

دانشور پزشکی

برآورد میانه‌دز مؤثر و ماکزیمم‌دز مؤثر داروی آدرنالین بر میزان انقباض آئورت سینه‌ای موش‌های دیابتی مواجه‌یافته با دانهٔ پسیلیوم

نویسندگان: روح‌الله روهنده^۱، علیرضا سلطانیان^۲، سقراط فقیه‌زاده^{۳*}، مهرداد روغنی^۴

۱. عضو هیئت‌علمی، دانشکدهٔ علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران،
۲. کارشناس ارشد آمار زیستی، گروه آمار زیستی دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۳. دانشیار، گروه آمار زیستی و مرکز تحقیقات مدل‌سازی بیماری‌های غیرواگیر دانشکدهٔ بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی، همدان، ایران
۴. استاد، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، تهران، ایران.
۵. استاد، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: سقراط فقیه‌زاده E-mail: s.faghihzadeh@zums.ac.ir

چکیده

مقدمه و هدف: هدف اصلی توسعهٔ دارو، یافتن دز یا دامنهٔ دز دارویی است که مؤثر و ایمن باشد. یکی از اهداف مهم در مطالعات دارویی برآورد دزهای هدف می‌باشد که برای این مهم معمولاً از طرح موازی استفاده می‌شود. هدف از این مطالعه تعیین میانه‌دز و حداکثر اثر داروی آدرنالین بر میزان انقباض آئورت سینه‌ای موش‌های دیابتی که به آن‌ها دانهٔ اسفرزه داده شده بود، است.

مواد و روش‌ها: تحقیق حاضر یک مطالعهٔ تجربی با پنج دز مختلف داروی آدرنالین بر روی چهل موش صحرایی نر سفید نژاد ویستار، در محدودهٔ وزنی $302 \pm 9/8$ گرم و در محدودهٔ سنی ۱۲ تا ۱۴ ماه می‌باشد. در این مطالعه، چهار مدل دز پاسخ (خطی، ایماکس، درجه‌دو و ایماکس سیگموئید) برای برآزش به داده‌ها در نظر گرفته شد. در نهایت برای انتخاب مدل از معیار آکائیک استفاده شد و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار R انجام شد.

نتایج: با استفاده از معیار آکائیک (AIC) مدل ایماکس بهترین مدل شناخته شد و براساس آن میانه‌دز مؤثر (ED_{50}) $6/6 \times 10^{-8}$ مولار برآورد شد و حداکثر اثر (E_{max}) با استفاده از این مدل $1/38$ گرم در واحد سطح برآورد شد.

نتیجه‌گیری: نیمی از ماکزیمم‌اثر میزان انقباض آئورت سینه‌ای موش‌های دیابتی که به آن‌ها دانهٔ اسفرزه داده شده، در دز $6/6 \times 10^{-8}$ مولار از داروی آدرنالین رخ می‌دهد و با توجه به مقدار حداکثر اثر یعنی $1/38$ گرم در واحد سطح، می‌توان نتیجه گرفت که از این نقطه به بعد هر چه میزان دز را زیادتر کنیم، در میزان انقباض تغییری مشاهده نمی‌کنیم.

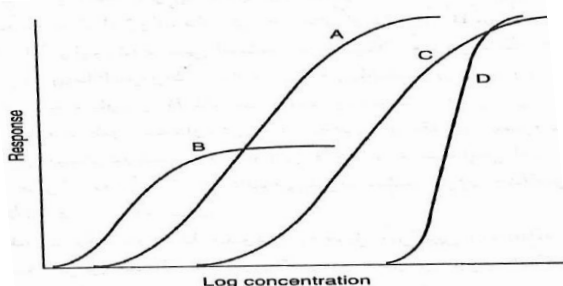
واژگان کلیدی: آدرنالین، دیابت، اسفرزه، دزپاسخ

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیست و چهارم-شماره ۱۲۷
اسفند ۱۳۹۵

دریافت: ۱۳۹۵/۱۰/۰۵
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۵/۱۱/۱۰
پذیرش: ۱۳۹۵/۱۱/۱۸

مقدمه

کند (۵). یکی از اهداف مطالعات دُز-پاسخ، تعیین مدل دُز-پاسخ مناسب است. برای برازش مدل در داده‌های دُز-پاسخ از روش مدل‌بندی^۱ استفاده می‌شود. در این روش یک مدل پارامتری به داده‌ها برازش می‌شود و دُز به‌عنوان یک متغیر کمی در نظر گرفته می‌شود. روش مدل‌بندی که برای پیدا کردن دُز می‌باشد، براساس تابعی است که رابطه بین دُز و نقطه انتهایی^۲ بالینی را بیان می‌کند. مدلی که بر روی داده‌ها برازش می‌شود، برای آزمون وجود رابطه دُز-پاسخ و برآورد دُز (دُزهای) مناسب، برای رسیدن به پاسخ مناسب و موردنظر می‌باشد. اعتبار نتایج روش مدل‌بندی به انتخاب صحیح مدل دُز-پاسخ بستگی دارد (۱). همان‌طور که در شکل ۱ دیده می‌شود، با توجه به محور مقدار مصرف، منحنی داروهای A و B در سمت چپ منحنی داروهای C و D قرار دارند و به همین دلیل گفته می‌شود داروهای A و B قدرت بیشتری دارند. قدرت یک دارو، با غلظت یا مقدار مصرفی دارو که در آن حداکثر ۵۰ درصد اثر دارو بروز می‌کند، ارتباط دارد. بنابراین قدرت فارماکولوژیک داروی A کمتر از داروی B می‌باشد، البته داروی A در بعضی از مقادیر مصرف خود، اثر بیشتری نسبت به داروی B دارد. علت این امر، بیشتر بودن حداکثر میزان تأثیر داروی A است (۶).



