

بر آورد میانه دوز موثر داروی آنتی اسپاسمودیک به کمک طرح سازوار با استفاده از روش ترکیب مدل‌ها

علیرضا اکبرزاده باغبان^{۱*} (Ph.D)، ملیحه نصیری^۱ (M.Sc)، حمید علوی مجد^۱ (Ph.D)، بیژن شفقی^۲ (Ph.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پیراپزشکی، گروه آمار زیستی

۲- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده داروسازی، گروه سم شناسی

چکیده

سابقه و هدف: بر آورد دوزهای هدف با دقت بالا، از اهداف مهم در مطالعات دارویی است و دستیابی به این مهم در گرو طراحی مناسب می‌باشد. یکی از انواع این طرح‌ها، طرح سازوار است. در این طرح به دوزهایی که در همسایگی دوز هدف قرار دارند، نمونه بیش‌تری اختصاص می‌یابد که این امر باعث افزایش دقت در بر آورد دوز هدف می‌شود. در این مطالعه دوز هدف میانه دوز موثر است که شاخصی برای تعیین قدرت دارو می‌باشد. هدف این تحقیق، تعیین میانه دوز موثر داروی آنتی اسپاسمودیک در طرح سازوار با استفاده از روش ترکیب مدل‌ها و مقایسه دقت آن با طرح موازی است.

مواد و روش‌ها: هفتاد خوکچه هندی در هفت گروه ده‌تایی و در هر گروه یک دوز دارو مورد مطالعه قرار گرفت. هم‌چنین در این تحقیق از طرح سازوار به روش Up-and-Down برای تخصیص نمونه به گروه‌ها استفاده گردید و چهار مدل خطی، ایماکس، لگ خطی دوز- پاسخ و لجستیک دوز- پاسخ برای برآزش به داده‌ها در نظر گرفته شد. در نهایت برای بر آورد میانه دوز موثر، از روش ترکیب مدل‌ها استفاده و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار R انجام شد. یافته‌ها: در طرح موازی، به تمام دوزها ۱۰ نمونه اختصاص یافت، اما در طرح سازوار، به هر یک از دو دوز 10^{-4} و 10^{-3} که در همسایگی میانه دوز موثر واقع شده‌اند، ۲۱ مشاهده و در بقیه دوزها ۷ نمونه تخصیص داده شد. در طرح سازوار میانگین مربعات خطا ۲۱ و در طرح موازی ۵۹ به دست آمد. میانه دوز موثر در مدل لجستیک دوز- پاسخ 8×10^{-5} ، در مدل لگ خطی دوز- پاسخ 8×10^{-6} ، در مدل خطی 5×10^{-6} و در مدل ایماکس 8×10^{-7} و در نهایت با استفاده از ترکیب چهار مدل، میانه دوز موثر 12×10^{-5} بر آورد شد.

نتیجه‌گیری: با توجه به انعطاف‌پذیر بودن طرح سازوار در تخصیص نمونه‌های بیش‌تر به دوز هدف که موجب افزایش دقت بر آورد می‌شود، به نظر می‌رسد در مطالعات دارویی این طرح نسبت به طرح موازی کارا تر باشد.

واژه‌های کلیدی: میانه دوز موثر، مدل‌بندی، دوز-پاسخ، طرح سازوار، داروی آنتی اسپاسمودیک

مقدمه

افزایش بیش از حد این یونها باعث گرفتگی عروق و گرفتگی عضلات می‌شود. در نتیجه با کاهش ورود کلسیم به درون سلول، غلظت داخل سلولی کلسیم و در نتیجه قدرت انقباض عضله کاهش می‌یابد [۱].

یون‌های کلسیم نقش اساسی را در انقباض سلول‌های قلب و عضلات صاف بازی می‌کنند و برای ایجاد اثرات فیزیولوژیک باید غلظت این یون درون سلول افزایش یابد، اما

۴۰۱ دی هیدروپیریدین‌ها، یکی از مهم‌ترین گروه‌های دارویی مهارکننده کانال کلسیمی محسوب می‌شوند که در درمان فشارخون، آنژین صدری و سایر اختلالات قلبی، عروقی بسیار موثر می‌باشند. نیفدیپین به عنوان سرده‌ی این گروه به شمار می‌رود و اولین دارویی از این دسته می‌باشد که کاربرد بالینی پیدا کرده است. محل اثر این دارو عروق کرونر می‌باشد که سبب کاهش کلسیم در دسترس برای انقباض سلول‌های عضلانی می‌شود [۲].

