

## برآورد دوزهای هدف با استفاده از روش MCPMod در مطالعات دوز-پاسخ

نویسندگان: دکتر علیرضا اکبرزاده باغبان\*<sup>۱</sup>، ملیحه نصیری<sup>۲</sup>، دکتر حمید علوی  
مجد<sup>۳</sup>

۱- استادیار گروه آمارزیستی دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران،  
ایران

۲- دانشجوی دکتری آمار زیستی دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۳- دانشیار گروه آمارزیستی دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران،  
ایران

\* نویسنده مسئول: دکتر علیرضا اکبرزاده باغبان E-mail: akbarzad@sbm.ac.ir

### چکیده

مقدمه و هدف: تعیین مدل مناسب و در نهایت برآورد دوزهای دقیق از اهداف کلیدی در مطالعات دوز-پاسخ است. روش MCPMod، روشی جدید است که در انتخاب مدل مناسب و برآورد دوزهای هدف استفاده می‌شود و محدودیت روش‌های موجود را ندارد؛ در این روش، انتخاب مدل بر مبنای آزمون فرض انجام می‌شود و یکی از فرض‌های اساسی مطالعات دوز-پاسخ که افزایشی بودن میانگین پاسخ هاست، در نظر گرفته می‌شود. هدف این مطالعه، تعیین مجموعه مدل‌های مناسب با استفاده از روش MCPMod و برآورد میانه و بیشترین دوز مؤثر در داروی آنتی‌اسپاسمودیک است.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق، ۷ دوز داروی آنتی‌اسپاسمودیک و در هر دوز ده خوکچه هندی بررسی شدند. همچنین از آماره  $T_m$  برای انتخاب مدل استفاده شد و پنج مدل خطی، ایماکس، لگ خطی، نمایی و لجستیک برای برازش به داده‌ها در نظر گرفته شد. در نهایت برای برآورد میانه و بیشترین دوز مؤثر، از روش MCPMod استفاده و تحلیل داده‌ها به کمک نرم‌افزار R انجام شد.

یافته‌ها: در تمام مدل‌ها آزمون فرض معنادار شد و آماره  $T_m$  بیشتر از مقدار مبنا بود ( $p < 0/001$ ). بیشترین آماره  $T_m$  مربوط به مدل ایماکس و برابر با ۱۰/۲۱ بود. میانه دوز مؤثر  $17 \times 10^{-5}$  و بیشترین دوز مؤثر ۰/۰۰۷ برآورد شد.

نتیجه‌گیری: با توجه به انعطاف‌پذیری بودن روش MCPMod، به نظر می‌رسد که این روش برای انتخاب مدل و در نهایت برآورد دقیق دوزهای هدف در مطالعات دوز-پاسخ، روشی مناسب و کاراست.

واژگان کلیدی: میانه دوز مؤثر، بیشترین [بیشترین، بالاترین] دوز مؤثر، مدل‌بندی، دوز-پاسخ، مقایسات چندگانه

دوماهنامه علمی-پژوهشی  
دانشگاه شاهد  
سال هیجدهم - شماره ۹۱  
اسفند ۱۳۸۹

دریافت: ۸۹/۷/۲۹  
آخرین اصلاح‌ها: ۸۹/۱۰/۶  
پذیرش: ۸۹/۱۰/۲۵

## مقدمه

تعیین مدل مناسب و برآورد دوزهای هدف با دقت بالا، از اهداف مهم در مطالعات دوز-پاسخ هستند؛ یک دوز بالا می‌تواند مسمومیت دارویی ایجاد کند در حالی که یک دوز پایین دارو نیز ممکن است کارایی و اثربخشی لازم را نداشته باشد.