شکل ۱. منحنی مقدار مصرف-پاسخ برای چهار دارو بیشترین میزان تأثیر، نشان‌دهنده حد نهایی منحنی بر روی محور عمودی نمودار مقدار مصرف-پاسخ

انتخاب دُز خیلی بالا ممکن است مسمومیت دارویی یا مشکلات ایمنی غیر قابل جبرانی را در پی داشته باشد؛ همین‌طور انتخاب دُز خیلی پایین ممکن است کارایی و اثربخشی لازم را نداشته باشد. به همین خاطر مطالعات پیدا کردن دُز، یک نقش کلیدی و بسیار مهم را در برنامه توسعه دارو ایفا می‌کند (۱). در صنعت داروسازی، برای طراحی و سنتز داروهای جدید، کاهش عوارض جانبی و افزایش کارایی این داروها نسبت به داروهای قبلی یکی از اهداف مهم به‌شمار می‌رود؛ لذا تعیین مدل مناسب و برآورد دُزهای هدف با دقت بالا از اهداف مهم در مطالعات دُز پاسخ هستند. دُز (برای مواد شیمیایی رادیواکتیو) مقدار انرژی پرتو که توسط بدن جذب می‌شود را دُز-تابش می‌گویند (۲). رابطه دُز-پاسخ یا رابطه مواجهه-گر-پاسخ به ارتباط بین یک مقدار از مواجهه‌گر یا تیمار و درصد یا احتمال یک برآمد در فرد یا جامعه اطلاق می‌شود. دُز ممکن است یک مقدار یا مدت زمان مواجهه باشد که نتیجه آن ممکن است مطلوب باشد؛ مانند کاهش فشارخون بالا. یا نامطلوب باشد، مانند سرگیجه، تهوع و افزایش خطر ابتلا به سرطان. به‌عنوان مثال، با افزایش تعداد سیگارهایی که در طول روز کشیده می‌شود و همچنین با افزایش طول مدت سیگارکشیدن، ریسک ابتلا به سرطان ریه افزایش پیدا می‌کند. رابطه یکنواخت بین افزایش خطر بیماری با افزایش پرتودهی، اغلب به‌عنوان نشانه‌ای از رابطه علی بین پرتودهی و خطر است (۳). مطالعه دُز-پاسخ و توسعه مدل‌های دُز-پاسخ، محور اصلی برای تعیین سطوح «ایمنی» و «خطرات» و دُزهای داروها، آلاینده‌های بالقوه و مواد دیگر است که انسان‌ها و موجودات دیگر در مواجهه با آن‌ها هستند. این تصمیم‌گیری‌ها اغلب پایه و اساسی برای سیاست‌های عمومی است (۴). در مواجهه با یک بیمار که به درمان نیاز دارد، پزشک باید از بین داروهای متنوع موجود، آن دارویی را برگزیند و مقدار مصرف مناسبی از آن را تجویز نماید که بیشترین سود و کمترین سمیت را ایجاد

¹. Modeling Approaches

². Endpoint

مقدار مصرفی دارو که در آن حداکثر ۵۰ درصد حداکثر اثر دارو بروز می‌کند، ارتباط دارد؛ یعنی در یک پاسخ معین از داروهای مختلف، هرچه میانه‌دز مؤثر کمتر باشد، نشان‌دهنده قدرت بیشتر آن دارو می‌باشد (۸). همچنین ماکزیم‌دز مؤثر^۸، بیشترین دزی است که با افزایش آن، افزایش معنی‌داری در اثر دارویی به وجود نمی‌آید و دزهای بیشتر از آن با خطر مسمومیت همراه است.

مواد و روش‌ها

نمونه‌های مورد بررسی در این مطالعه، موش‌های صحرایی نر سفید نژاد ویستار به تعداد ۴۰ (انستیتو پاستور، تهران) در محدوده وزنی $302 \pm 9/8$ گرم و در محدوده سنی ۱۲ تا ۱۴ ماه در پنج دز مختلف و در هر دز ۸ موش دیابتی بررسی شدند که این دزها عبارت‌اند از: 10-4, 10-7, 10-8, 10-9. میزان انقباض آئورت سینه‌ای در موش صحرایی دیابتی به‌عنوان متغیر پاسخ در نظر گرفته شد. رخداد مورد نظر در این مطالعه بیماری دیابت قندی است و متغیر پاسخ که میزان انقباض آئورت سینه‌ای موش صحرایی دیابتی بود، اندازه‌گیری شد.

در مطالعه حاضر ابتدا سعی شد بهترین مدل آماری دز-پاسخ انتخاب تا بر مبنای آن دزهای بهینه تعیین گردد.