علی‌رغم موفقیت‌های اولیه و تداوم استفاده از نیفدیپین، تجویز آن با عوارض جانبی زیادی همراه است. بیش‌تر این عوارض ناشی از گشاد شدن بیش از حد عروق خونی است که در درجه اول باعث تاکی کاردی، رفلکسی، ادم محیطی، گیجی، تپش قلب، افت فشارخون و به صورت نادرتری حس غیرطبیعی انگشتان، سردرد، برافروختگی، استفراغ، تهوع و خواب‌آلودگی می‌شود و تورم مچ پا به علت گشادی وریدها دیده می‌شود. از آن جایی که این دارو، به عنوان سرگروه مهارکنندگان کانال کلسیمی از فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک مطلوبی برخوردار نمی‌باشد، تلاش‌های فراوانی صورت گرفته تا این نقص برطرف گردد. بر همین اساس مشتقات جدیدی از بنزایمیدازولی ۱ و ۴-دی هیدروپیریدینی طراحی و سنتز شدند. داده‌های مورد استفاده در این مطالعه اثرات مهارکنندگی کانال کلسیمی این ترکیبات است، که در عضله صاف طولی ایلئوم جدا شده خوکیه هندی بررسی گردید [۱،۲].

یکی از دوزهای مورد علاقه در مطالعات دارویی، میانه دوز مؤثر است، که در تعیین قدرت دارو نقش مهمی دارد. میانه دوز موثر دوزی است که در آن ۵۰٪ از حداکثر پاسخ دارو دیده می‌شود. در یک پاسخ معین در داروهای مختلف، هر چه میانه دوز مؤثر کم‌تر باشد، نشان‌دهنده قدرت بیش‌تر آن داروست [۳]. برای تعیین میانه دوز مؤثر در مطالعات دارویی معمولاً از طرح موازی استفاده می‌شود. این طرح شامل گروهی از دوز داروهای آزمایشی است و مشاهدات به طور تصادفی و به تعداد مساوی به هر کدام از این دوزها

تخصیص داده می‌شود [۴]. یکی از طرح‌های جایگزین طرح سازوار است که در این طرح بر خلاف طرح موازی، مشاهدات در دوزهای مختلف به تعداد مساوی تخصیص نمی‌یابند و به دوزهایی که در نزدیکی دوز هدف، به عنوان مثال میانه دوز مؤثر، قرار دارند تخصیص بیش‌تری داده می‌شود که این امر باعث افزایش دقت در برآورد میانه دوز مؤثر می‌شود [۵-۷].

بعد از تعیین تعداد نمونه در هر دوز در هر یک از طرح‌های موازی و سازوار، باید یک مدل مناسب برای تعیین میانه دوز مؤثر، به داده‌ها برازش داد. مدل‌هایی که به این منظور استفاده می‌شود، عبارتند از: مدل لجستیک دوز-پاسخ، لگ خطی دوز-پاسخ، خطی و ایمکس (۱۰-۸). هدف این مطالعه تعیین میانه دوز مؤثر در طرح سازوار و مقایسه دقت برآورد حاصل با طرح موازی و در نهایت برآورد پارامتر مذکور با استفاده از ترکیب مدل‌ها در طرح سازوار برای ترکیب جدیدی از ۱ و ۴-دی هیدروپیریدینی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

حیوانات. داده‌های مورد بررسی در این مقاله در آزمایشگاه سم‌شناسی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی جمع‌آوری شد. نمونه‌های مورد بررسی در این مطالعه خوکیه‌های هندی نر سفید (نژاد Albino) به وزن ۳۰۰-۴۵۰ گرم بودند، که در هفت دوز دارو مورد بررسی قرار گرفتند و در هر دوز ۱۰ مشاهده وجود دارد. میزان شل شدگی در ایلئوم خوکیه‌ها به عنوان متغیر پاسخ در نظر گرفته شد [۱].

طرز تهیه محلول‌های دارویی. ابتدا یک محلول غلیظ اولیه به غلظت 10^{-2} مولار از مشتقات نیفدیپین تهیه گردید و به عنوان حلال از DMSO استفاده شد. سپس بقیه رقت‌ها از 10^{-3} تا 10^{-8} در آن تهیه گردید. این غلظت‌ها در درون حمام بافت ۱۰۰ برابر رقیق شوند.