به‌طور کلی، تحلیل داده‌ها در مطالعات دوز-پاسخ، اغلب به دو دسته تقسیم می‌شود: روش مقایسات چندگانه و روش مدل‌بندی در روش مقایسات چندگانه دوز در مقام یک متغیر کیفی در نظر گرفته می‌شود و بیشتر در مواقعی به‌کار می‌رود که دوز ماهیت گسسته داشته باشد. برای یافتن دوز مناسب در این روش از آزمون‌هایی نظیر دانت و شفه استفاده می‌شود، اما به‌رغم تفسیر ساده و کاربرد آن، فقط تعداد محدودی دوز را دربر می‌گیرد و در مورد مدل و روند دوز-پاسخ اطلاعی به‌دست نمی‌دهد (۲۰۱).

در روش مدل‌بندی نیز یک مدل پارامتری به داده‌ها برازش می‌شود و دوز در جایگاه متغیری کمی در نظر گرفته می‌شود؛ در این روش برخلاف روش قبل، یک مدل به عنوان بهترین مدل انتخاب می‌شود و در نهایت دوزهای هدف برآورد می‌شوند؛ اما این روش نیز محدودیت‌هایی دارد. اغلب برای مقایسه مدل‌ها و انتخاب بهترین مدل، از معیارهای مختلفی استفاده می‌شود. ضریب تعیین ( $R^2$ )، معیار اطلاع آکائیک<sup>۱</sup> و معیار اطلاع بیزی<sup>۲</sup> جزو پرکاربردترین آنها هستند. استفاده از این معیارها، در نهایت به انتخاب یک مدل منجر می‌شود که در بین مدل‌های موجود به عنوان بهترین مدل در نظر گرفته می‌شود و بقیه مدل‌ها کنار گذاشته می‌شوند. یکی از مسائلی که در انتخاب مدل باید به آن توجه کرد، عدم قطعیت مدل<sup>۳</sup> است (۲-۴)؛ اگر مدل انتخابی، مدلی مناسب نباشد در برآورد دوزهای هدف به آریبی دچار می‌شویم؛ از طرف دیگر هیچ‌یک از این معیارها فرض افزایشی بودن میانگین پاسخ‌ها در

مطالعات دوز-پاسخ، که اغلب یکی از فرض‌های مهم است را در نظر نمی‌گیرند.

با توجه به محدودیت‌هایی که در بالا برای هر دو روش ذکر شد، باید برای انتخاب مدل در مطالعات دوز-پاسخ از معیار دیگری استفاده کنیم. برتر و همکاران<sup>۴</sup> روشی جدید را به نام MCPMod ارائه کردند که ترکیب دو روش مقایسات چندگانه<sup>۵</sup> و مدل‌بندی است، به همین دلیل به این نام شهرت یافته است (۲-۴)؛ این روش محدودیت‌های دو روش قبل را ندارد و از مزایای هر دو روش استفاده می‌کند.

در این روش، ملاک انتخاب مدل، تشریح روند دوز-پاسخ است اما برخلاف روش مدل‌بندی، مجموعه‌ای از مدل‌های مناسب را انتخاب می‌کنیم؛ زیرا برای هر مدل آزمونی جداگانه انجام می‌شود. روش MCPMod، روشی انعطاف‌پذیر است، زیرا انتخاب مدل را بر مبنای آزمون فرض انجام می‌دهد که این امر باعث می‌شود تا حدودی مسئله عدم قطعیت مدل را حل کند؛ از مزایای دیگر این روش، این است که افزایشی بودن میانگین پاسخ‌ها در مطالعه را لحاظ می‌کند (۳ و ۴).

یکی از دوزهای مورد علاقه در مطالعات دارویی، میانه دوز مؤثر ۶ است که در تعیین قدرت دارو نقشی مهم دارد. میانه دوز مؤثر دوزی است که در آن ۵۰ درصد از بالاترین حد پاسخ دارو دیده می‌شود. در یک پاسخ معین در داروهای مختلف، هرچه میانه دوز مؤثر کمتر باشد، نشان‌دهنده قدرت بیشتر آن داروست (۵).

