

Original Article

Comparison of Generalized Weibull and Weibull Parametric Models in Survival Analysis of Patients with Hypertension to Acute Renal Failure: Death due to Cardiovascular Disease as a Competing Risk

Amir Hossein Hashemian¹ , Leila Solouki^{1*} , Mansour Rezaei¹ , Armin Attar² 

¹ Department of Biostatistics, School of Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

² Department of Cardiovascular Medicine, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

***Corresponding Author:**
Leila Solouki; Department of Biostatistics, School of Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

Email:
l_soloki68@yahoo.com,
l.soloki68@gmail.com

Received: 19 Apr, 2020
Accepted: 09 Aug, 2020

Abstract

Background and Objectives: Hypertension is one of the most prevalent diseases affecting numerous people in different societies. One of the major complications of hypertension is the occurrence of acute renal failure. Therefore, it is important to evaluate the survival rate of patients with hypertension until the onset of acute renal failure and determine the factors affecting it.

Methods: This analytical study was conducted using modeling at the Kermanshah University of Medical Science within February 2016-July 2018. The current research examines the survival of patients with hypertension until acute renal failure using the Generalized Weibull Distribution model based on competing risks which included death due to cardiovascular disease. The required information was extracted from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) data file.

Results: Out of 842 patients, 85 died of cardiovascular diseases, 298 were diagnosed with acute renal failure, and 459 were censored. The mean survival time was 929.49 days and its median value was 1029 days. The Akaike value of the generalized Weibull model was less than the Weibull model. These results indicate that based on the generalized Weibull model, the variables of glomerular filtration rate, the number of antihypertensive drugs used on arrival, chronic kidney disease, albumin/creatinine ratio in urine, and gender were effective on the survival of patients.

Conclusion: As evidenced by the obtained results, the Akaike value of the generalized Weibull model is less than the generalized Weibull model. Therefore, the generalized Weibull model has a better fit, compared to the Weibull model.

Keywords: Acute kidney injury; Competing risks; Hypertension; Survival analysis.

DOI: 10.29252/qums.14.5.59

مقایسه مدل پارامتری وایبل و وایبل تعمیم یافته در تحلیل بقای بیماران با فشارخون بالا تا بروز رخداد نارسایی حاد کلیه: مرگ به علت بیماری های قلبی و عروقی به عنوان خطر رقابتی

امیر حسین هاشمیان^۱ , لیلا سلوکی^{۱*} , منصور رضایی^۱ , آرمین عطار^۲ 

چکیده

زمینه و هدف: بیماری فشارخون بالا یکی از شایع ترین بیماری هاست و در همه جوامع افراد زیادی را درگیر کرده است. یکی از عوارض مهم درمان فشارخون، رخداد نارسایی حاد کلیه است؛ بنابراین، بررسی میزان بقای بیماران مبتلا به فشارخون بالا تا بروز رخداد نارسایی حاد کلیه و تعیین عوامل مؤثر بر آن اهمیت دارد.

روش بررسی: مطالعه حاضر یک مطالعه تحلیلی از نوع مدل سازی است که از بهمن ۱۳۹۶ تا تیر ۱۳۹۷ در دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه انجام شد. در مطالعه حاضر بقای بیماران مبتلا به فشارخون بالا تا بروز رخداد نارسایی حاد کلیه با استفاده از مدل پارامتری وایبل و وایبل تعمیم یافته بر اساس مخاطرات رقیب بررسی شده است که ریسک رقیب عبارت بود از: مرگ به علت بیماری های قلبی و عروقی. اطلاعات مورد نیاز از فایل داده مطالعه کارآزمایی بالینی SPRINT استخراج شد.

یافته ها: از مجموع ۸۴۲ بیمار، ۸۵ نفر به علت بیماری های قلبی و عروقی فوت کردند، ۲۹۸ نفر دچار نارسایی حاد کلیه و ۴۵۹ نفر سانسور شده بودند. میانگین زمان بقا $929/49 \pm 14/88$ و میانه زمان بقا ۱۰۲۹ روز بوده است. مقدار آکایکه مدل وایبل تعمیم یافته کمتر از مدل وایبل بود. این نتایج حاکی از آن است که بر اساس مدل وایبل تعمیم یافته متغیرهای نرخ فیلتراسیون گلوبولوی، تعداد داروهای ضد فشارخون مصرف شده در بدو ورود، نارسایی مزمن کلیه، نسبت آلبومین به کراتینین در ادرار و جنس بر زمان بقای بیماران تأثیرگذار بودند.