بعد از تزریق KCl به داخل حمام بافت، انقباض ایلئوم به ترانس‌سدیوسد منتقل شد و توسط قلم ثبات روی کاغذ

بیان شده است دارای دو پارامتر E_0 و δ است، که E_0 اثر پایه و δ نشان‌دهنده شیب خط است.

$$f(d, \theta) = E_0 + \delta d \quad (۱)$$

برخی مواقع به جای دوز از لگاریتم آن استفاده می‌شود که در این صورت مدل لگ خطی دوز- پاسخ حاصل می‌شود (رابطه ۲).

$$f(d, \theta) = E_0 + \delta \log(d) \quad (۲)$$

دو مدل بعد که نسبت به مدل‌های خطی و لگ خطی دوز- پاسخ پیچیده‌تر هستند و می‌توان با استفاده از آن‌ها پارامترهای بیش‌تری را برآورد کرد، مدل لجستیک دوز- پاسخ و مدل ایمکس است.

$$f(d, \theta) = E_0 + E_{\max} d / (ED_{50} + d) \quad (۳)$$

مدل ایمکس (رابطه ۳) دارای سه پارامتر E_0, E_{\max}, ED_{50} است. E_0 معرف اثر پایه، E_{\max} ماکزیمم تغییرات نسبت به اثر پایه و ED_{50} دوزی است که در آن ۵۰٪ از ماکزیمم تغییرات اتفاق می‌افتد. مدل لجستیک علاوه بر این سه پارامتر، دارای پارامتر δ نیز هست که نشان‌دهنده نرخ تغییرات است. این مدل در رابطه ۴ آمده است:

$$f(d, \theta) = E_0 + E_{\max} / \{1 + \exp[(ED_{50} - d) / \delta]\} \quad (۴)$$

در این تحقیق، بعد از برازش ۴ مدل مذکور به داده‌ها در طرح‌های موازی و سازوار، دقت برآورد میانه دوز موثر در این دو طرح با هم مقایسه شد. معیار مقایسه دقت برآورد میانه دوز موثر، مقدار انحراف نسبی است. انحراف نسبی، میزان اختلاف میانگین پاسخ میانه دوز موثر در مدل‌های مختلف را، با میانگین پاسخ مورد انتظار اندازه‌گیری می‌کند. هر چه انحراف نسبی کم‌تر باشد، نشان‌گر برآورد دقیق‌تر دوز هدف در مدل مورد نظر است. میانگین پاسخ مورد انتظار در میانه دوز موثر، ۰/۵۰ است. به دلیل این که انحراف نسبی برای هر ۴ مدل محاسبه می‌شود، در نهایت برای مقایسه دقت برآورد میانه دوز موثر، از جذر میانگین مربعات خطا (MSE)، که جذر میانگین مربعات انحرافات نسبی در مدل‌های مختلف است، استفاده می‌شود [۵]. برای محاسبه انحرافات نسبی در مدل‌های مختلف، ابتدا باید میانه دوز موثر برآورد شود. برای

مخصوصاً ثبت گردید. سرعت حرکت کاغذ ۰/۰۵ سانتی‌متر در ثانیه بود. سپس محلول مشتقات مورد آزمایش، که قبلاً تهیه شده بود، به صورت تجمعی افزوده شده و حالت شلی در عضله منقبض شده ثبت شد [۱].

