontsentratsioonidega $20-40 \frac{mg}{L}$ ning alamkontsentratsioonidega $5-10 \frac{mg}{L}$, millel põhinevad ka soovitatavad doseerimisskeemid.

Mitmed uuringud pole vankomütsiini manustamisel suutnud nefrotoksilisuse esinemist tuvastada, kuid oluline on, et uuringuid on tehtud vähe ning peaaegu kõigis katsetes on uuritavate arv olnud väga väike. Uuringute põhjal on tuvastatud nefrotoksilisus kuni 11%-l vastsündinutest. Mitmel juhul on näidatud kõrgeid tippkontsentratsioone ($> 40 \frac{mg}{L}$) kõrge esialgse seerumis oleva kreatiniini taseme korral. See viitab asjaolule, et kõrged vankomütsiini seerumi kontsentratsioonid on neerukahjustuse tagajärjeks mitte põhjuseks. Lõplike järelduste tegemiseks on siiski vaja sarnaselt ototoksilisusega täiendavaid uuringuid.

¹⁷Maks või maksaga seonduv

3 Mittelineaarne farmakokineetiline mudel

Farmakokineetilisi protsesse on vastsündinutel üldjuhul kirjeldatud ühe- või kahekambriliste mudelitega, mis sõltuvad viljastumisjärgsest east ning renaalsest funktsioonist, kuid leidub ka mudelist sõltumatuid lähenemisi.

3.1 Allomeetria ja kliirensi küpsusfunktsioon

Definitsioon 3.1. *Allomeetria kirjeldab muutusi organismis suhtes proportsionaalsete muutustega keha suuruses.*

Allomeetrilised võrdused avalduvad kujul

$$Y = aW^b, \quad (5)$$

kus Y on bioloogiline muutuja, a on allomeetiline koefitsient, W on keha suuruse mõõt ning b on skaleeriv eksponent. Eksponendi b väärtust võib hinnata andmetelt, kuid võib ka toetuda kirjanduses toodud empiirilistele suurustele. Keha suuruse mõõduna kasutatakse tavaliselt kaalu, mille jaoks erinevate bioloogiliste muutujate avaldamiseks on sobivana näidatud mitmeid erinevaid skaleerivaid konstante. Kliirensi jaoks kasutatakse eksponendi väärtust 0.75. Füsioloogilistele ruumaladele nagu kopsumaht, vere ruumala või ravimi jaotusruumala on omistatud eksponendi väärtust 1. Ajaga seotud füsioloogiliste näitajate nagu pulss, hingamissagedus või ravimite poolestusajad, on eksponendi väärtuseks määratud 0.25 (Anderson ja Holford, 2009).

Vastsündinud arenevad ja nende organite funktsioon küpseb. See kujunemisprotsess pole allomeetria poolt kirjeldatav. Küpsusfunktsioonina peetakse mudelis silmas komponenti, mis algab nullseisundist ja kulmineerub mingil täiskasvanu funktsionaalsusele vastaval tasemel ning selle väärtus ongi osa täiskasvanu funktsionaalsest tasemest. Kliirensi küpsemise kirjeldamiseks kasutatakse postmenstruaalset vanust (PMA).

Definitsioon 3.2. Hilli võrdus kliirensi küpsemise kirjeldamiseks avaldub kujul

$$MF = \frac{PMA^H}{T_{50}^H + PMA^H}, \quad (6)$$

kus T_{50} kirjeldab poolt küpsuse saavutamiseks kuluvat aega, PMA on postmenstruaalne iga ning H on Hilli koefitsent kliirensi küpsemisel.

Hilli võrdus on sigmoidse kujuga, seega algusfaasis on küpsemine aeglane. Sellele faasile järgneb kiirem areng, mis taaskord täiskasvanuea väärtustele lähenemisel aeglustub. Kliirensi küpsusfunktsiooni saab kirjeldada nii läbi sünnijärgse ea (PNA) kui ka postmenstruaalse ea. Kuna aga kliirensi küpsusfunktsioon algab enne sündi, leiab PMA füsioloogilistel põhjustel rohkem kasutust.

Kreatiniini produktsioonimäär (CPR^{18}) ($\frac{\mu mol}{h}$) hindab kehas toodetava kreatiniini hulka, kusjuures 70 kg kaaluva ja 40 aastase meesterahva puhul on see hinnatud kui $516 \frac{\mu mol}{h}$. Vastsündinute CPR hindamiseks kasutatakse seost

$$CPR = 516 \exp\left(K_{Van} \frac{PMA - 40}{12}\right), \quad (7)$$

kus K_{Van} on kliirensit vanusega skaleeriv konstant ja PMA on postmenstruaalne vanus.

Definitsioon 3.3. Kreatiniini kliirens Cl_{cr} on plasma ruumala, mida kreatiniinist ajaihikus puhastatakse. Seda hinnatakse kreatiniini produktsiooni määra (CPR) ja seerumis sisalduva kreatiniini (Cp_{cr}) suhtena

$$Cl_{cr} = \frac{CPR}{Cp_{cr}}. \quad (8)$$

Vankomütsiini puhul on peaaegu kogu eliminatsioon renaalne. Filtreeritud vedeliku voolukiirust läbi neeru kirjeldab glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR^{19}). Kuna mujal kehas ei omastata ega elimineerita kreatiniini on kreatiniini kliirens üsna hea GFR hinnang (Anderson ja Holford, 2009). Neerufunktsioon (RF^{20}) avaldub konkreetse patsiendi kreatiniini kliirensi (Cl_{cr}) ja standardse kreatiniini kliirensi ($Cl_{cr\ std}$) suhtena

$$RF = \frac{Cl_{cr}}{Cl_{cr\ std}}. \quad (9)$$

¹⁸ Creatinine production rate ingl

¹⁹ Glomerular filtration rate ingl

²⁰ Renal function ingl

Ravimite puhul, mille korral valdav osa eliminatsioonist on renaalne, peegeldab küpsemisfunktsioon suuresti glomerulaarfiltratsiooni arengut. Neerufunktsioonile saadakse hinnang võrreldes oodatavat glomerulaarfiltratsiooni määra ennustatud määraga. Glomerulaarfiltratsiooni määra hinnatakse mõõtes kreatiniini hulka uriinis. Täiskasvanute oodatav keskvärtus $6 \frac{L}{h \cdot 70kg}$ saavutatakse umbes 6. sünnijärgsel kuul. Olgugi, et täiskasvanutel on glomerulaarfiltratsiooni oodatav määr hästi teada, peab silmas pidama, et vastsündinutel on väärtused ajas väga kiiresti muutuvad ning oodatavate väärtuste hindamine väga keerukas. Tavapärased allomeetrilised mudelid ei tööta, kuna keha koostise erinevusel täiskasvanu omast ei saa mudelit rajada skaleerimisele kaaluparameetriga.

3.2 Mittelineaarne segamudel

Kliinilistest katsetest saadavate andmete modelleerimiseks kasutatakse mittelineaarset segamudelit²¹ (NLME), mis võimaldab hinnata populatsiooni parameetreid ning indiviidide vahelist ja indiviidide sisest muutlikkust. Muutlikkus avaldub ravimi plasma kontsentratsioonides ning muudes farmakoloogilistes mõjudes. Ülevaade kasutatavast NLME tehnikast on järgnevalt antud töö Lehr, Staab ja Schäfer (2008) põhjal. NLME tehnikat kasutades koosneb populatsiooni mudel struktuuralsest mudelist, statistilisest mudelist ning vajadusel ka kovariantmudelist.

Hajuvus erinevate mõõtmiste vahel jaotatakse indiviidide vaheliseks, samal indiviidil tehtavate mõõtmiste vaheliseks ja jääkhajuvuseks. Indiviidide vaheline hajuvus näitab individuaalsete mõõtmiste erinevusi võrreldes populatsiooni keskmisega. Kuna füsioloogilised andmed on enamasti positiivsete väärtustega ning tihti ei pärine need normaaljaotusest, siis kasutatakse indiviidide vahelise erinevuse modelleerimiseks eksponentsiaalset tegurit. Indiviidi i parameetri k mõõtmise q väärtuse annab mudel

$$P_{k iq} = \theta_k e^{\eta_k + K_{k iq}}, \quad (10)$$

kus θ_k on parameetri k väärtus populatsioonis, η_k on sõltumatud, sama jaotusega juhuslikud suurused $\eta_k \sim N(0, \pi_k^2)$, kus π_k^2 on parameetri k indiviidide vaheline dispersioon, $K_{k iq}$ on sõltumatud, sama jaotusega juhuslikud suurused $K_{k iq} \sim N(0, \omega^2)$, kus ω^2 on samal indiviidil tehtavate mõõtmiste vaheline dispersioon. Ainult ühe mõõtmise korral indiviidi kohta

²¹NLME - *Nonlinear mixed effects model* ingl

lihtsustub mudel (10) kujule

$$P_{ki} = \theta_k e^{\eta_k}.$$

Strukturaalsed mudelid loovad funktsionaalse seose mõõtmiste, näiteks kontsentratsiooni ajaprofiili, ja esmaste farmakokineetiliste ja farmakodünaamiliste parameetrite, manustamisintervalli ning manustatud dooside vahel. Strukturaalse mudeli üldkuju on järgmine

$$Y_{ij} = f(\phi_i, x_{ij}),$$

kus Y_{ij} on indiviidi i jaoks ajahetkel j leitav sõltuva muutuja väärtus, $f()$ on mingi funktsioon, x_{ij} on indiviidi i sõltumatute muutujate väärtus hetkel j ning ϕ_i on indiviidi i jaoks mudelist hinnatud parameetrite väärtused.