مدل‌های به‌کاررفته در این پژوهش عبارت بودند از:

مدل خطی^۹ $f(d, \theta) = E_0 + \delta d$ ، مدل ایماکس^{۱۰}

مدل درجه‌دو^{۱۱} $f(d, \theta) = E_0 + \frac{E_{\max} d}{(ED_{50} + d)}$

و مدل ایماکس $f(d, \theta) = E_0 + \beta_1 d + \beta_2 d^2$

سیگموئید^{۱۲} $f(d, \theta) = E_0 + \frac{E_{\max} d^h}{(ED_{50}^h + d^h)}$. مدل ایماکس برای

مدل‌سازی داده‌های با پاسخ پیوسته در کارآزمایی بالینی گروه موازی، رابطه دز-پاسخ را برای یک ترکیب تجربی بررسی می‌کند. پارامتر E_0 نشان‌دهنده پاسخ پلاسیبوست؛ در واقع مدل E_{\max} اثر دز صفر (E_0) را وقتی که دارو

می‌باشد. در شکل ۱، حداکثر میزان تأثیر داروهای A, C, D برابر هستند، اما حداکثر میزان تأثیر همگی آن‌ها بیشتر از داروی B می‌باشد.

مهم‌ترین اهدافی که در مطالعات دز-پاسخ وجود دارد عبارت‌اند از: ۱. تعیین وجود روند دز-پاسخ. در مطالعات دز-پاسخ ابتدا مشخص می‌کنیم که آیا روند دز-پاسخ وجود دارد یا خیر. به عبارت دیگر، آیا هرچه میزان دز بیشتر می‌شود، در میزان پاسخ از لحاظ ایمنی یا کارایی تغییرات مطلوبی دیده می‌شود؟ به وجود روند دز-پاسخ در مطالعات دارویی نظریه برهان^۱ نیز می‌گویند (۷). ۲. تعیین مدل دز-پاسخ. ۳. برآورد دزهای هدف، مانند میانه^۲ و حداقل دز مؤثر^۳. ۴. دزهایی که نرخ پاسخ بالا دارند، مانند حداکثر دز مؤثر^۴.

بعد از برازش مدل‌های مختلف به داده‌ها، یکی از مسائل مهم، مسئله انتخاب مدل^۵ است. معمولاً برای مقایسه مدل‌ها و انتخاب بهترین مدل، از معیارهای مختلفی استفاده می‌شود. ضریب تعیین (R^2)، معیار اطلاع آکائیک^۶ و معیار بیزی^۷ جزء پرکاربردترین آن‌ها هستند. مثلاً بزرگ‌تر بودن ضریب تعیین یا کوچک‌تر بودن معیار اطلاع آکائیک و معیار اطلاع بیزی نشانگر برازش مدل بهتر است. استفاده از این معیارها در نهایت به انتخاب یک مدل منجر می‌شود که در بین مدل‌های موجود به‌عنوان بهترین مدل در نظر گرفته می‌شود و بقیه مدل‌ها کنار گذاشته می‌شوند. مدل‌هایی که در این مطالعه برای برآورد دزهای هدف به‌کار رفته‌اند، عبارت‌اند از: مدل ایماکس، مدل درجه دو، مدل ایماکس سیگموئید و مدل خطی. هدف این مطالعه تعیین مدل دز-پاسخ مناسب و در نهایت برآورد میانه‌دز مؤثر و حداکثر دز مؤثر است.

میانه‌دز مؤثر، دزی است که در آن نیمی از ماکزیمم پاسخ دارو دیده می‌شود. قدرت یک دارو با غلظت یا

1. Proof-of-concept (POC)

2. Median effective dose

3. Minimum effective dose

4. Maximum safe dose

5. Model Selection

6. AIC

7. BIC

8. Maximum effective dose

9. Linear Model

10. Emax Model

11. Quadratic Model

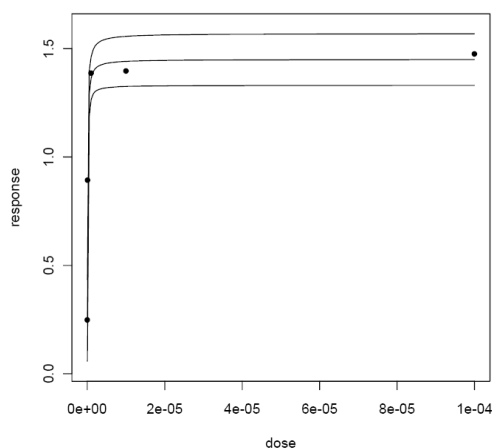
12. Sigmoid Emax Model

جدول ۲. برآورد پارامترها در مدل ایماکس

ضرایب	E_0	E_{max}	ED_{50}
مقدار ضرایب	۰/۰۶۵۵	۱/۳۸	۶/۶*۱۰-۸

شکل ۳ نمودار ایماکس برازش شده را با باندهای

اطمینان ۹۵ درصد نشان می‌دهد.
Dose-Response Curve



شکل ۳. نمودار دز-پاسخ مدل ایماکس با سه پارامتر

$$E_0, E_{max}, ED_{50}$$

مدل درجه‌دو: مدل درجه‌دو دارای سه پارامتر E_0, β_1, β_2 است. β_2 تعیین‌کننده شکل منحنی است. اگر β_2 منفی باشد، منحنی شکل چترمانند پیدا می‌کند و اگر β_2 مثبت باشد، شکل منحنی چتر برعکس می‌شود. با توجه به اینکه علامت β_2 مثبت می‌باشد، بنابراین شکل منحنی به صورت چتر برعکس می‌شود. برآورد پارامترها در مدل درجه‌دو در جدول ۳ آمده است:

جدول ۳. برآورد پارامترها در مدل درجه‌دو

ضرایب	E_0	β_1	β_2
مقدار ضرایب	۰/۷۹۶۶	۷/۲۲*۱۰-۴	-۶/۵۵*۱۰-۸

نمودار دز-پاسخ مربوط به مدل درجه‌دوم در شکل ۴ آمده است.

موجود نیست، پیش‌بینی می‌کند و $E_0 + E_{max}$ نشان‌دهنده حداکثر اثر ممکن دزی است که به‌عنوان بیشترین مقدار دز می‌باشد. همچنین ED_{50} دزی است که نیمی از اثر ماکزیم E_{max} و h شیب و شکل نمودار ایماکس را نشان می‌دهد (۹).

نتایج

مدل خطی: مدل خطی دارای دو پارامتر E_0 (اثر پایه یا پلاسیبو) و δ (شیب خط) است که در این مطالعه به ترتیب ۰/۹۵۴۳ و ۵۶۳۳/۹ برآورد شدند. همان‌طور که ملاحظه می‌کنید شیب خط مثبت می‌باشد. برآورد پارامترها در مدل خطی در جدول ۱ آمده است:

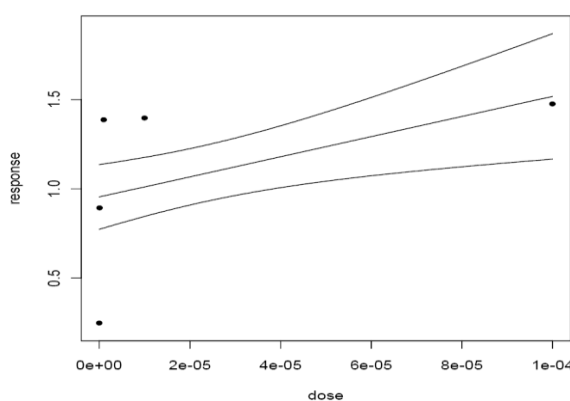
جدول ۱. برآورد پارامترها در مدل خطی

ضرایب	E_0	δ
مقدار ضرایب	۰/۹۵۴۳	۵۶۳۳/۹

نمودار دز-پاسخ مربوط به مدل خطی در شکل ۲ آمده

است.

Dose-Response Curve



شکل ۲. نمودار دز-پاسخ مدل خطی با دو پارامتر E_0

و δ

مدل ایماکس: مدل ایماکس دارای سه پارامتر E_0, E_{max}, ED_{50} است. E_0 اثر پایه (پلاسیبو) E_{max} حداکثر تغییر نسبت به اثر پایه و ED_{50} دزی است که نیمی از ماکزیم‌اثر در آن دز روی می‌دهد که به آن میانه‌دز مؤثر نیز می‌گویند. برآورد پارامترها در مدل ایماکس در جدول ۲ آمده است:

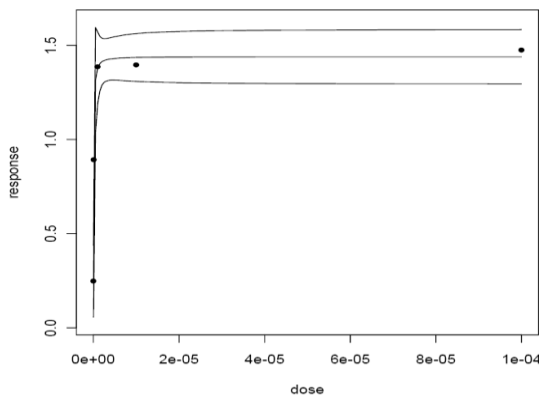
سیگموئید در جدول ۴ آمده است:

جدول ۴. برآورد پارامترها در مدل ایماکس سیگموئید

ضرایب	E_0	E_{max}	ED_{50}	N
مقدار ضرایب	۰/۱۳۹	۱/۳۰	۷/۶۲*۱۰-۸	۱/۱۸

نمودار دُز-پاسخ مربوط به مدل ایماکس سیگموئید در شکل ۵ آمده است.