تجزیه و تحلیل آماری. یکی از رایج‌ترین طرح‌های سازوار که در مطالعات دارویی به کار می‌رود، طرح UP- and-Down است، که در این تحقیق نیز استفاده شده است [۱۱-۱۳]. در این طرح، مطالعه با کم‌ترین دوز آغاز می‌شود. به این دوز k مشاهده اختصاص داده می‌شود که در آن k تعداد دوزهای داروست. با توجه به این که در طرح سازوار، نمونه‌ها به تدریج وارد مطالعه می‌شوند و تحلیل گام به گام انجام می‌شود و بر مبنای نتایج مشاهدات در مرحله قبل، تصمیم مناسب در مرحله بعد اتخاذ می‌شود، ملاک تصمیم‌گیری در هر مرحله میانگین پاسخ دوز مشاهده شده است. چون در این مطالعه هدف برآورد میانه دوز موثر است، اگر در هر مرحله میانگین پاسخ دوز مشاهده از ۰/۵ بیشتر باشد، به طوری که این اختلاف (Δ) بیش‌تر از ۰/۰۵ باشد، مشاهدات به دوز پایین‌تر اختصاص می‌یابد. اگر میانگین پاسخ دوز مشاهده کوچک‌تر از ۰/۵ باشد، به طوری که این اختلاف (Δ) کوچک‌تر از ۰/۰۵- باشد، مشاهدات به دوز بالاتر اختصاص می‌یابد و اگر این اختلاف (Δ) بین ۰/۰۵- و ۰/۰۵ باشد، مشاهدات به همان دوز اختصاص داده می‌شود. این نحوه تخصیص مشاهدات باعث می‌شود که اکثر مشاهدات به میانه دوز موثر یا دوزهایی که در همسایگی این دوز هستند تخصیص داده شود که این امر باعث دقیق‌تر شدن برآورد میانه دوز موثر می‌شود. به این ترتیب تعداد مشاهده در هر دوز به تدریج مشخص می‌شود و تا رسیدن به وضعیت مطلوب ادامه می‌یابد [۱۵، ۱۴].

در مطالعات دوز- پاسخ معمولاً مدل‌های خطی، ایمکس، لگ خطی دوز- پاسخ و لجستیک دوز- پاسخ به داده‌ها برازش داده می‌شود. مدل خطی، ساده‌ترین مدل دوز- پاسخ است، اما کاربرد فراوانی دارد [۱۰]. این مدل که در رابطه (۱)

برآورد این دوز از روش رگرسیون ایزوتونیک با فرمول زیر استفاده گردید [۱۶]:

$$\hat{d} = d_m + \frac{\log[\Gamma/1-\Gamma] - \log[Q^*(d_m)/(1-Q^*(d_m))]}{\log[Q^*(d_{m+1})/(1-Q^*(d_{m+1}))] - \log[Q^*(d_m)/(1-Q^*(d_m))]}(d_{m+1} - d_m) \quad (5)$$

در رابطه ۵، d_m و d_{m+1} دو دوزی هستند که میانه دوز موثر بین آن‌ها قرار دارد. $Q^*(d_m)$ و $Q^*(d_{m+1})$ میانگین پاسخ در این دو دوز است و Γ میانگین پاسخ مورد انتظار در میانه دوز موثر است.

در نهایت در طرح سازوار برای برآورد میانه دوز موثر از روش ترکیب مدل‌ها استفاده شد؛ بر اساس این روش مدلی که آماره آکائیک کم‌تری داشته باشد، وزن بیش‌تری در برآورد میانه دوز موثر خواهد داشت [۱۷]. در این تحقیق از روتین Mcpmod نرم‌افزار R برای تحلیل داده‌ها استفاده شد [۱۸].

نتایج

ابتدا در طرح موازی، ۴ مدل خطی، ایماکس، لوگ خطی دوز- پاسخ و لجستیک دوز- پاسخ به داده‌ها برازش داده شد. مدل‌های برازش شده، در ستون ۲ جدول ۱ آمده است. تخصیص مشاهدات در دوزهای مختلف در طرح سازوار در ۱۰ مرحله انجام شد که در هر مرحله ۷ مشاهده به دوزهای مختلف اختصاص داده شد. مراحل انجام کار با توجه به معیار Δ به شرح جدول ۲ است.

در طرح موازی، برای تمام دوزها ۱۰ مشاهده در نظر گرفته شد، اما در طرح سازوار به هر یک از دو دوز 10^{-3} و 10^{-2} که در همسایگی میانه دوز موثر واقع شده‌اند، ۲۱ مشاهده و در بقیه دوزها، ۷ مشاهده تخصیص یافت. برازش مدل‌های مختلف در طرح سازوار در ستون ۳ جدول ۱ و مقادیر انحراف نسبی مربوطه در دو طرح موازی و سازوار در جدول ۳ آمده است.

بر اساس جدول ۳، مقادیر انحراف نسبی در طرح سازوار کم‌تر از طرح موازی است. در نهایت برای مقایسه دقت در دو طرح موازی و سازوار از جذر MSE که میانگین مربعات انحرافات نسبی در مدل‌های مختلف است، استفاده شد. در طرح سازوار جذر مربعات خطا ۲۱ و در طرح موازی ۵۹ به دست آمد. استفاده از طرح سازوار موجب شد در برآورد میانه دوز موثر ۶۶ درصد افزایش دقت داشته باشیم، که نشان‌دهنده کارایی بیش‌تر این طرح نسبت به طرح موازی است.