Jääkhajuvus kirjeldab mudeli prognoositud väärtuste ning vaadeldud väärtuste erinevusi. Konstantse hajuvuse esinemisel üle mõõtmispiirkonna kasutatakse aditiivset veamudelit ning struktuurimudelile liidetakse aditiivse hajuvuse komponent. Proportsionaalset veamudelit kasutatakse juhul kui individuaalsed prognoosid kasvavad proportsionaalselt kasvavate vaatlustega. Kombineeritud vigade mudel kasutab mõlemat kirjeldatud veamudelit

$$Y_{ij} = f(\phi_i, x_{ij})(1 + \epsilon_{1ij}) + \epsilon_{2ij},$$

kus ϵ_{qij} on proportsionaalne viga kui $q = 1$ ning aditiivne viga kui $q = 2$, indiviidil i ajahetkel j . Iga komponent ϵ_{qij} ($q \in 1, 2$) on sama jaotusega, sõltumatu juhuslik suurus $\epsilon_{qij} \sim N(0, \sigma_q^2)$

Kovariantmudelid kirjeldavad kovariantide ja mudeli parameetrite vahelist suhet, mis kirjeldavad PK/PD mudelite hajuvust. Määramaks optimaalset doosi, mis baseerub patsiendi individuaalsetel iseärasustel, viiakse läbi nn kovariantanalüüs. Hinnatakse erinevate kovariantide mõju konkreetsetele parameetritele. Kovariandid võivad olla näiteks kaal, vanus, sugu või ka välised tegurid.

4 Simulatsioonide teostamise meetodika

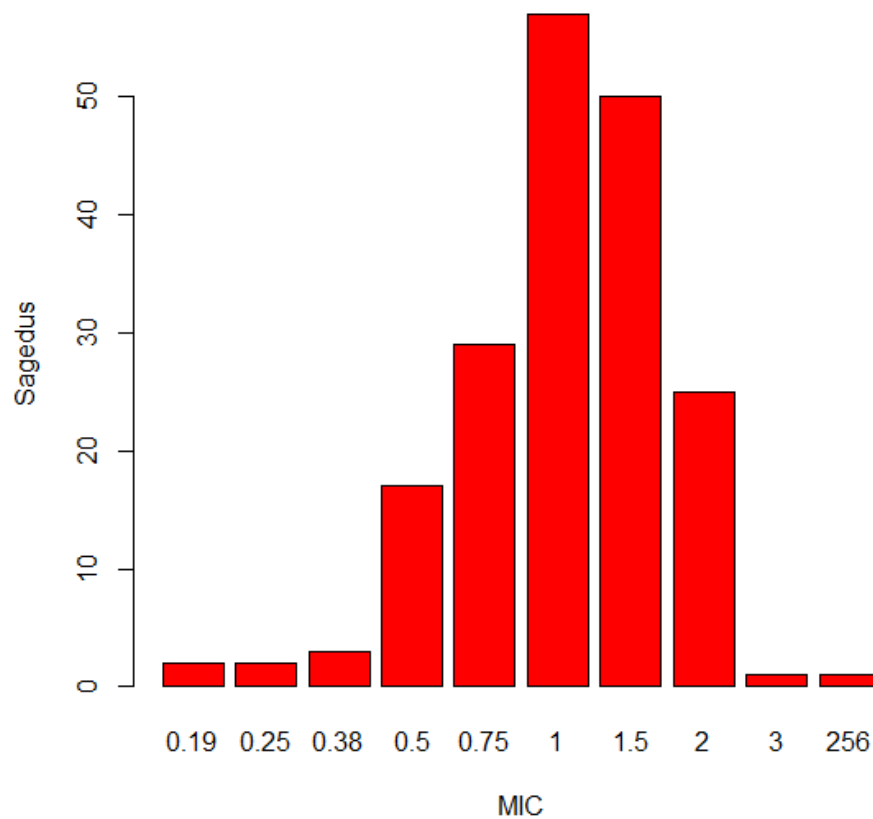
Tartu Ülikooli mikrobioloogia instituudis on ajavahemikul 2010-2012 määratud 187 enneaegse vastsündinu minimaalselt inhibeerivad kontsentratsioonid (MIC) vankomütsiinile. Kogutud andmeid kasutades rakendame Monte-Carlo simulatsioone hindamaks enneaegsetele vastsündinutele 90% sihtmärgi saavutamise tõenäosust (PTA) vankomütsiini manustamisel.

Esmaste farmakokineetiliste parameetrite genereerimiseks kasutati Anderson *et al.* (2006) poolt avaldatud mudelit, mida nimetame edaspidi Andersoni mudeliks. Mittelineaarses segamõjudega kliirensi mudelis esinesid sõltumatute muutujatena PMA ja kaal ning jaotusruumala mudelis üksnes kaal. Kliirensi mudelis esineva neerufunktsiooni hindamisel kasutatavad seerumi kreatiniini andmed pärinevad uuringust Cuzzolin *et al.* (2006). Simulatsioone viidi läbi 8 vanusegrupile. Järgnevalt hinnati vastavale vanusegrupile genereeritud esmaste kliirensi väärtuste abil PTA kasutades parameetrit $\frac{AUC}{MIC}$. Vankomütsiini jaoks on täiskasvanutel seostatud parameetri $\frac{AUC}{MIC}$ väärtuse 400 ületamist suurema ravi edukuse tõenäosusega (Moise-Broder *et al.*, 2004). Kuna $\frac{AUC}{MIC}$ kriitilist väärtust 400 pole vastsündinute andmetel valideeritud, leiti PTA ka võrdluses väärtusega 300. Simulatsioonides kasutati nii fikseeritud MIC väärtusi 1, 2 ja 4 kui ka kogutud MIC andmeid, mille jaoks hinnatavate dooside märkimiseks kasutatakse tabelites edaspidi veerutähist A.

Iga kaaluga standardiseeritud doosi puhul hinnati 1000 Monte-Carlo simulatsiooni abil PTA. Kogutud andmetele hinnatud doosidele, mille korral saavutati 90% PTA, leiti ka tasakaaluseisundis saavutatavad tipp- ja alamkontsentratsioonid. Kontsentratsioonide hindamiseks genereeriti juhuslikke jaotusruumala suuruseid, kasutades Andersoni poolt antud jaotusruumala mudelit. Indiviidide vaheliste kliirensite ja jaotusruumalade korrelatsioon on Andersoni põhjal 0.896. Hinnatud tipp- ja alamkontsentratsioonide puhul vaadeldi ka nende sobivust vankomütsiini jaoks kasutatavasse terapeutilisse vahemikku.

4.1 Andmed

Ajavahemikus 2010-2012 mõõdeti Tartu Ülikooli mikrobioloogia instituudi laboris 187 patsiendil rutiinse kliinilise töö käigus MIC väärtused tundlikkuse suhtes vankomütsiinile. Uuritavate hulka kuulusid kõik ajavahemikus 2010-2012 sündinud ja Tartu Ülikooli Lastehaiglas ravitud enneaegsed vastsündinud. Andmeid kasutati retrospektiivselt.



Joonis 2. TÜ mikrobioloogia laboris 2010-2012 kogutud MIC andmete jaotus

4.2 Andersoni farmakokineetiline mudel

Kliirensi ja jaotusruumala simuleerimiseks kasutati Andersoni farmakokineetilist mudelit, kus andmete kirjeldamiseks oli kasutatud ühekambriist lineaarset mudelit, ühe tunnise intravenoosse infusiooni ja esimest järku eliminatsiooniga. Populatsiooni parameetrite hinnangute leidmiseks kasutati mittelineaarset segamudelit. Kliirensi ja jaotusruumala populatsiooni väärtused hinnati fikseeritud mõjudega. Hinnatud populatsiooni parameetrite hajuvust kirjeldati juhuslike mõjude abil, indiviidide vahelise hajuvuse ning mõõtmiste

vahelise hajuvuse modelleerimisega.

Parameeter	<i>mediaan</i>	0.05 kvantiil	0.95 kvantiil	%SE
$\hat{Cl}_{std}(\frac{L}{h \cdot 70kg})$	3.83	2.76	4.98	19.1
$\hat{V}_{std}(\frac{L}{70kg})$	39.4	37.8	41.1	2.6
\hat{T}_{50}	33.3	33.3	33.3	-
\hat{H}	3.68	3.68	3.68	-
\hat{F}_{Vent}	1.03	0.976	1.1	3.6
\hat{F}_{Inot}	1.19	0.995	1.421	11.2
\hat{K}_{Van}	0.00823	0	0.0148	59.6
$B\hat{S}V_{Cl}$	0.208	0.144	0.271	18.4
$B\hat{O}V_{Cl}$	0.11	5.01×10^{-5}	0.169	43.5
$B\hat{S}V_V$	0.11	5.01×10^{-5}	0.169	43.5
Jääkhajuvus				
Aditiivne	1.47	1.1	1.88	16.4
Proportsionaalne	0.227	0.203	0.248	6.0

Tabel 1. Anderson *et al* (2006) poolt mudeli (11) jaoks *bootstrap* meetodiga hinnatud parameetrid

Tabelis 1 on \hat{Cl}_{std} 70 kg kaaluva mehe kliirensi hinnang, \hat{V}_{std} on 70 kg kaaluva mehe jaotusruumala hinnang, \hat{T}_{50} on PMA väärtus, mil kliirens moodustab 50% täiskasvanu väärtusest, \hat{H} on Hilli koefitsendi hinnang, \hat{K}_{Van} on kreatiini produktsiooni kiiruse juures kasutatav vanust skaleeriv konstant, \hat{F}_{Inot} on kliirensit inotroopide kasutamise skaleeriv tegur, \hat{F}_{Vent} on jaotusruumala positiivse rõhuga kunstliku ventilatsiooni skaleeriv tegur, $B\hat{S}V_{Cl}$ on kliirensi indiviidide vaheline varieeruvus, $B\hat{O}V_{Cl}$ on indiviidide sisene varieeruvus ning $B\hat{S}V_V$ on jaotusruumala indiviidide vaheline varieeruvus. Juhuslikest mõjudest hinnati indiviidide vaheline hajuvus kliirensile ja jaotusruumalale, kuid indiviidide vaheline hajuvus üksnes kliirensile. Kirjeldati ka hinnatud aditiivse ning proportsionaalse komponendiga kombineeritud jääkhajuvuse mudel. Kliirensi ja jaotusruumala indiviidide vahelise varieeruvuse korrelatsioon on selle mudeli kohaselt 0.896.