یکی از دوزهای مهم دیگر بیشترین دوز مؤثر است؛ بیشترین دوز مؤثر، کمترین دوزی است که بیشترین کارایی را داشته باشد، به طوری که دوزهای بالاتر افزایش پاسخ معنی‌دار را از لحاظ بالینی باعث نمی‌شوند. تعیین بالاترین دوز مؤثر نیز برای اجتناب از افزایش غیرمؤثر مصرف دارو که با خطر مسمومیت همراه است، مفید می‌نماید. اغلب  $ED_{95}$  به عنوان حداکثر دوز مؤثر در-

4- Bretz et al

5- Multiple Comparison

6- Median effective dose ( $ED_{50}$ )

1- AIC

2- BIC

3- Model Uncertainty

### 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 شد؛ این غلظت‌ها درون حمام بافت ۱۰۰ برابر رقیق شوند.

بعد از تزریق KCL به داخل حمام بافت، انقباض ایلئوم به ترانسدیوسد منتقل شد و توسط ثبات روی کاغذ مخصوص ثبت گردید. سرعت حرکت کاغذ ۰/۰۵ سانتی متر در ثانیه بود؛ سپس محلول مشتقات مورد آزمایش، که در گذشته تهیه شده بود، به صورت تجمعی افزوده شده، حالت شلی در عضله منقبض شده ثبت شد (۷).

### تجزیه و تحلیل آماری

یکی از روش‌هایی که برای انتخاب مدل و برآورد دوز هدف به کار می‌رود، روش MCPMod است که در این تحقیق نیز استفاده شده است؛ در این روش برای هر مدل آزمون فرض جداگانه‌ای در نظر گرفته می‌شود؛ فرض صفر بدین معنی است که مدل مورد نظر مناسب نیست و فرض مقابل بدین معنی است که مدل انتخابی مناسب است و می‌تواند روند دوز-پاسخ را به خوبی تشریح کند (۳، ۴).

فرض کنید  $d_1, d_2, \dots, d_k$  دوز آزمایش باشند و در هر دوز آزمایش  $n_i$  مشاهده وجود دارد و  $y$  متغیر پاسخ در دوزهای آزمایش باشد که به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$Y_{ij} = f(d_i, \theta) + \varepsilon_{ij} \quad \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2) \quad i = 1, \dots, k, j = 1, \dots, n_i$$

$$f(d, \theta) = \theta_0 + \theta_1 f^0(d, \theta^0)$$

به  $f^0$  تابع استاندارد گفته می‌شود و از این تابع برای ساختن مقابله‌ها استفاده می‌شود. فرض کنید مجموعه‌ای از  $M$  مدل در اختیار داشته باشیم و تابع دوز-پاسخ برای

نظر گرفته می‌شود.  $ED_{95}$  دوزی است که برای بروز ۹۵ درصد بیشترین اثر لازم است (۸).

طراحی و سنتز داروهای جدید به منظور کاهش آثار جانبی و افزایش کارایی نسبت به داروهای قبلی، همواره یکی از اهداف مهم در صنعت داروسازی به شمار می‌رود؛ بر همین اساس، مشتقات جدیدی از بنزایمیدازولی او-دی‌هیدروپیریدینی طراحی و سنتز شده‌اند که نسبت به ترکیب‌های موجود از جمله نیفدیپین، از عوارض جانبی کمتری برخوردار است. داده‌های مورد استفاده در این مطالعه به تحقیقی در مورد آثار مهارکنندگی کانال کلسیمی مربوط است؛ این ترکیبات جدید در جلوگیری از انقباض حاصل از کلسیم مفیدند (۵-۷).

مدل‌هایی که در این مطالعه برای برآورد دوزهای هدف به کار گرفته‌اند عبارت‌اند از: مدل لجستیک، لگ خطی، خطی، نمایی و ایماکس (۹-۱۱). هدف این مطالعه تعیین مجموعه مدل‌های مناسب با استفاده از روش MCPMod و در نهایت برآورد میانه و بیشترین دوز مؤثر است.

### مواد و روش‌ها

#### حیوانات

نمونه‌های مورد بررسی در این مطالعه، خوکچه‌های هندی‌اند که در ۷ دوز دارو و در هر دوز ۱۰ خوکچه بررسی شدند؛ این دوزها عبارت‌اند از:  $10^{-8}$ ،  $10^{-7}$ ، ... و  $10^{-2}$ . میزان شل‌شدگی در ایلئوم خوکچه‌ها به عنوان متغیر پاسخ در نظر گرفته شد (۷).