بر این اساس میانه دوز موثر با استفاده از روش ترکیب مدل‌ها در طرح سازوار برآورد شد. مقدار آماره آکائیک، وزن هر کدام از چهار مدل در برآورد میانه دوز موثر و برآورد این دوز در جدول ۴ آمده است. بر اساس جدول ۴، مدل لجستیک دوز- پاسخ بیش‌ترین و مدل خطی کم‌ترین وزن را در برآورد میانه دوز موثر داشتند. نهایتاً با استفاده از ترکیب چهار مدل، میانه دوز موثر در طرح سازوار 12×10^{-5} برآورد شد.

جدول ۱. برازش مدل‌های خطی، لوگ خطی، نمایی، ایماکس و لجستیک در طرح‌های موازی و سازوار

مدل (۱)	مدل برازش شده در طرح موازی (۲)	مدل برازش شده در طرح سازوار (۳)
خطی	$0.27 + 74/7d$	$0.31 + 72/45d$
لوگ خطی دوز- پاسخ	$1/0.8 + 0.14 \log(d)$	$1/0.1 + 0.13 \log(d)$
ایماکس	$0.15 + 0.77d/(0.0017+d)$	$0.22 + 0.88d/(0.001+d)$
لجستیک دوز- پاسخ	$0.14 + 0.76/\{1+\exp[(0.0035-d)/6]\}$	$0.2 + 0.7/\{1+\exp[(0.0012-d)/4]\}$

نکته‌ای که در طراحی مطالعات دارویی از جمله مطالعات دوز-پاسخ وجود دارد این است که تصمیم‌گیری برای طراحی این گونه مطالعات، مجموعه‌ای از فرایندهای پیچیده است.

اگر محقق تمام اطلاعاتی را که برای طراحی لازم است از قبل بداند، می‌تواند یک مطالعه مناسب طرح‌ریزی کند و با استفاده از تجزیه و تحلیل متناسب با آن، فرض‌های مورد نظر را آزمون کند. اما در عمل اطلاعاتی از قبیل برآورد دقیق اولیه برای پارامترها و اندازه واقعی نمونه که برای طراحی مطالعه لازم است و نیز پیچیدگی‌هایی که ممکن است در طول آزمایش رخ دهد، در ابتدای مطالعه به طور دقیق مشخص نیست. در نتیجه ممکن است در طول مطالعه لازم باشد تغییراتی را اعمال کنیم به عنوان مثال این تغییرات می‌تواند شامل تغییر در اندازه نمونه در دوزهای مختلف باشد و یا این که در طول مطالعه، در صورت مشاهده نتایج نامطلوب، مثلاً مشاهده سمیت دارو مطالعه را متوقف کنیم [۲۰، ۱۹].

پس اگر طرح آزمایشی انعطاف‌پذیر باشد و در صورت لزوم امکان تغییر در طول مطالعه وجود داشته باشد، می‌توان موارد غیرقابل پیش‌بینی را که ممکن است پیش بیاید در طول مطالعه لحاظ کرد و تصمیمات مناسب‌تری را برای طراحی مطالعه اتخاذ نمود که طرح سازوار یکی از انواع این طرح‌ها است.

برای مقایسه دقت در دو طرح موازی و سازوار از معیار انحراف نسبی استفاده شد. هر چه انحراف نسبی کم‌تر باشد، نشان‌گر برآورد دقیق‌تر میانه دوز موثر در مدل مورد نظر است. همان‌طور که در این تحقیق ملاحظه نمودید، استفاده از طرح سازوار موجب شد که در برآورد میانه دوز موثر ۶۶٪ افزایش دقت داشته باشیم.

نتایج به دست آمده در این پژوهش، حاکی از برتری طرح سازوار نسبت به طرح موازی، در برآورد دقیق‌تر دوزهای هدف بود. این یافته با مطالعات دیگر نیز مطابقت دارد. به عنوان مثال در مطالعه‌ای که ایوانووا و همکاران بر روی ۵، ۷ و ۹ دوز دارو انجام دادند [۵]، استفاده از طرح سازوار به طور میانگین، موجب افزایش ۲۰٪ دقت در برآورد ED_{80} و ۲۳٪