Fikseeritud mõjudega mittelineaarne mudel kliirensile avaldub kujul

$$Cl = F_{al} \times F_{pma} \times RF \times F_{Vent} \times Vent. \quad (11)$$

Mudelis (11) on F_{al} allomeetiline komponent, mis standardiseerib enneaegsete vastsündinute kliirensid kaalu järgi 70 kg kaaluva täiskasvanu väärtuste suhtes. Kui allomeetiline koefitsent on maksimaalväärtuse saavutanud kliirens, allomeetiline eksponent kliirensi jaoks on 0.75 ning keha mõõduna kasutatakse konkreetse indiviidi kaalu suhet 70 kg kaaluva inimese kaalu, tabelist 1 $\hat{Cl}_{std} = 3.83 \frac{L}{h \cdot 70kg}$. Seose (5) põhjal on allomeetiline komponent kujul

$$F_{al} = 3.83 \frac{Wt^{0.75}}{70}.$$

Standardiseerimine võimaldab saadud tulemuste võrdlust täiskasvanute väärtustega ning teiste pediatriliste uuringutega.

Mudelis (11) andis vaadeldud hinnangutest kliirensi küpsusfunktsioonile parimaid tulemusi Hilli võrdus, mida kasutame ka simulatsioonidel. Tabeli 1 põhjal $\hat{H} = 3.68$ ning $\hat{T}_{50} = 33.3$. Võrdusest (6)

$$F_{pma} = \frac{(PMA)^{3.68}}{33.3^{3.68} + (PMA)^{3.68}}, \quad (12)$$

kus PMA on postmenstruaalne iga. Mudeli eeldusena hinnati kogu vankomütsiini eliminatsioon renaalseks.

Mudelis (11) on komponendi RF hindamiseks avaldatud kreatiniini kliirens $Cl_{cr}(\frac{L}{h})$ kreatiniini produktsioonimäära (CPR) ning seerumis sisalduva kreatiniini (Cp_{cr}) suhtena. Tabelist 1 $\hat{K}_{Van} = 0.00823$. Seostest (7) ja (8)

$$Cl_{cr} = \frac{516 \exp(0.00823(\frac{PMA-40}{12}))}{Cp_{cr}}, \quad (13)$$

kus PMA on postmenstruaalne vanus. Cp_{cr} andmed pärinevad uuringust Cuzzolin *et al.* (2006). Sünnijärgse vanuse mediaan Andersoni andmetes on 11.9, seega saab Cp_{cr} hinnata tabeli 2 põhjal.

	Grupp A	Grupp B	Grupp C	Grupp D
$C_{p_{cr}}(\bar{x} \pm SD)(\frac{\mu mol}{L})$	105.2 ± 36.2	85.7 ± 30.1	80.4 ± 29.2	68.9 ± 27.4
Rasedusiga (näd)	22-25	26-28	29-32	33-...
PMA (näd)	24-27	28-30	31-34	35-...

Tabel 2. Kreatiniin seerumis enneaegsetel 10 päeva vanustel vastsündinutel Cuzzolin *et al.* (2006) andmetel

Genereerides seerumis sisalduvaid kreatiiniine log-normaaljaotusest fikseeritud PMA korral, saame hinnangud kreatiini kliirensile. Mudelis (11) on komponent RF hinnang neerufunktsioonile, mis saadakse enneaegsete vastsündinute kreatiini kliirensit (Cl_{cr}) vastava täiskasvanute suuruse keskväärtusega $6 \frac{L}{h \cdot 70kg}$ standardiseerides, seega saame võrduse (9) põhjal seose

$$RF = \frac{Cl_{cr}}{6}.$$

Kovariantmudeli abil uuriti erinevate kovariantide mõju kliirensile ja jaotusruumalale. Uuritavateks tunnustuseks olid ibuprofeeni, sünnieelse deksametasooni ja dopamiini kasutamine, lisaks ka CPAP²² seadme, sepsise, positiivsete verekuultuuride ning CPAP ventilatsiooni rakendamine. Oluliseks kovariandiks osutus kliirensi mudelis üksnes CPAP ventilatsioon. Mudelis (11) on F_{Vent} skaleeriv tegur, mida rakendatakse CPAP ventilatsiooni mõju arvesse võtmiseks ning V_{ent} on indikaator-tunnus, millel on väärtus 1 juhul, kui CPAP rakendati ning 0 juhul, kui seda ei tehtud. Tabelist 1 näeme, et CPAP suurendas kliirensit 3%.

Fikseeritud mõjudega mudel jaotusruumalale avaldub

$$V_d = F_{al} \times F_{Inot} \times Inot. \quad (14)$$

Jaotusruumala mudel (14) ei sõltu postmenstruaalsest vanusest.

Mudelis (14) on allomeetrilises komponendis (F_{al}) allomeetiline koefitsent küpsuse saavutanud jaotusruumala, mis tabeli 1 põhjal on $\hat{V}_{std} = 39.4$. Allomeetrilise eksponendina kasutati suurust 1, kuna jaotusruumala on füsioloogiline ruumala. Keha mõõduna kasutatakse konkreetse indiviidi kaalu suhet 70 kg kaaluva inimese kaalu. Võrduse (5) põhjal avaldub

²²CPAP - *Continuous positive airway pressure* ingl, positiivse rõhuga kunstlik ventilatsioon

allomeetriline komponent kujul

$$F_{al} = 39.4 \frac{Wt}{70},$$

kus jaotusruumala väärtused standardiseeritakse teiste uuringutega võrreldavateks 70 kg kaaluva indiviidi jaotusruumala väärtuste järgi.

Mudelis (14) tuvastati jaotusruumala jaoks hinnatud kovariantidest oluline mõju üksnes inotroopide kasutamisel. F_{Inot} on skaleeriv tegur, mida rakendatakse inotroopide kasutamise mõju arvesse võtmiseks ning $Inot$ on indikaatoritunnus, mille väärtus on 1 kui inotroope kasutati ning 0 mittekasutamisel. Inotroopide kasutamist seostati 19% kasvuga jaotusruumalas.

4.3 Sihtmärgi saavutamise tõenäosuse hindamine

Definitsiooni (1.7) põhjal seostatakse sihtmärgi saavutamist vankomütsiini jaoks parameetri $\frac{AUC}{MIC}$ väärtust 400 ületavate väärtuste osakaaluga kõigist Monte-Carlo simulatsioonidest. Kuna enneaegsete vastsündinute jaoks pole parameetri $\frac{AUC}{MIC}$ jaoks võrreldavaid tulemusi valideeritud, siis teostame simulatsioone ka võrdluses väärtusega 300. Kasutades mudelit (11) ning seost (4) genereeritakse iga standardiseeritud doosi korral 1000 kliirensi väärtust. Kliirensid genereerime nii CPAP rakendamisel kui ka vastupidisel juhul. Minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonidena (MIC) kasutatakse seoses (4) väärtuseid 1,2 ja 4. Viimasest suuremate kontsentratsioonide puhul on EUCAST²³ andmete põhjal indiviid vankomütsiini suhtes resistentne (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2013). Lisaks kasutatakse diskreetse jaotusena samade annustamisskeemide suhtes ka TÜ mikrobioloogia laboris leitud 187 MIC väärtust. Andmete histogramm on joonisel 2 (lk 21).

Mudelis (11) on kliirens sõltuv tunnustest kaal ja PMA. Kliirensid on genereeritud 8 vanusegrupile, millele vastavad ka eraldi kaalud. Samadele gruppidele on tulemused esitatud ka Andersoni mudeli korral. Grupid on kujutatud tabelis 3.

Vanus (PMA)	24	25	26	27	28	29	30	34
Kaal (kg)	0.5	0.6	0.8	0.9	1	1.15	1.3	2.4

Tabel 3. Simulatsioonides kasutatud vanused ja neile vastavad kaalud

²³EUCAST - The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

Simulatsioonides on välja jäetud PMA väärtus 40, kuna mudeli koostamisel oli patsientide maksimaalne postmenstruaalne vanus 34. Mudelis antud neerufunktsiooni hindamine läbi kreatiniini kliirensi prognoosimise näitaks 40. nädalal täiskasvanu neerufunktsiooni ületamist 30 % võrra, mis tooks ka samas suurusjärgus kliirensi kasvu. See tähendab tegelikkuses, et mudel on väljaspool vanusegruppe, millele see hinnati, ebatäpne. Kõigis simulatsioonides on manustamisintervall $\tau = 12$ tundi.

4.4 Kontsentratsioonide muutumine ajas

Kontsentratsioonide avaldumist ühe kambrialse mudeli ning esimest järku eliminatsiooni protsessi korral korduva intravenoosse manustamise korral on käsitletud Hedaya (2007) töös. Üldine seos avaldub kujul

$$C_p = \left[\frac{K_0(1 - \exp(-Kt'))}{K \cdot V_d} + C_{p_x} \exp(-Kt') \right] \exp(-K(t - t')), \quad (15)$$

$$K_0 = \frac{D}{t_1},$$

kus K_0 on intravenoosse infusiooni määr, D on doos, t_1 on infusiooni toimumise kestus, C_{p_x} on kontsentratsiooni tase manustamisperioodi alguses, t' on suurus, mis infusiooni toimumise ajal on võrdne ajaga, kuid lõppemisel jääb võrdseks infusiooni kestusega t_1 ; V_d on jaotusruumala, K on esimest järku protsessis eliminatsiooni kiirust kirjeldav konstant.

Infusioonide korduva manustamise korral jõutakse lõpuks tasakaaluseisundisse, kus doosi, manustamisintervalli ja infusioonikestuse samaks jäämisel püsivad ravimi tipp- ja alamkontsentratsioonid konstantsel tasemel. Avaldise(15) põhjal avalduvad kontsentratsioonid tasakaaluseisundis läbi tipp- ja alamkontsentratsioonide järgmiselt

$$C_{p_{max\ ss}} = \left[\frac{K_0(1 - \exp(-Kt'))}{Cl} + C_{p_{min\ ss}} \exp(-Kt') \right] \exp(-K(t - t')), \quad (16)$$

kus $C_{p_{min\ ss}}$ on alamkontsentratsioon ning $C_{p_{max\ ss}}$ on tasakaaluseisundi tippkontsentratsioon. Kuna $C_{p_{min\ ss}}$ on kontsentratsioon, mis enne järgmise infusiooni algust on eliminatsiooni protsessis alles jäänud tippkontsentratsioonist $C_{p_{max\ ss}}$, siis avaldub minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni vaheline seos kujul

$$C_{p_{min\ ss}} = C_{p_{max\ ss}} \exp(-K(\tau - t')),$$

kus τ on võrdne intervalli pikkusega manustamiste vahel.