(۱)

$f(d_i, \theta)$  مدلی است که رابطه دوز-پاسخ را بیان می‌کند و اغلب به صورت زیر بیان می‌شود:

(۲)

(۷)

$$f(d, \theta) = E_0 + E_1 \exp(d / \delta)$$

مدل نمایی دارای سه پارامتر  $E_0, E_1$  و  $\delta$  است که  $E_0 + E_1$  اثر پایه و  $\delta$  نشان‌دهنده نرخ افزایش است. ملاک انتخاب مدل‌های مناسب آماره  $T_m$  است که به صورت زیر تعریف می‌شود (۳).

(۸)

$$T_m = \frac{\sum_{i=1}^k c_{mi} \bar{Y}_i}{S \sqrt{\sum_{i=1}^k c_{mi}^2 / n_i}}, \quad m = 1, \dots, M$$

در رابطه ۸  $\bar{Y}' = (\bar{Y}_1, \dots, \bar{Y}_k)$  میانگین پاسخ مشاهدات و  $c_i$  ضرایب مقابله در دوزهای مختلف است.

$\bar{Y}$  و  $S^2$  نیز به صورت زیر تعریف می‌شود:

(۹)

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} (Y_{ij} - \bar{Y}_i)^2}{(N - k)}$$

(۱۰)

$$\bar{Y}_i = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} Y_{ij}}{n_i}$$

ضرایب مقابله  $c_{m1}, c_{m2}, \dots, c_{mk}$  برای مدل  $m$  با توجه به رابطه زیر به دست می‌آید:

(۱۱)

$$n_i (\mu_{mi}^0 - \bar{\mu}), i = 1, \dots, k$$

$$\sum_{i=1}^k c_{mi} = 0 \quad \sum_{i=1}^k c_{mi}^2 = 1$$

نیز با توجه به رابطه زیر به دست می‌آیند:

(۱۲)

$$(\mu_{m1}^0, \dots, \mu_{mk}^0)' = (f_m^0(d_1, \theta_m^*), \dots, f_m^0(d_k, \theta_m^*))'$$

(۱۳)

$$\bar{\mu} = N^{-1} \sum_{i=1}^k \mu_{mi}^0 n_i$$

مدل‌های مختلف به فرم  $f_m(d, \theta_m)$  باشد و  $m = 1, \dots, M$

در مطالعات دوز-پاسخ اغلب، مدل‌های خطی، ایماکس، لگ‌خطی، لجستیک و نمایی به داده‌ها برازش داده می‌شود. مدل خطی، ساده‌ترین مدل دوز-پاسخ است، اما کاربردی فراوان دارد (۹-۱۱): این مدل که در رابطه ۳ بیان شده است دارای دو پارامتر  $E_0$  و  $\delta$  است که  $E_0$  اثر پایه و  $\delta$  نشان‌دهنده شیب خط است.

(۳)

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

برخی مواقع به جای دوز از لگاریتم آن استفاده می‌شود که در این صورت مدل لگ‌خطی دوز-پاسخ حاصل می‌شود (رابطه ۴)

(۴)

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

دو مدل بعد که نسبت به مدل‌های خطی و لگ‌خطی دوز-پاسخ پیچیده‌ترند و می‌توان با استفاده از آنها پارامترهای بیشتری را برآورد کرد، مدل لجستیک دوز-پاسخ و مدل ایماکس است.