Dose-Response Curve



شکل ۵. نمودار دُز-پاسخ مدل ایماکس سیگموئید با

چهار پارامتر E_0, E_{max}, ED_{50}, N

میانگین پاسخ مشاهده شده و پیش‌بینی شده میزان انقباض آئورت سینه‌ای برای چهار مدل ذکر شده، در جدول ۵ آمده است:

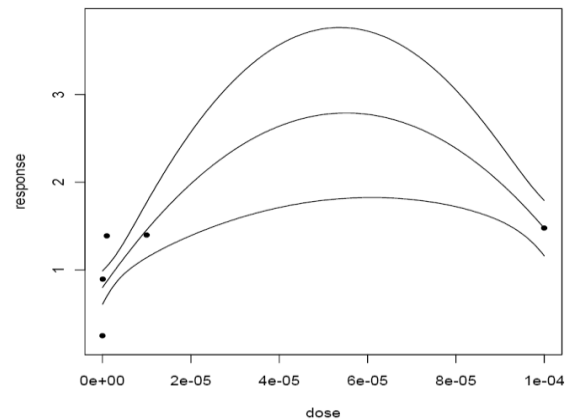
جدول ۵. میانگین پاسخ مشاهده شده و پیش‌بینی شده میزان انقباض آئورت سینه‌ای در مدل‌های خطی، ایماکس، درجه دو و ایماکس سیگموئید به ازای دُزهای مختلف

دُز	۰/۰۰۰۰۱	۰/۰۰۰۰۱	۰/۰۰۰۰۱	۰/۰۰۰۰۱	۰/۰۰۰۰۰۰۱
میانگین پاسخ در چهار مدل	۰/۲۵	۰/۸۹	۱/۳۹	۱/۴۰	۱/۴۷
میانگین پاسخ مشاهده شده	۰/۹۵	۰/۹۵	۰/۹۶	۱/۰۱	۱/۵۲
میانگین پاسخ پیش‌بینی شده در مدل خطی	۰/۲۵	۰/۹۰	۱/۳۶	۱/۴۴	۱/۴۵
میانگین پاسخ پیش‌بینی شده در مدل ایماکس	۰/۸۰	۰/۸۰	۰/۸۷	۱/۴۵	۱/۴۷
میانگین پاسخ پیش‌بینی شده در مدل درجه دو	۰/۲۵	۰/۸۹	۱/۳۸	۱/۴۳	۱/۴۴

انقباض آئورت سینه‌ای، افزایش می‌یابد.

همان‌طور که در جدول فوق مشاهده می‌شود، میانگین پاسخ‌ها دارای یک روند صعودی هستند؛ یعنی با افزایش دُز در موش‌های دیابتی میانگین پاسخ، یعنی میزان

Dose-Response Curve



شکل ۴. نمودار دُز-پاسخ مدل درجه دوم با سه

پارامتر E_0, β_1, β_2

مدل ایماکس سیگموئید: مدل ایماکس سیگموئید توسعه یافته، مدل ایماکس با یک پارامتر اضافی N می‌باشد. این مدل روابط دُز-پاسخ پیچیده را توصیف می‌کند. بنابراین مدل ایماکس سیگموئید دارای چهار پارامتر E_0, E_{max}, ED_{50}, N می‌باشد.

E_0 اثر پایه، E_{max} یا حداکثر اثر، معرف ماکزیمم تغییرات نسبت به اثر پایه و ED_{50} دُزی است که نیمی از ماکزیمم اثر در آن روی می‌دهد که به آن میانه دُز مؤثر نیز می‌گویند و N که تعیین‌کننده شیب مدل در ED_{50} می‌باشد، میزان حساسیت به پاسخ دامنه دُز دارو را پیش‌بینی می‌کند. برآورد پارامترها در مدل ایماکس

بحث و نتیجه‌گیری

در طرح موازی به تمام دُزها مشاهدات یکسانی اختصاص یافت. بعد از اینکه تعداد نمونه در طرح موازی به دست آمد، چهار مدل خطی^۱، ایماکس^۲، ایماکس سیگموئید^۳ و درجه‌دو^۴ به داده‌ها برازش داده شد. در این مطالعه، تحقیق بر روی پنج دُز آزمایش انجام شد. هدف در این مطالعه برآورد حداکثر دُز مؤثر^۵ مؤثر^۶ و میانه‌دُز مؤثر^۷ بود. در اینجا معیار انتخاب مدل، معیار آکائیک^۷ است. از بین مدل‌هایی که به داده‌ها داده‌ها برازش شد، مدل ایماکس کمترین مقدار معیار آکائیک را به خود اختصاص داد و بنابراین مدل ایماکس به‌عنوان بهترین مدل از بین مدل‌های برازش‌شده برای داده‌های این تحقیق در نظر گرفته شد.

در مدل‌های دُز-پاسخ معمولاً هر مدل ویژگی و مزایای خاص خود را داراست؛ مثلاً مدل خطی دارای پارامتر کمتری است، در نتیجه تفسیر آن ساده‌تر است. برعکس مدل‌هایی مانند ایماکس و لجستیک و ایماکس سیگموئید از جمله مدل‌هایی هستند که پارامتر بیشتری دارند؛ در نتیجه برای برازش این مدل‌ها باید در مطالعه، حداقل پنج دُز مختلف داشته باشیم. اما از طرف دیگر، این مدل‌ها می‌توانند پارامترهایی مانند میانه‌دُز مؤثر و حداکثر اثر را برآورد کنند و اگر دارو به حد اشباع برسد، استفاده از این مدل‌ها مناسب‌تر است. همچنین مشخص شد مدل‌هایی که آماره آکائیک کمتری دارند، دارای برازش بهتری در برآورد دُز هدف بودند.