Asendades saadu võrdusesse (16) saame

$$C_{p_{max\ ss}} = \frac{K_0(1 - \exp(-Kt'))}{KV_d(1 - \exp(-K\tau))}$$

Igale vanusegrupile on seosega (4) esitatud suhte $\frac{AUC}{MIC}$ jaoks magnituudide 300 ja 400 juures leitud vankomütsiini doos, mille korral saavutatakse sihtmärgi saavutamise tõenäosus 90%. Hindame leitud doosi jaoks, kusjuures CPAP ei rakendata, tasakaaluseisundis saavutatavad tipp- ja alamkontsentratsioonid ning võrdleme neid kirjanduses käsitletud terapeutiliste vahemikega.

5 Tulemused

5.1 Sihtmärgi saavutamise tõenäosused

Järgnevalt esitatud tulemused tabelis 3 kujutatud 8 kaalu- ja vanusegrupile kasutades meetodikat, mida on kirjeldatud töö osas (4.3). Iga grupi juures on välja toodud renaalse funktsiooni hinnang, kliirensi väärtus ning doosid 90% PTA saavutamiseks minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonide 1, 2, 4 ning meie kogutud andmetel põhinevale diskreetsele jaotusele. Hinnangud on antud täpsusega $0.5 \frac{mg}{kg}$.

		RF	Cl	Doos			
				MIC	MIC	MIC	MIC
				1	2	4	A
PMA=24	Kaal=0.5	0.855	0.0382	10.5	18.5	35	16
PMA=25	Kaal=0.6	0.856	0.041	11.5	20.5	36	17
PMA=26	Kaal=0.8	0.855	0.0424	12	21	38	17
PMA=27	Kaal=0.9	0.859	0.045	12.5	22.5	40.5	19
PMA=28	Kaal=1	1.057	0.0602	16.5	29	49.5	24.5
PMA=29	Kaal=1.15	1.057	0.0625	17.5	30.5	56.5	25.5
PMA=30	Kaal=1.3	1.056	0.0656	18	33	56.5	27.5
PMA=34	Kaal=2.4	1.132	0.0775	21	37.5	68.5	32

Tabel 4. CPAP rakendamisel hinnatud renaalne funktsioon (RF), kliirens (Cl) ($\frac{L}{h \cdot kg}$) ja 90% PTA saavutamiseks vajaminevad doosid ($\frac{mg}{kg}$) kui $\frac{AUC}{MIC} > 400$

Tabelist 4 näeme, et juhul kui $PMA \geq 27$, siis on skaleeritud neerufunktsioon ligikaudu 15.5% vähem suutlik kui täiskasvanutel. Kui PMA on 28-30 siis on see ligikaudu 5% tõhusam kui täiskasvanutel ning kui PMA on 34, mis on ka vaadeldud mudeli (11) koostamisel kasutatud indiviidide ülemine piir, on vanuse järgi skaleeritud RF tõhusus juba 13% suurem kui normaalne täiskasvanu neerufunktsiooni tõhusus. Kõigis vanusegruppides suurendab kliirensit CPAP ventilatsioon ligikaudu 3%. Näeme, et Cl on postmenstruaalse vanusega positiivselt korreleeritud. Vajalikud doosid 90% PTA saavutamiseks kasvavad nii MIC kui ka PMA

suurenedes. Kogutud andmete jaotuse jaoks leitud doos $\frac{mg}{kg}$ jääb alati juhtudele $MIC = 1$ ja $MIC = 2$ hinnatud suuruste vahele. Üle vaadeldava kümne vanusenädala kasvab hinnatud doos ligikaudu 2 korda.

		Doos					
		RF	CI	MIC	MIC	MIC	MIC
				1	2	4	A
PMA=24	Kaal=0.5	0.859	0.037	10.5	18.5	32.5	16
PMA=25	Kaal=0.6	0.855	0.04	11	19.5	36	17
PMA=26	Kaal=0.8	0.854	0.041	11.5	20.5	36.5	17.5
PMA=27	Kaal=0.9	0.86	0.044	12.5	22	38.5	19
PMA=28	Kaal=1	1.052	0.0577	15.5	28.5	51	23.5
PMA=29	Kaal=1.15	1.054	0.061	16.5	30	54.5	24
PMA=30	Kaal=1.3	1.06	0.063	17.5	31.5	56	26.5
PMA=34	Kaal=2.4	1.135	0.075	20.5	37	67.5	31

Tabel 5. CPAP mitte rakendamisel hinnatud renaalne funktsioon (RF), kliirens (CI) ($\frac{L}{h \cdot kg}$) ja 90% PTA saavutamiseks vajaminevad doosid ($\frac{mg}{kg}$) kui $\frac{AUC}{MIC} > 400$

Tabelist 5 näeme, et CPAP ventilatsiooni mitte rakendamine vähendab kliirensit kõigis vanusgruppides oodatult ligikaudu 3%. Väiksema kliirensi tõttu vähenevad hinnatud doosid. Näiteks, $PMA = 28$ juures on ventilatsiooni mitte rakendamine tinginud kõigi vaadeldud MIC väärtuste korral $0.5 - 1.5 \frac{mg}{kg}$ väiksema doosi. Sarnaselt CPAP rakendamisele tingib PMA kasv kümne nädala võrra kõigi MIC väärtuste puhul ligikaudu 2 korda suurema vajaliku doosi.

		RF	Cl	Doos			
				MIC	MIC	MIC	MIC
				1	2	4	A
PMA=24	Kaal=0.5	0.854	0.038	8	14.5	25.5	12
PMA=25	Kaal=0.6	0.855	0.041	8.5	15.5	27	13
PMA=26	Kaal=0.8	0.855	0.042	9	15.5	27	13.5
PMA=27	Kaal=0.9	0.858	0.045	9.5	16.5	30.5	14
PMA=28	Kaal=1	1.054	0.059	12	21.5	39	18.5
PMA=29	Kaal=1.15	1.058	0.062	12.5	24	41.5	19
PMA=30	Kaal=1.3	1.06	0.065	13.5	24	43.5	21
PMA=34	Kaal=2.4	1.14	0.077	16	29.5	51.5	24

Tabel 6. CPAP ventilatsiooni rakendamisel hinnatud renaalne funktsioon (RF), kliirens (Cl) ($\frac{L}{h \cdot kg}$) ja 90% PTA saavutamiseks vajaminevad doosid ($\frac{mg}{kg}$) kui $\frac{AUC}{MIC} > 300$

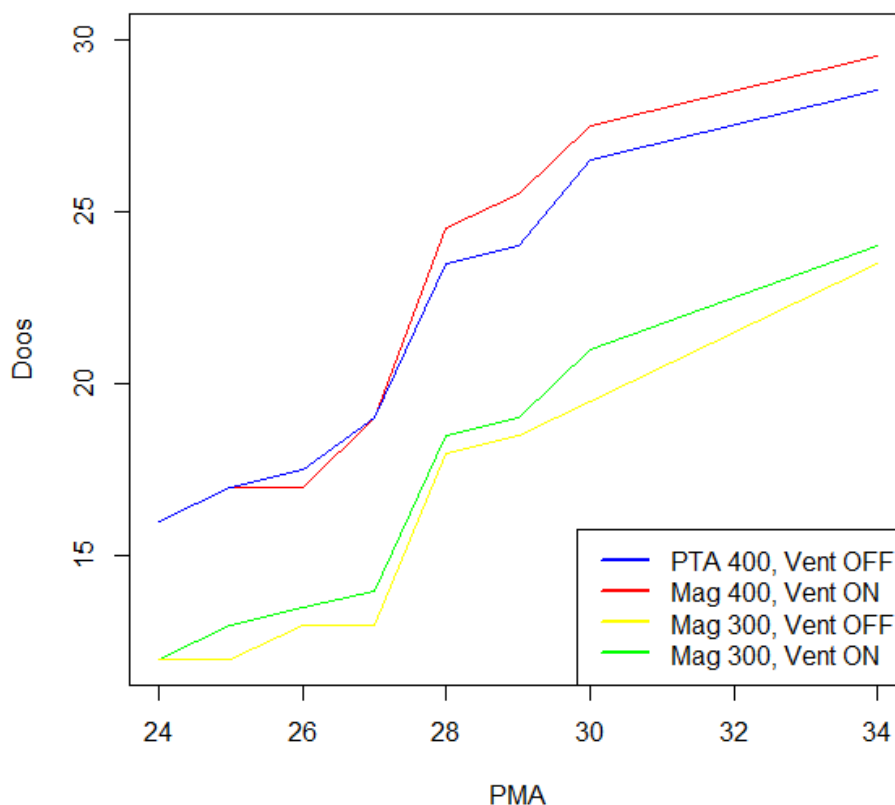
Tabelis 6 on PK/PD parameetri väärtustega võrreldavaks indeksiks 300. Oodatult esineb võrreldes tabelis 4 esitatutega, terapeutiliseks toimeks vajalike dooside vähenemine. Diskreetse MIC jaotuse korral väheneb doos 4-6.5 $\frac{mg}{kg}$, vastavalt PMA väärtuste 24 ja 30 juures. Suuremate MIC väärtuste juures näeme doosides väga suurt langust. Kui MIC on 4, on PMA 34 jaoks hinnatud doos 17 $\frac{mg}{kg}$. Madalam võrdluslävi tingib ligikaudu 25% languse 90% PTA saavutamiseks vajaliku doosi jaoks.

		RF	Cl	Doos			
				MIC	MIC	MIC	MIC
				1	2	4	A
PMA=24	Kaal=0.5	0.854	0.037	7.5	13.5	24.5	12
PMA=25	Kaal=0.6	0.857	0.039	8	14.5	26.5	12
PMA=26	Kaal=0.8	0.858	0.041	8.5	15	27.5	13
PMA=27	Kaal=0.9	0.862	0.043	9.5	16	31	13
PMA=28	Kaal=1	1.055	0.057	12	22.5	38	18
PMA=29	Kaal=1.15	1.056	0.06	13	22.5	40	18.5
PMA=30	Kaal=1.3	1.06	0.062	13	23.5	42.5	19.5
PMA=34	Kaal=2.4	1.13	0.075	15.5	28	50.5	23.5

Tabel 7. CPAP ventilatsiooni mitte rakendamisel hinnatud renaalne funktsioon (RF), kliirens (Cl) ($\frac{L}{h \cdot kg}$) ja 90% PTA saavutamiseks vajaminevad doosid ($\frac{mg}{kg}$) kui $\frac{AUC}{MIC} > 300$

Tabelis 7 esitatavad tulemused järgivad oodatavaid seaduspärasusi. Võrdlusaluse magnituudi langus ning CPAP ventilatsiooni mitte rakendamine põhjustavad väiksemad doosid kui rakendamise korral (vt tabel 6).