(۵)

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

مدل ایماکس (رابطه ۵) دارای سه پارامتر  $E_0, E_{\max}, ED_{50}$  است.  $E_0$  معرف اثر پایه،  $E_{\max}$  ماکزیمم تغییرها نسبت به اثر پایه و  $ED_{50}$  دوزی است که در آن ۵۰ درصد از ماکزیمم تغییرها اتفاق می‌افتد. مدل لجستیک علاوه بر این سه پارامتر، دارای پارامتر  $\delta$  نیز هست که نشان‌دهنده نرخ تغییرهاست. این مدل در رابطه ۶ آمده است:

(۶)

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

مدل بعدی که در تحلیل‌های دوز-پاسخ استفاده می‌شود، مدل نمایی است که به صورت زیر بیان می‌شود:

(۱۵)

$$\omega_l = \frac{e^{-\frac{T_m}{2}}}{\sum_{j=1}^L e^{-\frac{T_m}{2}}}, \quad l=1, \dots, L$$

مدلی که مقدار آماره  $T_m$  بیشتری داشته باشد، در برآورد دوز هدف، وزن بیشتری به خود اختصاص می-دهد؛ این وزن‌ها بر اساس معیار نیکویی برازش مدل‌ها و همچنین از مطالعات قبلی و با قید اینکه مجموع وزن‌ها یک شود، به مدل‌ها اختصاص داده می‌شود. در این تحقیق از روتین Mcpmod نرم‌افزار R برای تحلیل داده‌ها استفاده شد (۱۴ و ۱۵).

#### یافته‌ها

در روش MCPMod، مدل‌هایی انتخاب می‌شوند که بتوانند روند دوز- پاسخ را تشریح کنند. برای محاسبه آماره  $T_m$  در مدل‌های مختلف، ابتدا ضرایب مقابله محاسبه شدند که مقادیر آنها در جدول شماره ۱ آمده-است.

$f_m^0(d, \theta_m^*)$  توابع استاندارد است که در گذشته معرفی شده‌اند؛ پس  $C_i$  ها با توجه به مدل‌های موجود تعیین می‌شوند.

تحت فرض صفر، توزیع توام  $T_1, \dots, T_m$ ، از توزیع  $t$  چند متغیره با N-K درجه آزادی پیروی می‌کند؛ به طوری- که  $N$  تعداد کل مشاهدات و  $K$  تعداد دوزهاست. مدل‌هایی که مقدار آماره آنها بیش از نقطه بحرانی است، به طوری که  $T_m > q$ ، آزمون فرض در آنها معنادار می-شود و به عنوان مجموعه مدل‌های مناسب انتخاب می-شوند. بعد از اینکه مجموعه مدل‌های مناسب انتخاب-شدند، می‌توان مدلی که بیشترین مقدار آماره  $T_m$  را دارد، در جایگاه بهترین مدل برگزید و دوزهای هدف تعیین کرد، در غیر این صورت برای برآورد دوزهای هدف ترکیبی از مدل‌های مناسب به کار می‌رود. برآورد دوز هدف در روش ترکیب مدل‌ها به صورت زیر تعریف- می‌شود (۱۲، ۱۳):

(۱۴)

$$\hat{\psi} = \sum_i \omega_i \hat{\psi}_i$$

در رابطه ۱۴،  $\psi$  دوز هدف و  $\omega$  وزن هر مدل و  $I$  مجموعه مدل‌های مناسب بین  $M$  مدل موجود است. وزن‌های مورد نظر نیز از رابطه زیر به دست می‌آیند:

جدول شماره ۱: ضرایب مقابله در مدل‌های مختلف

ضرایب مقابله	خطی	لوگ خطی	نمایی	ایماکس	لجستیک
دوز ۱	-۰/۱۹	-۰/۲۳	-۰/۲۱	-۰/۳۷	-۰/۲۰
دوز ۲	-۰/۱۵	-۰/۱۸	-۰/۱۱	-۰/۲۸	-۰/۱۷
دوز ۳	-۰/۱۷	-۰/۲۰	-۰/۱۸	-۰/۳۲	-۰/۱۹
دوز ۴	-۰/۱۷	-۰/۲۰	-۰/۱۹	-۰/۲۴	-۰/۲۰
دوز ۵	-۰/۱۶	-۰/۱۶	-۰/۱۴	+۰/۱۱	-۰/۱۳
دوز ۶	-۰/۰۷	+۰/۰۸	-۰/۰۹	+۰/۴۸	-۰/۰۵
دوز ۷	+۰/۹۱	+۰/۸۹	+۰/۹۲	+۰/۶۲	+۰/۹۶