جدول ۲. تخصیص نمونه‌ها در دوزهای مختلف در طرح سازوار

مرحله	نمونه‌های تخصیص یافته	دوز مشاهده شده در هر مرحله	Δ
۱	۷	10^{-8}	-۰/۴۵
۲	۷	10^{-7}	-۰/۳۵
۳	۷	10^{-6}	-۰/۳۰
۴	۷	10^{-5}	-۰/۱۵
۵	۷	10^{-4}	-۰/۰۷
۶	۷	10^{-3}	۰/۰۷
۷	۷	10^{-2}	-۰/۰۶
۸	۷	10^{-1}	۰/۱۰
۹	۷	10^{-4}	-۰/۰۶
۱۰	۷	10^{-3}	۰/۰۹

جدول ۳. مقادیر انحراف نسبی برای چهار مدل مختلف، در دو طرح موازی و سازوار

مدل	طرح موازی	طرح سازوار
ایماکس	۲۲	۱۲
لجستیک دوز- پاسخ	۲۰	۲
خطی	۳۶	۳۰
لوگ خطی دوز- پاسخ	۳۶	۳۰

جدول ۴. مقدار آماره آکائیک، وزن هر چهار مدل در برآورد میانه دوز

موثر و برآورد این دوز

مدل	آماره آکائیک	برآورد میانه دوز موثر	وزن
ایماکس	۲/۳۹	8×10^{-7}	۰/۲۷
لجستیک دوز- پاسخ	۲/۳۳	8×10^{-5}	۰/۲۸
خطی	۳/۲۴	5×10^{-6}	۰/۲۲
لوگ خطی دوز- پاسخ	۳/۲۴	8×10^{-6}	۰/۲۳

بحث و نتیجه‌گیری

هدف در این مطالعه تعیین دوزهای هدف در طرح سازوار و مقایسه دقت آن‌ها با طرح موازی بود. یکی از محدودیت‌های طرح موازی این است که همه شرایط از ابتدا ثابت است و امکان تغییر در طول مطالعه وجود ندارد، اما

منابع

- [1] Dalirannia L, Evaluation of new phenil amino imidazolyl 1,4dihydropyridine derivatives as calcium channel antagonist agents on isolated ileum of guineapig [dissertation]. Tehran: Shahid Beheshti Medical Univ.; 2007 (Persian)
- [2] Aiati M, Basical and clinical pharmacology. Tehran: Rafie Press; 2005. (Persian)
- [3] Aiati M, Golden Book pharmacology. Tehran: Rafie Press; 2004. (Persian)
- [4] Alavi Majd H, Sample size in clinical trials. Tehran: Shahid Beheshti Medical Univ. Press; 2006. (Persian)
- [5] Ivanova A, Bolognese JA. and Perevozskaya I. Adaptive dose finding on t-statistic for dose-response trials. Stat Med 2008; 27: 1580-1592.
- [6] Chow SC. and Chang M. Adaptive design methods in clinical trials. Orphanet J Rare Dis 2008; 3: 11.
- [7] Brenda G, Inna P. Adaptive dose-response studies. Drug information journal. 2006; 40:451-461
- [8] Dobson A. An Introduction to Generalized Linear models. Chapman & Hall; 2002. pp 116-121.
- [9] Hu C. and Dong Y. Estimation the predictive quality of dose-response after model selection. Stat Med 2007; 26: 3114-3139.
- [10] Neter J. Applied Linear Statistical Models. Wiley & Sons Inc; 2005. pp 510-550.
- [11] Emerson SS. Issues in the use of adaptive clinical trial designs. Stat Med 2006; 25: 3270-3296.
- [12] Chang M. Adaptive design method based on sum of p-values. Stat med 2007; 26: 2772-2884.
- [13] Bretz F, Pinheiro JC. and Branson M. Combining multiple comparisons and modeling techniques in dose-response studies. Biometrics 2005; 61:738-748.
- [14] Berry DA, Muller P, Grieve AP, SMITH M, Parke T, Mitchard N, Krams M. Adaptive Bayesian designs for dose-ranging drug trials. Springer. 2001; 99-181.
- [15] Gail M, Krickeberg K, Samet J. Dose Finding in Drug Development. Springer; 2006. pp 350-372.
- [16] Ivanova A, Montazer-Haghighi A, Mohanty SG. and Durham SD. Improved up-and-design for phase 1 trials. Stat Med 2003; 22: 69-82.
- [17] Buckland ST, Burnham KP, Augustine NH. Model selection: An integral part of inference. Biometrics 1997; 53: 603-618.
- [18] Crawley J. The R Book; 2007; Wiley & Sons Ltd; pp 53-63.
- [19] Bretz F, Koenig F, Brannath W, Glimm E. and Posch M. Adaptive designs for confirmatory clinical trials. Stat Med 2009; 28: 1181-1217.
- [20] Götte H, Hommel G. and Faldum A. Adaptive designs with correlated test statistics. Stat Med 2009; 28: 1429-1444.