Kõigi vaadeldud tulemuste juures on näha renaalse funktsiooni väärtuste koondumist kolme gruppi. See muster järgib tabelis 2 antud kreatiniini seerumi vanusejaotuste rühmasid. Seega näeme gruppide üleminekul järsemaid muutusi kui võiks tegelikkuses oodata. Väiksema rasedusega enneaegsetel vastsündinutel on seega neerufunktsiooni efektiivsus väiksem. PMA kasvades neerufunktsioon küpseb ning kõigi vanusegruppide puhul näeme ka vanusega positiivselt korreleeritud seost kaalu järgi standardiseeritud kliirensiga.



Joonis 3. Kogutud MIC andmete 90% PTA doos erinevatel tingimustel

Joonis 3 illustreerib kogutud andmetele hinnatud dooside muutumist üle vaadeldavate postmenstruaalsete vanuste vastavalt tabelites 4, 5, 6 ja 7 esitatud tulemustele.

Andersoni mudeli korral oli prima mudeli leidmisel kasutatud nelja erinevat kliirensi küpsusfunktsiooni ning avaldatud kaks mudelit: sigmoidse muutuja funktsiooniga, mida ka selles töös teostatud simulatsioonides kasutati ning lineaarse seosega küpsusfunktsiooni

modeli. Ennustatavad tulemused on artiklis väljastatud üksnes lineaarse mudeli põhjal avaldatud tulemustele, kuid mudelite suhteliselt väikse erinevuse tõttu võinuks oodata kaalu järgi standardiseeritud kliirensites väiksemaid erinevusi. Tabelist 8 näeme, et märgatavad erinevused kerkivad esile just kõige nooremates ja vanemates vanusegruppides.

PMA	Kaal	$Cl_{Anderson}(\frac{L}{h \cdot kg})$	$Cl(\frac{L}{h \cdot kg})$
24	0.5	0.044	0.037
25	0.6	0.047	0.04
26	0.8	0.045	0.041
27	0.9	0.052	0.044
28	1	0.056	0.0577
29	1.15	0.058	0.061
30	1.3	0.061	0.063
34	2.4	0.067	0.075

Tabel 8. Simulatsioonidel saadud ning Anderson *et al.* (2006) artiklis prognoositud kliirensid vaadeldud vanusegruppides

Tabelis 8 on $Cl_{Anderson}$ Andersoni tehtud prognoosid kliirensile lineaarse küpsusfunktsiooni kasutamise korral. Tähis Cl on simulatsioonidel küpsusfunktsioonina Hilli võrdust kasutamisel saadud prognoosid ning CPAP ventilatsiooni ei rakendatud. (vt tabel 7).

Erinevus paistab järgivat tabelis 7 näidatud neerufunktsiooni muutust, mis on sõltuv tabelis 2 enneaegsetele vastsündinutele hinnatud seerumis oleva kreatiniini CP_{cr} jaotustest. Enneaegsete vastsündinute neerufunktsiooni on väga vähe uuritud, kuid ka teistes uuringutes on näidatud sünnijärgset CP_{cr} kasvu esimestel elupäevadel, kuna vastsündinu CP_{cr} peegeldab ema CP_{cr} . Esialgsele kasvule järgneb alates esimesest elunädalast CP_{cr} langus. Cuzzolin *et al.* (2006) ning ka teistes samalaadsetes uuringutes on patsientide vähesuse tõttu vastsündinud jagatud vanuse järgi rühmadesse. Saadaolevate andmete kasutamisel näeme aga neerufunktsioonis hinnangute hüppelisust. Ometi on mudelis (11) neerufunktsioon oluline ja selle sõltuvust tunnusest CP_{cr} tuleb parema kirjeldavuse tõttu kindlasti arvesse võtta.

5.2 Kontsentratsiooni muutumine ajas

Järgnevalt uurime ravimi kontsentratsioonide muutumist tasakaaluseisundini jõudmiseni ning uurime selles seisundis saavutatavaid tipp- ja alamkontsentratsioone. Metoodikat on kirjeldatud töö osas (4.4). Kasutatavad doosid kontsentratsiooniprofiili hindamisel on TÜ mikrobioloogia instituudis kogutud MIC andmete põhjal hinnatud 90% PTA saavutamiseks vajalikud doosid. Kuna jooniselt 3 (vt lk 31) näeme, et CPAP ventilatsiooni rakendamisel saadavad doosid on üsna lähedased selle rakendamata jätmisel saadavatele, võrdleme leitavaid doose üksnes PK/PD indeksite 300 ja 400 põhjal hinnatud doosidega, juhtudel kui CPAP ventilatsiooni ei rakendatud. Kasutatavad doosid on tabelites 5 ja 7 veerus A.

	$C_{p_{max\ ss}}$			$C_{p_{min\ ss}}$	
	$\frac{AUC}{MIC} > 300$	$\frac{AUC}{MIC} > 400$		$\frac{AUC}{MIC} > 300$	$\frac{AUC}{MIC} > 400$
PMA=24	37.77	50.24	PMA=24	18.32	24.31
PMA=25	35.94	50.92	PMA=25	16.5	23.39
PMA=26	35.17	51.37	PMA=26	15.74	23.03
PMA=27	36.42	53.32	PMA=27	15.39	22.57
PMA=28	42.91	56.09	PMA=28	13.89	18.21
PMA=29	42.94	55.73	PMA=29	13.15	17.08
PMA=30	44.08	59.84	PMA=30	12.71	17.21
PMA=34	49.06	61.59	PMA=34	11.41	14.33

Tabel 9. Maksimaalsed ja minimaalsed kontsentratsioonid tasakaaluseisundis juhtudel kui $\frac{AUC}{MIC}$ kriitilised piirid on 300 ja 400

Tabelist 9 näeme, et juhul kui PK/PD indeks on 300, jääb tippkontsentratsioon vahemikku $35 - 50 \frac{mg}{L}$. Oodatavad maksimaalsed kontsentratsioonid jäävad juhtudel kui $PMA \leq 27$ alla $40 \frac{mg}{L}$ ning vanemates gruppides kõrgemale. Indeksi väärtuse 400 korral on kõik tippkontsentratsioonid suuremad kui $50 \frac{mg}{L}$. Tippkontsentratsioonide ulatuse vahemik on ligikaudu sama, mis indeksi 300 korral. Kõikide gruppide puhul on madalama indeksi korral märgata ligikaudu $15 \frac{mg}{L}$ väiksemaid tippkontsentratsioone kui kõrgemate puhul.

Tasakaaluseisundi alamkontsentratsioonidest näeme, et kõrgema indeksi korral on alamkontsentratsioonid kõrgemad kui madalamal indeksil. Mõlema indeksi puhul on vanemate gruppide korral alamkontsentratsioonid madalamad kui noorematel. Lisaks paistavad vanemates gruppides tipp- ja alamkontsentratsioonide vahelised erinevused võrreldes

noorematega vähenevat. Juhul kui PMA on 25 on vahe ligikaudu 7, kuid kui PMA on 34, on vahe umbes 3. Väiksema indeksi korral on kõik kontsentratsioonid väiksemad kui 20, kuid kõrgemad kui $10 \frac{mg}{L}$. Suurema indeksi puhul jäävad kontsentratsioonid vahemikku 14-25 $\frac{mg}{L}$. Märkatav on, et suuremates vanusegruppides alam- ja tippkontsentratsioonide vahelised erinevused suurenevad.

6 Järeldused ja kokkuvõte

Kokkuleppeline PK/PD parameetri $\frac{AUC}{MIC}$ indeks vankomütsiini PTA hindamiseks on 400. Paraku on seda väärtust seostatud heade ravitulemustega üksnes patsientidel, kes on nakatunud *MRSA* bakteri poolt põhjustatud kopsupõletikku (Moise-Broder *et al.*, 2004). Lisaks sellele, et mitmetes teistes uuringutes pole sama tulemust suudetud näidata on tulemus ka lastel ning vastsündinutel valideerimata.

Teostatud uuringute vähesuse tõttu kasutatakse vastsündinutel samu terapeutilisi vahemikke, mis täiskasvanutel. Tippkontsentratsioonide ülempiirina 20-40 $\frac{mg}{L}$ ning alamkontsentratsioonide piirina 5-10 $\frac{mg}{L}$. Kuna toksilisuse ja vankomütsiini suhtes resistentsuse esinemine pole väga selgelt määratud, siis kasutatakse tihti liiga kõrgete dooside vältimise eesmärgil teisi ravimeid. Leidsime, et mida suuremad on postmenstruaalne vanus ja kaal, seda suuremaks muutuvad ka 90% PTA saavutamiseks vajaminevad doosid. Lisaks põhjustavad suuremad minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid kõrgemaid doose. TÜ mikrobioloogia instituudi poolt kogutud andmete puhul jäid doosid analoogsete vanusegruppide korral fikseeritud MIC väärtuste 1 ja 2 puhul saadud tulemuste vahele, mis viitab populatsiooni sobivusele vankomütsiiniga ravimisel.

Töös 90% PTA saavutamisega seostatavad dooside kasutamise korral saavutatavad tipp- ja alamkontsentratsioonid on esitatud tabelis 9. PK/PD indeksi 400 korral on nii tipp- kui ka alamkontsentratsioonid väga kõrged, ületades kasutatavaid tippkontsentratsioone. Ka alamkontsentratsioonid võiksid madalamad olla. Indeksi 300 korral on alamkontsentratsioonid aga toksilisuse ja resistentsuse kujunemise suhtes ohututes piirides. Vanemates gruppides ületavad tippkontsentratsioonid siiski soovitatavat terapeutilist ülempiiri. Tuleb tähele panna, et ainuüksi kontsentratsioonide suurem sobivus ei tähenda, et indeks 300 on enneaegsetele vastsündinutele PTA hindamiseks sobiv. Pigem annab see suuna edasistele uuringutele enneaegsetele vastsündinutele sobiva $\frac{AUC}{MIC}$ ravi sihtmärgi tõenäosust hindava indeksi otsimisel.