بعد از اینکه ضرایب مقابله تعیین شدند، مقدار آماره  $T_m$  برای مدل‌های مختلف محاسبه شد، که نتایج آن در ستون ۲ جدول ۲ آمده است:

جدول شماره ۲: مقدار آماره، وزن هر پنج مدل در برآورد میانه و بالاترین دوز مؤثر و برآورد این دوزها در مدل‌های مختلف

مدل (۱)	$T_m$ آماره (۲)	مقدار $p$ (۳)	برآورد میانه دوز مؤثر (۴)	برآورد حداکثر دوز مؤثر (۵)	وزن (۶)
خطی	۸/۹۱	$0.001 <$	$7/9 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-2}$	۰/۱۰
لگ خطی	۹/۶۱	$0.001 <$	$1/2 \times 10^{-0}$	$9 \times 10^{-3}$	۰/۳۰
نمایی	۸/۹۳	$0.001 <$	$5/02 \times 10^{-4}$	$6 \times 10^{-3}$	۰/۱۰
ایماکس	۱۰/۲۱	$0.001 <$	$20 \times 10^{-0}$	$3 \times 10^{-3}$	۰/۳۵
لجستیک	۸/۹۷	$0.001 <$	$3/2 \times 10^{-4}$	$1 \times 10^{-2}$	۰/۱۵

مقدار مبنا برابر ۱/۹۳ است که از توزیع  $t$  چند متغیره با ۶۳ درجه آزادی به دست می‌آید.

مدل معنادار شده، در مجموعه مدل‌های مناسب قرار-گرفتند که در بین آنها مدل ایماکس بیشترین آماره  $T$  را داشت. میانه دوز مؤثر با استفاده از این مدل  $20 \times 10^{-0}$  و حداکثر دوز مؤثر  $3 \times 10^{-3}$  برآورد شد.

در مدل‌های دوز-پاسخ، اغلب هر مدل ویژگی و مزایای خود را دارد؛ برای مثال، مدل خطی و لگ خطی دارای پارامتر کمتری هستند، در نتیجه تفسیر آنها ساده‌تر است. برعکس مدل‌هایی مانند ایماکس و لجستیک، از جمله مدل‌هایی هستند که پارامتر بیشتری دارند، در نتیجه برای برازش این مدل‌ها باید در مطالعه دست کم ۵ دوز مختلف داشته باشیم، اما از طرف دیگر این مدل‌ها می‌توانند پارامترهایی مانند میانه دوز مؤثر و حداکثر اثر را برآورد کنند و اگر دارو به حد اشباع برسد، استفاده از این مدل‌ها مناسب‌تر است؛ بنابراین محقق می‌تواند بر اساس اهداف مطالعه، مدل مورد نظر را انتخاب کند؛ از-طرف دیگر با توجه به اینکه تمام مدل‌ها معنادار شدند، برای برآورد میانه و حداکثر دوز مؤثر می‌توان از ترکیب تمام مدل‌های مناسب استفاده کرد و هیچ مدلی را از-دست نداد. مدل‌هایی که مقدار آماره  $T$  بیشتر و برازش بهتری در برآورد این دوز داشتند، از وزن بیشتری برخوردار بودند. در نهایت با استفاده از روش ترکیب مدل‌ها، میانه دوز مؤثر  $17 \times 10^{-0}$  و حداکثر دوز مؤثر  $7 \times 10^{-3}$  برآورد شد.