در اینجا در مورد نتایجی که از برازش مدل‌ها به دست آوردیم بحث می‌کنیم و به تفسیر و نتیجه‌گیری آن‌ها می‌پردازیم. اما قبل از پرداختن به بحث و تفسیر و نتیجه‌گیری مدل‌ها، مقادیر آکائیک و خطای استاندارد

باقی‌مانده به تفکیک مدل‌ها در جدول ۶ آورده شده است:

جدول ۶. مقادیر آکائیک و خطای استاندارد
باقی‌مانده برای مدل‌های برازش‌شده

خطای استاندارد باقی‌مانده	مقدار آکائیک	مدل
۰/۲۶۳۴۵	۱۱/۶۸۵۲۵	ایماکس
۰/۴۴۱۰۴	۵۲/۹۰۷۶۷	درجه‌دو
۰/۲۶۶۹۴	۱۳/۶۴۲۳۷	ایماکس سیگموئید
۰/۴۹۲۸۱	۶۰/۸۵۳۳۵	خطی

برای مدل خطی با توجه به بیشتر بودن خطای استاندارد باقی‌مانده آن نسبت به سه مدل دیگر و دارا بودن کمترین مقدار آکائیک مشخص شد که این مدل برازش خوبی برای داده‌های ما نمی‌باشد.

برای مدل ایماکس سیگموئید که دارای چهار پارامتر E_0 , E_{max} , ED_{50} , N می‌باشد، $ED_{50} \times 10^{-8} \times 7/62$ برآورد شد و نشانگر این است که ۵۰ درصد از اثر ماکزیمم یعنی میزان انقباض آئورت سینه‌ای در این دُز روی می‌دهد. در این مدل حداکثر اثر یا ماکزیمم تغییرات نامطلوب نسبت به اثر پایه $1/30$ برآورد شد؛ این بدان معنی است که از این نقطه به بعد، هرچه قدر که میزان دُز بیشتر شود، دیگر پاسخی مشاهده نمی‌شود. به عبارت دیگر، در این نقطه پاسخ اشباع می‌شود. برآورد حداکثر اثر در این مدل کمی کوچک‌تر از برآورد حداکثر اثر در مدل ایماکس است و این نشان می‌دهد که در این مدل نسبت به مدل ایماکس زودتر به نقطه اشباع می‌رسیم. همچنین مقدار پارامتر N در این مدل $1/18$ برآورد شد که همان شیب مدل در ED_{50} می‌باشد. برای مدل درجه‌دو که دارای سه پارامتر E_0, β_1, β_2 است، $d_{opt} = -\beta_1 / 2\beta_2$ نشان‌دهنده دُزی است که ماکزیمم (مینیمم) پاسخ در آن روی می‌دهد که در اینجا $5/51 \times 10^{-5}$ به دست آمد و نشان‌دهنده این است که بیشترین میزان انقباض آئورت سینه‌ای برای مدل

1. Linear Model
2. Emax Model
3. Sigmoid Emax Model
4. Quadratic Model
5. MED
6. ED50
7. AIC

(۱۱). از سوی دیگر، اثرات هیپوگلیسمیک و هیپوکلسترولمیک گیاه اسفرزه در مطالعات مختلف به اثبات رسیده است (۱۵، ۱۴، ۱۲، ۱۷). در مطالعه‌ای که توسط vergara و همکاران در سال ۱۹۹۹ انجام شد، خوکچه‌های نر از نژاد Hartley رژیمی شامل ۱۹gr چربی به ازای هر ۱۰۰gr غذا مشتمل بر اسیدهای چرب اشباع، پلی‌آنسچوره و مونوآنسچوره با نسبت ۱:۲:۳۵ و ۳۵gr کربوهیدرات به‌ازای هر ۱۰۰gr غذا که ۸۰ درصد آن توسط سوکروز تأمین می‌شد دریافت نمودند. رژیم در تمام حیوانات مشابه بود و فقط منبع فیبر آن تفاوت داشت: سلولز در گروه کنترل، پسیلیوم و پکتین. گروه دریافت‌کننده پکتین ۳۶ درصد و پسیلیوم ۶۷ درصد کاهش در غلظت کلسترول پلاسما داشتند ($P < 0.001$). همچنین نشان داده شد که LDL در همسترهایی که رژیم حاوی فیبرهای محلول دریافت کرده‌اند، قابلیت ایجاد اکسیداسیون کمتری نسبت به گروه کنترل دارد (از طریق تولید مواد واکنشگر با تیوباربتوریک اسید). یافته‌ها نشان داد که پسیلیوم می‌تواند هیپرلیپیدمی مرتبط با رژیم‌هایی پرچربی و سوکروز را معکوس کند و فیبرهای محلول نیز نقش آنتی‌اکسیدان بالقوه‌ای بر روی LDL در گردش دارند (۱۳). در مطالعه Rodriguez و همکاران در سال ۲۰۰۳ که بر روی رت‌های حامل ژن B27-HLA انجام شد، حیوانات به مدت سیزده هفته رژیم‌های مکمل‌های فیبر (۵ درصد پسیلیوم) دریافت کردند و سپس میزان تولید اسید چرب با زنجیره کوتاه در لومن کولونی اندازه‌گیری شد (به‌عنوان مهارگر تولید سیتوکین‌ها). یافته‌ها نشان داد که تولید اسید چرب با زنجیره کوتاه به‌طور معنی‌داری در موش‌های دریافت‌کننده پسیلیوم افزایش می‌یابد که می‌تواند در مهار مدیاتورهای پیش‌التهابی اثر سینرژیک داشته باشد. همچنین مکمل‌های فیبرهای غذایی مدیاتورهایی مثل نیتریک اکساید، لوکوترین B4 و TNF آلفا را نیز کاهش داد (۱۶). در مطالعه دکتر روغنی و همکاران در سال ۲۰۰۶، اثر مصرف خوراکی دانه اسفرزه به مدت دو ماه بر پاسخ‌گویی انقباضی آنورت ایزوله در مدل تجربی