Probability of target attainment in preterm neonates with intermittent vancomycin dosing

Bachelor's thesis

Tõnis Tasa

Summary

This Bachelor's thesis applies Monte-Carlo simulations to estimate the 90% probability of target attainment (PTA) for vancomycin in preterm neonates. Vancomycin is a glycopeptide antibiotic for which surpassing $\frac{AUC}{MIC}$ value of 400 has been associated with increased success of therapy for adults. 187 samples of minimum inhibitory concentrations (MIC) were gathered by the Institute of Microbiology of University of Tartu.

The PTA was estimated in two cases. Firstly, against the collected MIC data considered as a discrete distribution. Secondly, against fixed commonly used susceptibility values. Since neonates' pharmacokinetic parameters are different from the adults', the values of primary pharmacokinetic parameters were generated using a model published by Anderson *et al.* (2006). This nonlinear mixed effects model linked postmenstrual age (PMA) and weight with clearance and weight with volume of distribution. A 1000-subject Monte-Carlo simulation was carried out in 8 groups of neonates of varying postmenstrual age and weight estimating the PTA for each weight-standardised dose. Since $\frac{AUC}{MIC}$ value of 400 is not validated for neonates, 90% PTA attainment was also found when using 300 as $\frac{AUC}{MIC}$ critical value. Estimated doses were then used in determining the maximum and minimum concentrations at steady state.

It is shown that doses required to achieve the 90% PTA attainment applying the target value of 400 resulted in very high vancomycin concentrations. Whereas the $\frac{AUC}{MIC}$ value of 300 correspond much better but not fully with the suggested therapeutic ranges.

Kasutatud kirjandus

American Academy of Pediatrics. 2004. Age Terminology During the Perinatal Period, *Pediatrics* 114(5): 1362-1364, doi: 10.1542/peds.2004-1915

Anderson, B. J., Allegaert, K., van Den Anker, J. N., Cossey, V. ja Holford, N. H. G. 2006. Vancomycin pharmacokinetics in preterm neonates and the prediction of adult clearance, *British Journal of Clinical Pharmacology* 63(1): 75-84, doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02725.x

Anderson, B. J. ja Holford, N. H. G. 2009. Mechanistic Basis of Using Body Size and Maturation to Predict Clearance in Humans, *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 24(1): 25-36, <http://dx.doi.org/10.2133/dmpk.24.25>

Asin, E., Isla, A., Canut, A. ja Gascon, A. R. 2012. Comparison of antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints with EUCAST and CLSI clinical breakpoints for Gram-positive bacteria, *International Journal of Antimicrobial Agents* 40(4): 313–322, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.06.005>

Cuzzolin, L., Fanos, V., Pinna, B., di Marzio, M., Perin, M., Tramontozzi, P., Tonetto, P. ja Cataldi, L. 2006. Postnatal renal function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions, *Pediatric Nephrology* 21(7): 931-938, doi:10.1007/s00467-006-0118-2

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2013. *Antimicrobial wild type distributions of microorganisms*, <http://mic.eucast.org/Eucast2/>, 19.04.2013.

Hedaya, M. A. 2007. *Basic Pharmacokinetics*, Boca Raton: CRC Press.

de Hoog, M., Moutonz, J. W. ja van den Anker, J. N. 2004. Vancomycin: pharmacokinetics and administration regimens in neonates, *International Journal of Antimicrobial Agents* 19(4): 333–339, doi: 10.2165/00003088-200443070-00001

Jambhekar, S. S. ja Breen, P. J. 2009. *Basic Pharmacokinetics*, London: Pharmaceutical Press.

James, A., Koren, G., Milliken, J., Soldin, S. ja Prober, C. 1987. Vancomycin Pharmacokinetics

and Dose Recommendations for Preterm Infants, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 31(1): 52-54, <http://aac.asm.org/content/31/1/52>

Lehr, T., Staab, A. ja Schäfer, H. G. 2008. Biosimulation in clinical drug development. Raamatus: Bertau, M., Mosekilde, E., Westerhoff, H. W., ed. 2008, *Biosimulation in drug development*, Weinheim: John Wiley & Sons, ptk 17

Moise-Broder, P. A., Forrest A., Birmingham M. C. ja Schentag J. J. 2004. Pharmacodynamics of Vancomycin and Other Antimicrobials in Patients with Staphylococcus aureus Lower Respiratory Tract Infections, *Clinical Pharmacokinetics* 43(13):925-942, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15509186>

Mouton, J. W., Dudley, M.N., Cars, O., Derendorf, H. ja Drusano, G.L. 2005. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 55 (5): 601-607, doi: 10.1093/jac/dki079

Nielsen, E. I., Cars, O. ja Friberg, L. E. 2011. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Indices of Antibiotics Predicted by a Semimechanistic PKPD Model: a Step toward Model-Based Dose Optimization, *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 55(10): 4619–4630, doi:10.1128/AAC.00182-11

R Core Team. 2013. *R: A language and environment for statistical computing*, R Foundation for Statistical Computing, Viin, Austria. ISBN 3-900051-07-0, <http://www.R-project.org/>

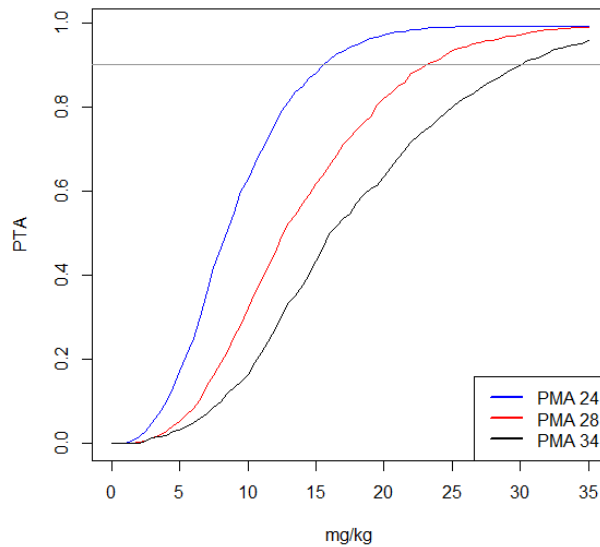
Rybak, M. J., Lomaestro, B. M., Rotschafer, J. C., Moellering Jr., R.C., Craig, W. A., Billeter, M., Dalovisio, J. R. ja Levine, D. P. 2009. Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists, *Clinical Infectious diseases* 49(3): 325-327, doi: 10.1086/600877

Vandecasteele, S. J., De Vriese, A. S. ja Tacconelli E. 2012. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of vancomycin in clinical practice: evidence and uncertainties, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 68 (4): 743-748, doi: 10.1093/jac/dks495

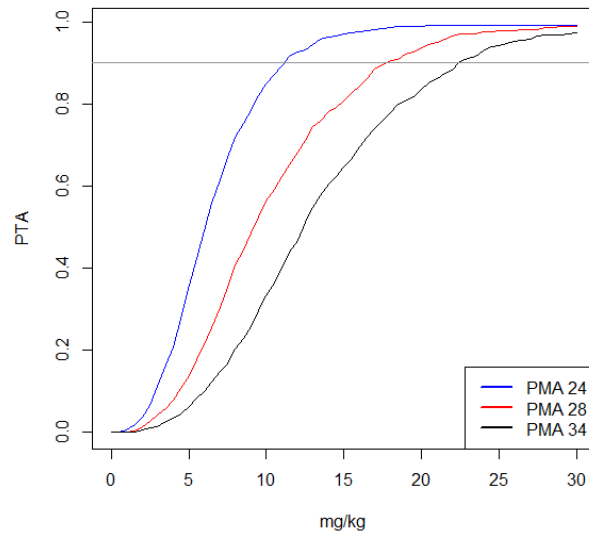
Lisa 1. Lühendid

ADME	Imendumine, jaotumine, metabolism ja eliminatsioon
AUC	Kõveraalne pindala
$\frac{AUC}{MIC}$	Kontsentratsioonide aluse kõvera pindala suhe minimaalselt inhibeeriva kontsentratsiooniga
Cl	Kliirens
C_p	Kontsentratsioon
CPAP	Positiivse rõhuga kunstlik ventilatsioon
$C_{p_{cr}}$	Kreatiniin seerumis
CPR	Kreatiniini produktsiooni määr
C_r	Kreatiniin
EUCAST	Antimikrobiaalse Tundlikkuse Testimise Euroopa Komitee
GFR	Glomerulaarfiltratsiooni määr
IV	Intravenoosne
MIC	Minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon
MRSA	Metitsilliinile resistentne <i>Staphylococcus aureus</i>
NLME	Mittelineaarne segamudel
PCA	Viljastumisjärgne iga
PD	Farmakodünaamika
PK	Farmakokineetika
PK/PD	Farmakokineetiline-farmakodünaamiline
PMA	Postmenstruaalne vanus
PNA	Sünnijärgne vanus
PTA	Sihtmärgi saavutamise tõenäosus
RF	Neerufunktsioon
V_d	Jaotusruumala

Lisa 2. Sihtmärgi hindamise tõenäosuse graafikud

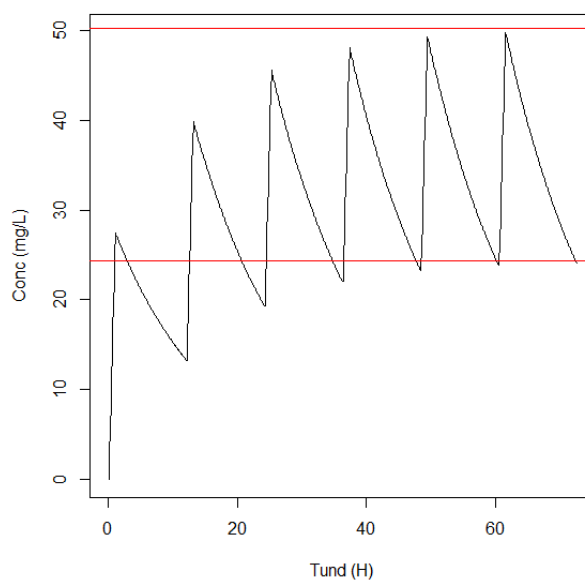


Joonis 4. PTA hindamine üle erinevate dooside ($\frac{mg}{kg}$) manustatuna iga 12 tunni järel kogutud MIC andmete korral kui $\frac{AUC}{MIC} > 400$. Postmenstruaalsed vanused on 24, 28 ja 34 ning CPAP ventilatsiooni ei rakendata