برتر و همکاران نیز در این زمینه مطالعه مشابهی انجام دادند (۱۶). این مطالعه روی بیماری سندروم روده تحریک‌پذیر و روی ۵ دوز آزمایش انجام شد. هدف در این مطالعه تخمین کمترین غلظت مؤثر بود. چهار مدل

طبق جدول شماره ۲، در تمام مدل‌ها مقدار آماره  $T_m$  بزرگ‌تر از مقدار مبناست که این مقدار بحرانی با استفاده از توزیع  $t$  چند متغیره با ۶۳ درجه آزادی و خطای نوع اول ۰/۰۵ برابر با ۱/۹۳ است. چون در این مطالعه تعداد کل مشاهدات برابر ۷۰ و تعداد دوزها برابر ۷ است، در نتیجه درجه آزادی ۶۳ به دست می‌آید. در تمام مدل‌ها فرض صفر رد می‌شود و بدین معنی است که تمام مدل‌ها مناسب‌اند و روند دوز-پاسخ را تشریح-می‌کنند. در بین مدل‌ها، مدل ایماکس بیشترین آماره  $T_m$  را دارد. میانه و بالاترین دوز مؤثر با استفاده از این مدل به ترتیب  $20 \times 10^{-0}$  و  $3 \times 10^{-3}$  برآورد شدند.

به منظور دستیابی به دقت بیشتر میانه و حداکثر دوز مؤثر با استفاده از روش ترکیب مدل‌ها نیز برآورد شدند. وزن هر پنج مدل در تخمین دوزهای هدف و برآورد آنها در ستون ۴ و ۵ جدول شماره ۲ آمده است؛ بر اساس یافته‌ها، مدل ایماکس بیشترین و مدل خطی کم‌ترین وزن را داشتند. در نهایت با استفاده از ترکیب پنج مدل، میانه دوز مؤثر  $17 \times 10^{-0}$  و حداکثر دوز مؤثر  $7 \times 10^{-3}$  برآورد شد.

### بحث

هدف از انجام این مطالعه تعیین مجموعه مدل‌های مناسب با استفاده از روش MCPMod و در نهایت برآورد میانه و بالاترین دوز مؤثر بود؛ در این تحقیق پنج مدل خطی، لگ خطی، ایماکس، نمایی و لجستیک به داده‌ها برازش داده شد. در این روش معیار انتخاب مدل، تشریح روند دوز-پاسخ است. بر اساس یافته‌ها هر پنج

جانبی کمتر این ترکیب نسبت به نیفدیپین، قدرت آن نیز ۱/۵ برابر قدرت نیفدیپین بود (۷).

استفاده از روش *MCPMod* می‌تواند افزایش توان مطالعه در تعیین وجود رابطه دوز- پاسخ را سبب شود؛ همچنین این روش می‌تواند علاوه بر طرح موازی در طرح‌های دیگر نیز مورد استفاده قرار گیرد که بررسی این موضوع‌ها برای مطالعات آینده پیشنهاد می‌شود.

### نتیجه‌گیری

با توجه به انعطاف‌پذیری روش *MCPMod*، به نظری می‌رسد که این روش برای انتخاب مدل و در نهایت برآورد دقیق دوزهای هدف روشی مناسب و کارا باشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل یک طرح پژوهشی است که با حمایت‌های مالی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی به‌انجام رسیده است که بدین وسیله از مسئولان محترم دانشکده تقدیر به‌عمل می‌آید.

خطی، ایماکس، نمایی و درجه دو به داده‌ها برازش داده شد؛ از بین این چهار مدل فقط مدل‌های خطی و ایماکس معنا دار شدند، که چون مدل ایماکس بیشترین آماره  $T$  را داشت، از این مدل برای برآورد کمترین غلظت مؤثر استفاده کردند.

در مطالعه دیگری که برترن و همکاران انجام دادند تحقیق روی ۵ دوز آزمایش انجام شد (۳). هدف در این مطالعه نیز برآورد حداقل غلظت مؤثر بود. در این مطالعه پنج مدل خطی، لگ خطی، ایماکس، نمایی و درجه دو به داده‌ها برازش داده شد که تمام مدل‌ها معنادار شدند؛ در این تحقیق نیز چون مدل ایماکس بیشترین آماره  $T$  را داشت، از این مدل برای برآورد حداقل غلظت مؤثر استفاده کردند. آنها در این مطالعه نشان دادند که استفاده از روش *MCPMod* باعث می‌شود توان مطالعه در تعیین وجود رابطه دوز- پاسخ افزایش پیدا کند. دلیران نیا و همکاران (۷)، در مطالعه‌ای که روی داروی آنتی‌اسپاسمودیک انجام دادند، میانه دوز مؤثر را با استفاده از مدل لجستیک  $11 \times 10^{-5}$  گزارش کردند ولی در مطالعه حاضر مدل ایماکس نسبت به مدل لجستیک از دقت بیشتری برخوردار بود.