درجه‌دو در دژ $10^{-5} \times 5/51$ رخ داده است. برای مدل ایماکس که دارای سه پارامتر ED_{50} ، E_{max} و E_0 است و کمترین مقدار آکائیک را دارد، در این مدل برآورد $ED_{50} = 10^{-8} \times 6/6$ بود و نشان‌دهنده این است که در این دژ، ۵۰ درصد از حداکثر اثر در میزان انقباض آنورت سینه‌ای روی می‌دهد. در این مدل E_{max} (حداکثر تغییر از اثر پایه) $1/38$ برآورد شد؛ این بدان معنی است که هرچه قدر که میزان دژ بیشتر شود، دیگر تغییری در پاسخ مشاهده نمی‌شود؛ به عبارت دیگر در این نقطه پاسخ به مرحله اشباع می‌رسد. علت این موضوع از دیدگاه فارماکولوژی اشباع‌شدن تمام گیرنده‌های دارویی است که باعث می‌شود هیچ واکنشی بین مولکول‌های دارو و گیرنده‌ها رخ ندهد و در نتیجه با افزایش دژ هیچ افزایشی در پاسخ مشاهده نمی‌شود. نمودار دژ-پاسخ مدل E_{max} می‌تواند با افزایش در دژ به‌طور نسبی افزایش یا کاهش داشته باشد. اگر پاسخ کاهش یابد، مقدار پارامتر E_{max} منفی خواهد شد. تمام پاسخ‌های فارماکولوژیک باید دارای یک حداکثر اثر (E_{max}) باشند. بدون در نظر گرفتن اینکه غلظت دارو تا چه حد بالا خواهد رفت، بالاخره نقطه‌ای وجود دارد که بعد از آن دیگر افزایشی در پاسخ مشاهده نمی‌شود. اگر در یک بیمار خاص، افزایش مقدار مصرف دارو منجر به افزایش پاسخ بالینی نشود، می‌توان گفت به حداکثر رسیده‌ایم. از جمله اثرات دیابت بر روی سیستم عروقی کاهش ظرفیت وازودیلاتوری می‌باشد. در مطالعه‌ای که به‌منظور ارزیابی پاسخ‌دهی قلبی عروقی در موش‌های دیابتی توسط Jobidon و همکاران در سال ۱۹۸۹ انجام شده، به‌دنبال تجویز ایزوپروترونول (β آگونیست) در گروه دیابتی با استرپتوزوتوسین، افت فشار سیستولی و دیاستولی نسبت به گروه غیردیابتی قابل توجه بوده است (۱۰). همچنین پاسخ انقباضی عروقی نیز در دیابت افزایش می‌یابد. در مطالعه Abebe و همکاران نشان داده شد که پاسخ انقباضی برخی نواحی عروقی مثل آنورت سینه‌ای به نورآدرنالین و کلروپتاسیم در موش‌های دیابتی نسبت به حیوانات سالم به‌طور معنی‌داری افزایش دارد

ایماکس که یکی از مدل‌های کاربردی دُز پاسخ می‌باشد و در این مطالعه به‌عنوان بهترین مدل برازش شد. این دُزها را برآورد کردیم. لازم است که فواید برآورد حداکثر دُز مؤثر و میانه‌دُز مؤثر را بیان کنیم. حداکثر دُز مؤثر برای اجتناب از افزایش غیرمؤثر مصرف دارو که با خطر مسمومیت همراه است، مفید می‌باشد و قدرت یک دارو با غلظت یا مقدار مصرفی دارو که در آن ۵۰ درصد حداکثر اثر دارو بروز می‌کند، ارتباط دارد؛ یعنی در یک پاسخ معین از داروهای مختلف، هرچه میانه‌دُز مؤثر کمتر باشد، نشان‌دهنده قدرت بیشتر آن دارو می‌باشد.

منابع

1. Bertz F, Hsu J, Pinheiro J, et al. Dose finding: a challenge in statistics. *Biometrical Journal* 2008; 50(4): 480-504.
2. Dose-response relationship. (Accessed October 6 2015, at www.greenfacts.org/glossory/def/dose_response_relationship_dose_response.htm).
3. Kotz S, Balakrishnan N, Read C.B, et al. *Encyclopaedia of Biostatistics*. New Jersey: Wiley & Sons, 2006; 59-71.
4. Dose-Response relationship. (Accessed October 6 2015, at http://en.wikipedia.org/wiki/Dose_Response_relationship).
5. Katzvng BG. *Principles of basic and clinical pharmacology*, Translator: Aiati M. Tehran: Rafi: 2005; 10-40.
6. Aiati M. *Pharmacology*. Tehran: Rafi: 2008: p. 10-15.
7. Ivanova A, James AB, Inna P. Adaptive dose finding on t -statistic for dose-response trials. *Statistics in Medicine* 2008; 27: 1580-1592.
8. Aiati M. *Basical and clinical Pharmacology*. Tehran: Rafie Press; 2005.
9. Brain P, Kirby S, Larionov R. Fitting Emax models to clinical trial dose-response data when the high dose asymptote is ill defined. *Pharmaceutical Statistics* 2014; 13 : 364-370.
10. Jobidon C, Nadeau A, Tancrede G. Diminished hypotensive response to isoproterenol in streptozotocin-diabetic rats. *General Pharmacology* 1989; 20(1):39-45.