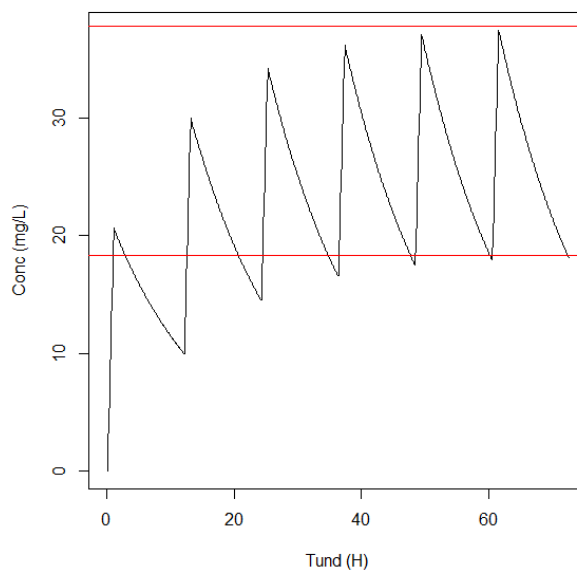


Joonis 5. PTA hindamine üle erinevate dooside ($\frac{mg}{kg}$) manustatuna iga 12 tunni järel kogutud MIC andmete korral kui $\frac{AUC}{MIC} > 300$. Postmenstruaalsed vanused on 24, 28 ja 34 ning CPAP ventilatsiooni ei rakendata

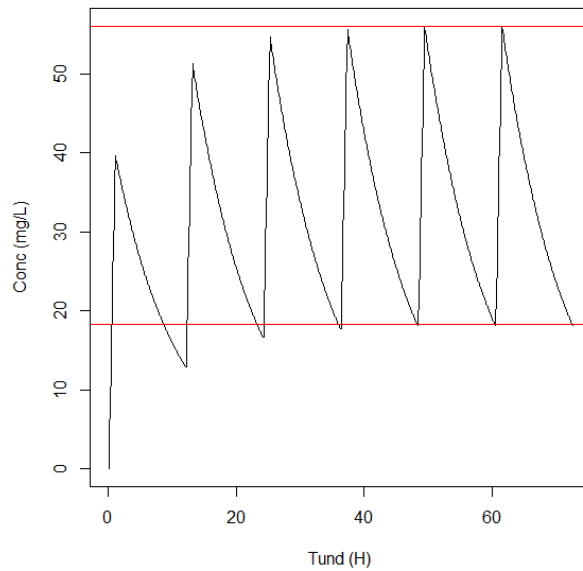
Lisa 3. Kontsentratsioonide muutumiste graafikud



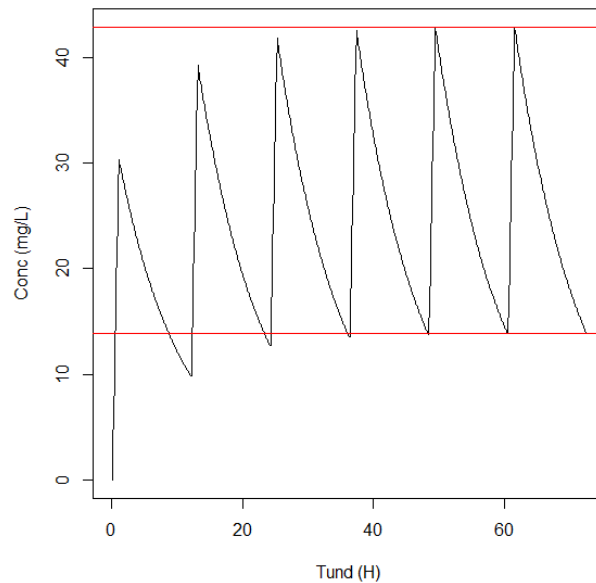
Joonis 6. Kontsentratsioonide ($\frac{mg}{L}$) muutumine kui $\frac{AUC}{MIC} > 400$ ning PMA on 24, kaal on 0.5 kg ning kasutatav doos on vastav selle vanusegrupi 90% PTA doosile tabelist 5



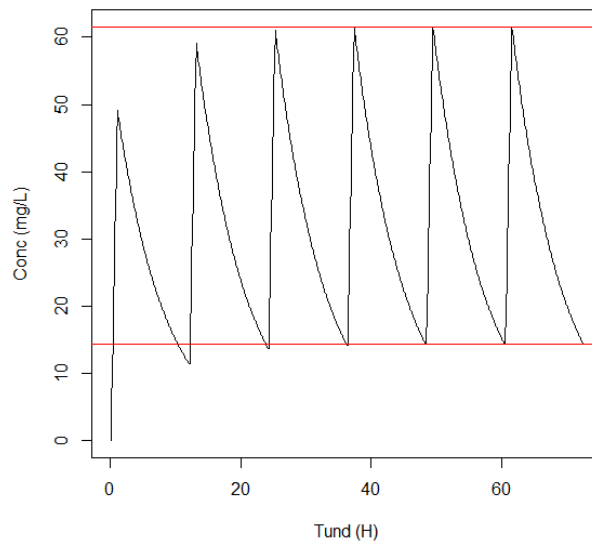
Joonis 7. Kontsentratsioonide ($\frac{mg}{L}$) muutumine kui $\frac{AUC}{MIC} > 300$ ning PMA on 24, kaal on 0.5 kg ning kasutatav doos on vastav selle vanusegrupi 90% PTA doosile tabelist 7



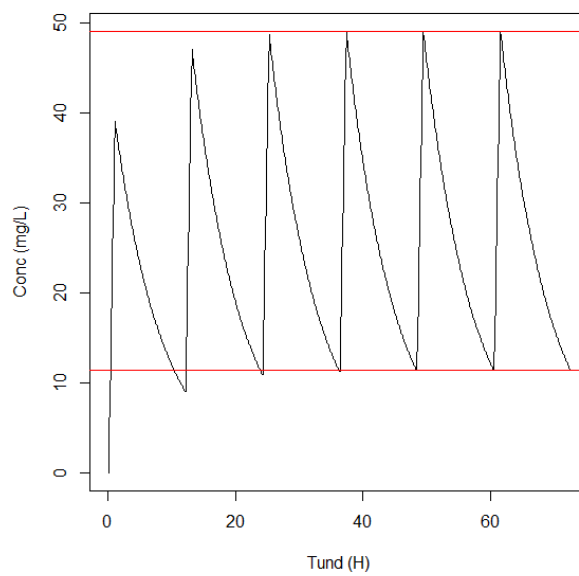
Joonis 8. Kontsentratsioonide ($\frac{mg}{L}$) muutumine kui $\frac{AUC}{MIC} > 400$ ning PMA on 28, kaal on 1 kg ning kasutatav doos on vastav selle vanusegrupi 90% PTA doosile tabelist 5



Joonis 9. Kontsentratsioonide ($\frac{mg}{L}$) muutumine kui $\frac{AUC}{MIC} > 300$ ning PMA on 28, kaal on 1 kg ning kasutatav doos on vastav selle vanusegrupi 90% PTA doosile tabelist 7



Joonis 10. Kontsentratsioonide ($\frac{mg}{L}$) muutumine kui $\frac{AUC}{MIC} > 400$ ning PMA on 34, kaal on 2.4 ning kasutatav doos on vastav selle vanusegrupi 90% PTA doosile tabelist 5



Joonis 11. Kontsentratsioonide ($\frac{mg}{L}$) muutumine kui $\frac{AUC}{MIC} > 300$ ning PMA on 34, kaal on 2.4 kg ning kasutatav doos on vastav selle vanusegrupi 90% PTA doosile tabelist 7

Lisa 4. Kasutatud R kood

```
require(MASS)
#Neerufunktsiooni funktsioon, PMA-Postmenstruaalne vanus,
#Kvan - vanust skaleeriv konstant.
RF<-function(PMA,Kvan){
  if (PMA<=27){
    mean<-105.2 ;sd<-36.2
  } else if (PMA %in% seq(28,30)){
    mean<-85.7
    sd<-30.1
  } else if (PMA %in% seq(31,34)){
    mean<-80.1; sd<-29.2
  } else {
    mean<-68.9; sd<-27.4
  }
  #Normaaljaotusest log-normal jaotuse parameetrite teisendamine.
  mm<-log((mean**2)/(sqrt((sd*sd)+mean**2)))
  vv<-sqrt(log((sd*sd)/(mean**2)+1))
  suurused<-rlnorm(10000,mm,vv)
  CPR<-516*(exp(Kvan*((PMA-40)/(12))))
  Clcr<-CPR/suurused; RF<-median(Clcr/6)
  print(RF)
  return(RF)
}
#Kliirensi simuleerimine
#n - simulatsioonide arv, m - simulatsioonide arv igal indiviidil,
#Clstd - standardne täiskasvanu kliirens, Hill- Hilli koefitsent,
#EMATCL - nädalate arv, mil saavutatakse pool kliirensi
täisfunktsionaalsest väärtusest,
#Fvent - positiivset kunstlikku rõhku määrav tegur (=1,03 kui rakendati)
Kliirens<-function(PMA,kaal,n=1000,m=1,Clstd=3.83,Hill=3.68,
EMATCL=33.3,Fvent=1,Kvan=0.00823){
  RF<-RF(PMA,Kvan)
  Cl=Clstd*((kaal/70)**0.75)*((PMA**Hill)/(PMA**Hill+EMATCL**Hill))*RF*Fvent
  var<-rnorm(n,0,0.208)
  inimesed<-Cl*exp(var)
  keskmised<-rep(NA,m*length(inimesed))
  for ( j in 1:length(inimesed)){
    var<-rnorm(m,0,0.11)
    keskmised[((j*m)-(m-1)):(j*m)]<-inimesed[j]*exp(var)
  }
}
```

```

return(keskmised)
}

#Funktsioon, mis hindab PTA üle etteantud dooside vahemiku.
#MIC - minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon, mgkg - dooside vektor,
#jaotus - MIC jaotus, mag - PK/PD parameetriga võrreldav
indeksi väärtus (300 või 400),
kokkuv<-function(MIC,PMA,kaal,sagedus,mgkg,n=1000,
jaotus=sample(MIC,n,replace=T),mag=400,m=1,CLstd=3.83,
Hill=3.68,EMATCL=33.3,Fvent=1.03,Kvan=0.00823){
summaPTA<-rep(NA,length(mgkg))
keskmised<-Kliirens(PMA,kaal,n,m,CLstd,Hill,EMATCL,Fvent,Kvan)
for(i in 1:length(mgkg)){
tyhi<-rep(NA,m*length(jaotus))
tyhi<-(24*(mgkg[i]))/((rep(jaotus,each=m))*sagedus*(keskmised/kaal))
summaPTA[i]<-length(tyhi[tyhi>mag])/length(tyhi)
}
return(list(keskmised/kaal,summaPTA))
}
kogum<-kokkuv(MIC=MIC,PMA=24,kaal=0.5,
sagedus=12,mgkg=seq(10,25,0.5),n=1000)

#Joonistab PTA hindamise graafikud.
graafik<-function(kogum,mgkg,MIC,PTA=0.9){
indeks<-which(kogum[[2]]>PTA)[1]
kliirens<-round(median(kogum[[1]]),4)
plot(mgkg,kogum[[2]],type='l',col='blue',
main=paste('PTA mg/kg doseerimise kohta kui
kliirens on',kliirens,'L/(h*kg)'),
xlab='mg/kg',ylab='PTA')
abline(h=PTA,col='grey60')
print(paste(100*PTA,'% PTA doos on',mgkg[indeks],
mg/kg kui kliirens on',kliirens,'L/(h*kg)'))
return(mgkg[indeks])
}
#Funktsioon, mis võtab eelnevad funktsioonid ühte kohta kokku.
main<-function(MIC=MIC,PMA=24,kaal=0.5,sagedus=12,n=1000,
jaotus=sample(MIC,n,replace=T),
m=1,mgkg=seq(15,20,0.1),PTA=0.9,mag=400,CLstd=3.83,Hill=3.68,
EMATCL=33.3,Fvent=1,Kvan=0.00823){
kogumVent<-kokkuv(MIC,PMA,kaal,sagedus,mgkg,n,jaotus,mag,m,CLstd,Hill,
EMATCL,Fvent,Kvan)