در مطالعه دیگری که اکبرزاده و همکاران انجام دادند، میانه دوز مؤثر  $12 \times 10^{-5}$  برآورد شد که اندکی با برآورد حاصل از مطالعه حاضر تفاوت دارد. در تحقیق مذکور برای مدل‌های موجود، آزمون نیکویی برازش انجام نشده، در نهایت بهترین مدل معرفی نگردیده بود و تنها میانه دوز مؤثر گزارش شده بود؛ از طرف دیگر در ترکیب مدل‌ها نیز از مدل نمایی استفاده نشده بود؛ اما در مطالعه حاضر علاوه بر برآورد میانه و حداکثر دوز مؤثر، مدل ایماکس در مقام بهترین مدل انتخاب و همچنین از مدل نمایی در ترکیب مدل‌ها استفاده شد (۱۷).

با توجه به اینکه این تحقیق روی ترکیب‌های جدید ۱و۴- دی‌هیدروپیرییدینی انجام شده، علاوه بر عوارض



### منابع

1. Gail M, Krickeberg K, Samet J. Dose Finding in Drug Development. Springer; 2006. pp 320-335.
2. Bretz F., Pinheiro J.C., Liu Y. Dose Finding - A Challenge in Statistics. *Biometrical Journal*, 2008; 50: 480-504.
3. Bretz F., Pinheiro J.C., Branson M. Combining multiple comparisons and modelling techniques in dose-response studies. *Biometrics*, 2005; 61: 738-748.
4. Pinheiro J., Bornkamp B., Bretz F. Design and analysis of dose finding studies combining multiple comparisons and modeling procedures. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 2006; 16: 639-656.
5. Aiati M. *Basical and clinical pharmacology*. Tehran: Rafie Press; 2005.
6. Aiati M. *Golden Book pharmacology*. Tehran: Rafie Press; 2004.
7. Dalirannia L. Evaluation of new phenil amino imidazolyl 1,4-dihydropyridine derivatives as calcium channel antagonist agents on isolated ileum of guinea pig [dissertation]. Tehran: Shahid Beheshti Medical Univ.; 2007.
8. Ivanova A, James A.B, Inna P. Adaptive dose finding on t-statistic for dose-response trials. *Statistics in Medicine*; 2008; 27: 1580-1592.
9. Dobson A. *An Introduction to Generalized Linear models*. Chapman & Hall; 2002. pp 116-121.
10. Chuanpu Hu, Dong Y. Estimation the predictive quality of dose-response after model selection. *Statistics in Medicine* 2007; 25: 230-245.
11. Neter J. *Applied Linear Statistical Models*. Wiley & Sons Inc; 2005. pp 510-550.
12. Buckland, S.T., Burnham, K.P., Augustine, N.H. Model selection: An integral part of inference. *Biometrics* 1997; 53: 603-618.
13. Bretz F. Analysis of dose finding studies. *Statistics in Medicine*. 2007; 22: 65-82.
14. Bornkamp B., Pinheiro J., Bretz F. MCPMod - An R Package for the design and analysis of dose-finding studies. *Journal of Statistical Software*, 2009; 29: 1-23.
15. Crawley J. *The R Book*; 2007; Wiley & Sons Ltd; pp 53-63.
16. Bretz F. On a hybrid method in dose finding studies. *Methods of Information in Medicine*, 2004; 43: 457-461.
17. Akbarzadeh Bagheban A, Nasiri M, Alavi Majd H, Shafaghi B. Estimation of median effective dose of anti spasmodic medicine in adaptive design by combining the models. *Koomeh journal* 2010; 3: 184-189.