دیابت قندی در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها نشان داد که مصرف خوراکی دانه اسفرزه به مدت دو ماه در کاهش انقباضی سیستم عروق و احتمالاً در جلوگیری از بروز هیپرتانسیون متعاقب آن، در مدل تجربی دیابت قندی نوع I در موش صحرایی مؤثر می‌باشد (۱۸). یکی از نقاط قوت این مطالعه این است که براساس مطالعاتی که تاکنون در این زمینه انجام شده است، این میزان دُزها یعنی حداکثر دُز مؤثر و میانه‌دُز مؤثر داروی آدرنالین بر میزان انقباض آئورت سینه‌ای موش‌های دیابتی مواجهه‌یافته با دانه اسفرزه، برآورد نشده‌اند. ما در این مطالعه برای اولین بار و باتکیه بر روش‌های پیشرفته آماری، براساس مدل

11. Abede W, Harris KH, Macleod KM. Enhanced Contractile responses of arteries from diabetic rats to α_1 -adrenoceptor stimulation in the absence and presence of extracellular calcium. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1990; (16): 239-248.
12. Kritchevsky D, Tepper SA, Klurfeld DM. Influence of psyllium preparations on plasma and liver lipids of cholesterol-fed rats. *Artery* 1995; 21(6):303-11.
13. Vargara-Jimenez M, Furr H, Fernandex ML. Pectin and psyllium decrease the susceptibility of LDL to oxidation in guinea pig. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 1999; 10(2):118-24.
14. Marlett JA, Fischer MH. The active fraction of psyllium seed husk. *Proceedings of the Nutrition Society* 2003; 62(1):207-9.
15. Edwards S, Chaplin MF, Blackwood AD. Primary structure of arabinoxylans of ispaghula husk and wheat bran. *Proceedings of the Nutrition Society* 2003; 62(1):217-22.
16. Rodriguez ME, Galvez J, Camuesco D. Intestinal anti-inflammatory activity of dietary fiber (plantago). *Clinical Nutrition* 2003; 22(5):463-71.
17. Schmider RE, Hilgers KF, Schaich MP, et al. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369(9568): 1208-19.
18. Roghani M, Baluchnejad Mojarad T, Yadegari S, et al. Protective effect of Plantago Psyllium seed on contractile reactivity of thoracic aorta of Streptozotocin-diabetic rats. *Arak University of Medical Sciences Journal* 2006; 9: 36-43.

Daneshvar

Medicine

*Scientific-Research
Journal of Shahed
University
24th Year, No.127
February- March 2017*

Received: 25/12/2016

Last revised: 29/01/2017

Accepted: 06/02/2017

Estimation of median and maximum effective concentration of adrenaline on thoracic aortic contraction in diabetic rats exposed to psyllium seed

Rouhollah Rouhandeh^{1,2}, Ali-Reza Soltanian³, Soghrat Faghihzadeh^{4*}, Mehrdad Roghani⁵

1. Abadan School of Medical Sciences, Abadan, Iran.
2. Department of Biostatistics, Tarbiat Modarres University, Tehran, Iran.
3. Department of Biostatistics & Epidemiology and, School of Health, Hamadan University of medical Sciences, Hamadan, Iran.
4. Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Statistics, Zanjan, University of Medical Sciences, Zanjan, Iran
5. Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran.

* Corresponding author e-mail: faghihzadeh@modares.ac.ir

Abstract

Background and Objective: The main purpose of drug development is finding a dose or a range of medicine dose which is both effective and safe. One of the most important goals of drug researches is estimating the target dose. In this study, median and maximum effective concentration of adrenaline on thoracic aortic contraction in diabetic rats exposed to psyllium seed was estimated.

Materials and Methods: This experimental study was performed with five different drug concentrations of adrenaline on 40 male Albino Wistar rats in a weight range of 302 ± 8.9 g and ages of 12-14 months. Four models (Linear, Emax, Quadratic, and Sigmoid Emax) were fitted to the data and the data was analyzed using R package.

Results: Using Akaike's Information criteria (AIC), emax model was chosen as the best one. The median of the effective dose (ED50) was estimated using 6.6×10^{-8} molar dose model. The maximum effect was estimated 1.38 gr/unit of area using this model.

Conclusion: Half of the maximum effect of thoracic aorta contraction in diabetic rats happened in the ones given Esforce seeds in 6.6×10^{-8} molar concentration of adrenaline. The maximum effect of 1.38 g/unit area indicates that the aorta contraction is saturated in this point and as concentration increases, no more changes in contraction will happen.

Keywords: Adrenaline, Diabetes, Psyllium, Dose-response