```

```

tulem<-graafik(kogum=kogumVent,mgkg,MIC,PTA)
return(list(tulem,round(median(kogumVent[[1]]),4)))
}

#Meie kogutud MIC andmete vektori moodustamine
MIC<-c(rep(0.19,2),rep(0.25,2),rep(0.38,3),
rep(0.5,17),rep(0.75,29),rep(1,57),
rep(1.5,50),rep(2,25),rep(3,1),rep(256,1))
#Tulpdiagramm kogutud vaatlustest
barplot(table(MIC),xlab='MIC',ylab='Sagedus',col='red')

#Funktsiooni main kasutamise näide
main(MIC=MIC,24,0.5,12,mgkg=seq(0,30,0.5),n=1000,m=1,mag=300,PTA=0.9,
Fvent=1)
#PTA hindamise graafikule joonte lisamiseks tuleb
#Funktsioonis graafik tuleb "plot" käsk
#asendada käsuga "lines" ja vastavalt muuta ka värve.
graafik<-function(kogum,mgkg,MIC,PTA=0.9){
indeks<-which(kogum[[2]]>PTA)[1]
kliirens<-round(median(kogum[[1]]),4)
##Muutused teha alloleval real
lines(mgkg,kogum[[2]],type='l',col='red',
main=paste('PTA mg/kg doseerimise kohta kui
kliirens on',kliirens,'L/(h*kg)'),
xlab='mg/kg',ylab='PTA')
abline(h=PTA,col='grey60')
print(paste(100*PTA,'% PTA doos on',mgkg[indeks],
mg/kg kui kliirens on',kliirens,'L/(h*kg)'))
return(mgkg[indeks])
}

main(MIC=MIC,28,1,12,mgkg=seq(0,30,0.5),n=1000,m=1,mag=300,PTA=0.9,
Fvent=1)

graafik<-function(kogum,mgkg,MIC,PTA=0.9){
indeks<-which(kogum[[2]]>PTA)[1]
kliirens<-round(median(kogum[[1]]),4)

lines(mgkg,kogum[[2]],type='l',col='black',
main=paste('PTA mg/kg doseerimise kohta kui
kliirens on',kliirens,'L/(h*kg)'),
xlab='mg/kg',ylab='PTA')

```

```

abline(h=PTA, col='grey60')
print(paste(100*PTA, '% PTA doos on', mgkg[indeks], '
  mg/kg kui kliirens on', kliirens, 'L/(h*kg)'))
return(mgkg[indeks])
}
main(MIC=MIC, 34, 2.4, 12, mgkg=seq(0, 30, 0.5), n=1000, m=1, mag=300, PTA=0.9,
Fvent=1)
legend('bottomright',
c("PMA 24", "PMA 28", "PMA 34"), col=c("blue", "red", "black"),
lwd=c(2.5, 2.5, 2.5), border='white')
#Juhul kui AUC/MIC võrdlusalune indeks on 400
#tuleb parameeter "mag" võtta võrdseks suurusega 400.

#Kliirensi ja jaotusruumala vaheline sõltuvusstruktuur.
sõltuvad<-function() {
i<-1
cor<-matrix(c(1, 0.896, 0.896, 1), nrow=2)
c<-diag(c(0.208, 0.195))
cov<-c%*%cor%*%c
vektor=NULL
while(i<=10000) {

vek<-eigen(cov)$vectors
val<-eigen(cov)$values
mat<-vek%*%diag(sqrt(val))%*%solve(vek)
juh<-rnorm(2)
vektor<-c(vektor, mat%*%juh)
i<-i+1
}
vektor1=matrix(vektor, nrow=2)
vektor1=t(vektor1)
return(vektor1)
}
vektor<-sõltuvad()
#Etteantava doosi korral kontsentratsioonigraafikute visualiseerimine
#ja tipp- ning alamkontsentratsioonide hindamine.
#vektor - sõltuvusstruktuur,
#Finot - Inotroopide kasutamine (Kasutamisel =1,19)
#ITime - infusiooni toimumise aeg,
#ajavahe - kontsentratsioonide hindamise ajavahemik,
Conctime<-function(PMA=24, kaal=0.5, sagedus=12, vektor=vektor, Doos=20,
m=1, Vstd=39.4, CLstd=3.83, Hill=3.68, EMATCL=33.3, Fvent=1, Finot=1, ITime=1,

```

```

ajavahe=0.1,Kvan=0.00823){

V=Vstd*(kaal/70)*Finot
RF<-RF(PMA,Kvan)

Cl=CLstd*((kaal/70)**0.75)*((PMA**Hill)/
(PMA**Hill+EMATCL**Hill))*RF*Fvent
varCl<-vektor[,1]
varV<-vektor[,2]
inimesed<-Cl*exp(varCl)
V_inimesed<-V*exp(varV)

keskmised<-rep(NA,m*length(inimesed))
keskmisedV<-rep(V_inimesed,each=m)

for ( j in 1:length(inimesed)) {
var<-rnorm(m,0,0.11)
keskmised[((j*m)-(m-1)):(j*m)]<-inimesed[j]*exp(var)
}
K_el<-keskmised/keskmisedV
Clk<-keskmised/kaal
Vk<-keskmisedV/kaal
V<-median(Vk)
Konst=(Doos/ITime)/(K_el*V)
Konst_med<-median(Konst)
K_el_med<-median(K_el)
lst_CP<-0

tprimm<-seq(0,sagedus,ajavahe)
t<-seq(0,sagedus,ajavahe)
tprimm[t>=ITime]=ITime
i<-1
Conc<-c(rep(0,1),rep(NA,6*length(t)-1))
while (i<=6){
lst_CP<-Conc[!is.na(Conc)]
Conc[(i*length(t)-(length(t)-1)):(length(t)*i)]<-
(Konst_med*(1-exp(-K_el_med*tprimm)))+
lst_CP[length(lst_CP)]*exp(-K_el_med*tprimm))*exp(-K_el_med*(t-tprimm))
i<-i+1
}

CPmax<-(Konst_med*(1-exp(-K_el_med*ITime)))/(1-exp(-K_el_med*sagedus))

```



```

CPmin<-CPmax*exp(-K_el_med*(sagedus-ITime))

plot((1:length(Conc))*ajavahe,Conc
,type='l',xlab='Tund (H)',ylab='Conc (mg/L)',
main=paste('Kontsentratsiooni muutumine ajas,
CPmax on ',round(CPmax,3),
', CPmin on ', round(CPmin,3)))
abline(h=CPmax,col='red')
abline(h=CPmin,col='red')
return(c(CPmax,CPmin))
}
AUC2<-Conctime(24,0.5,12,vektor,Doos=12,m=1,ITime=1)
#Simulatsioonidel saadud tulemuste
#visualiseerimine
#Saadud tulemuste visualiseerimine
V400<-c(16,17,17,19,24.5,25.5,27.5,29.5)
V300<-c(12,13,13.5,14,18.5,19,21,24)
VF300<-c(12,12,13,13,18,18.5,19.5,23.5)
VF400<-c(16,17,17.5,19,23.5,24,26.5,28.5)
PMA<-c(24,25,26,27,28,29,30,34)
plot(PMA,V400,col='red',type='l',ylim=c(12,30),xlab='PMA',ylab='Doos')
lines(PMA,V300,col='green');lines(PMA,VF300,col='yellow')
lines(PMA,VF400,col='blue')
legend('bottomright',
c("PTA 400, Vent OFF","Mag 400, Vent ON","Mag 300,
Vent OFF","Mag 300, Vent ON"),
lty=c(1,1,1,1),
lwd=c(2.5,2.5,2.5,2.5),col=c("blue","red",'yellow','green'))

```

Lihlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Tõnis Tasa
(sünnikuupäev: 30.10.1989)

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihlitsentsi) enda loodud teose "Ravi sihtmärgi saavutamise tõenäosus vankomütsiini korduval manustamisel enneaegsetel vastündinutel", mille juhendajad on Ene Käärik ja Kersti Oselin,

1.1. reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu alates 05.05.2016 kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2. olen teadlik, et nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. kinnitan, et lihlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, 05.05.2013