افزایش دقت در برآورد ED_{60} شد. دلیران‌نیا و همکاران نیز [۱]، در مطالعه‌ای که بر روی داروی آنتی اسپاسمودیک انجام دادند، میانه دوز موثر را با استفاده از مدل لجستیک $5-11 \times 10$ گزارش کردند.

با توجه به این که این تحقیق بر روی ترکیبات جدید ۱-۴-دی هیدروپیریدینی انجام شده، علاوه بر عوارض جانبی کم‌تر این ترکیب نسبت به نیفدیپین، قدرت آن نیز ۱/۵ برابر قدرت نیفدیپین بود [۱].

با توجه به این که اغلب مطالعات دوز- پاسخ در قالب طرح موازی انجام می‌شود، اکثر داده‌هایی که در این گونه مطالعات وجود دارند در قالب این طرح است، لذا یکی از محدودیت‌های این طرح مشکل دستیابی به داده‌های مناسب می‌باشد.

طرح سازوار برای زمانی که متغیر پاسخ دو حالتی است و یا هنگامی که در مطالعه گروه کنترل نیز وجود دارد می‌تواند به کار گرفته شود. هنگامی که بیش از یک دوز هدف نیز مطرح است، طرح سازوار می‌تواند کاربرد داشته باشد، که تمامی این موضوعات برای مطالعات آینده پیشنهاد می‌شود.

با توجه به انعطاف‌پذیر بودن طرح سازوار در تخصیص مشاهدات بیش‌تر به دوز هدف که موجب افزایش دقت برآورد می‌شود، به نظر می‌رسد که، این طرح نسبت به طرح موازی کارا تر باشد. هم‌چنین استفاده از روش ترکیب مدل‌ها، به دلیل این که در برآورد دوز هدف، تنها به یک مدل اکتفا نمی‌کند، مناسب‌تر است.

Estimation of median effective dose of anti spasmodic medicine in adaptive design by combining the models

Ali Reza Akbarzadeh Bagheban (Ph.D)^{*1}, Malihe Nasiri (M.Sc)¹, Hamid Alavi Majd (Ph.D)¹, Bijan Shafaghi (Ph.D)²

1 – Dept. of Biostatistic, School of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 - Dept. of Toxicology, School of Pharmacology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 11 Oct 2009 Accepted: 12 Jan 2010)

Introduction: Estimation of target dose with high precision is a key goal in pharmaceutical studies that achieving this goal depends greatly on an efficient design. One of these adequate designs is adaptive design. The median effective dose is an important dose that is criterion for assessment the power of a medicine. The purpose of this study was estimation of the median effective dose of anti spasmodic medicine in adaptive design and comparison the precision of the estimation with conventional parallel design.

Materials and Methods: Seventy guinea pigs were divided into seven groups (n=10) and each group was studied for one dose. One of the adaptive designs that uses frequently in pharmaceutical studies is up-and-down design. In this design, the number of samples in each dose was determined. Then for estimation of median effective dose, we used a method of the combination of dose-response logistic, dose-response log-linear, linear and Emax models and R software was used for data analysis.

Result: In parallel design, number of samples in each dose was 10, but in adaptive design, number of samples in 10^{-3} and 10^{-4} doses was 21 and other doses were 7. MSE in parallel design was 59 and in adaptive design were 21. Estimation of median effective dose in dose-response logistic was 8×10^{-5} , in dose-response log-linear 8×10^{-6} , in Emax 8×10^{-7} and in linear model was 5×10^{-6} . Using combination of the four models in adaptive design, median effective dose was estimated 12×10^{-5} .

Conclusion: In addition to flexibility of adaptive design that concentrates the allocation of observations near the target dose, it seems this design is more efficient than parallel design in medicinal studies.

Key words: Median effective dose, Modeling, Dose-response, Adaptive design, Antispasmodic medicine

* Corresponding author: Fax: +98 21 22707347 Tel: +98 9122955411
akbarzad@sbmu.ac.ir