نتیجه گیری: بر اساس یافته ها، مقدار آکایکه مدل وایبل تعمیم یافته کمتر از مدل وایبل بوده است؛ بنابراین، مدل وایبل تعمیم یافته برازش بهتری نسبت به مدل وایبل دارد.
کلیدواژه ها: تجزیه و تحلیل بقا؛ خطرات رقابتی؛ فشارخون بالا؛ نارسایی حاد کلیه.

^۱ گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

^۲ گروه پزشکی قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

لیلا سلوکی؛ گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:

l_soloki68@yahoo.com,
l.soloki68@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۱/۳۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۵/۱۹

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Hashemian AH, Solouki L, Rezaei M, Attar A. Comparison of Generalized Weibull and Weibull Parametric Models in Survival Analysis of Patients with Hypertension to Acute Renal Failure: Death due to Cardiovascular Disease as a Competing Risk. Qom Univ Med Sci J 2020;14(5):59-68. [Full Text in Persian]

مقدمه

بیماری فشارخون بالا یکی از شایع ترین بیماری ها است و در همه جوامع افراد زیادی را درگیر کرده است. این بیماری زمینه ساز سایر بیماری های مزمن و کشنده مانند سکت های قلبی و مغزی و بیماری های کلیه و کبد است (۱). این بیماری معمولاً بدون علامت و با انجام اقداماتی به سادگی قابل کنترل و درمان است. با شناخت مهم ترین عوامل تأثیرگذار در بروز بیماری در چند دهه اخیر، عوارض و بیماری های مرتبط با فشارخون بالا کنترل شده است (۲).

فشارخون بالا در جمعیت بزرگسالان در ایالات متحده به خصوص در میان افراد با بیش از ۶۰ سال سن بسیار رایج است و حدوداً یک بیلیون بزرگسال را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار داده است (۳، ۴). در میان افراد با سن ۵۰ سال یا بیشتر، فشارخون سیستولیک مجزا رایج ترین شکل فشارخون بالاست. فشارخون سیستولیک به عنوان پیش بینی خطر حوادث عروق کرونر، سکت مغزی، نارسایی قلبی و بیماری کلیوی مهم تر از فشارخون دیاستولیک است (۵-۹). آزمایش های بالینی نشان می دهد درمان فشارخون خطر ابتلا به بیماری قلبی و عروقی را کاهش می دهد که شامل حادثه سکت مغزی (۳۵ تا ۴۰ درصد)، سکت قلبی (۱۵ تا ۳۵ درصد) و نارسایی قلبی (۶۴ درصد) است (۱۰، ۱۱).

امروزه بیماری های قلبی و عروقی یکی از جدی ترین مشکلات مرتبط با سلامت جهان به شمار می رود (۱۲) و بیماری های قلبی-عروقی مسئول تقریباً یک سوم مرگ و میرها در سراسر جهان است (۱۳). یکی از عوارض مهم درمان فشارخون، رخداد نارسایی حاد کلیه است که معمولاً بدون علامت است و تشخیص آن با بررسی بیوشیمیایی بیماران بستری هنگامی صورت می گیرد که افزایش اخیر در غلظت نیتروژن اوره و کراتینین مشاهده شود (۱۴). در نتیجه اهمیت بررسی بقای افرادی که دچار بیماری فشارخون هستند تا ابتلا به نارسایی حاد کلیه یا مرگ به علت بیماری های قلبی و عروقی (خطر رقابتی) به عنوان یک مسئله بهداشت عمومی حائز اهمیت است.

در علوم پزشکی، مطالعات بقا بخش قابل توجهی از پژوهش ها را به خود اختصاص داده اند. مطالعات بقا مطالعاتی هستند که به

بررسی زمان بقای افراد می پردازند. در این مطالعات متغیر پاسخ، زمان تا وقوع رخداد مدنظر است. منظور از رخداد مدنظر در مطالعات پزشکی، وقوع مرگ یا عود بیماری است (۱۵). در این مباحث اگر رخداد مدنظر برای فرد رخ دهد، اصطلاحاً شکست رخ داده است و اگر تا پایان مطالعه، فرد رخدادی را تجربه نکند یا به دلایلی از مطالعه حذف شود، اصطلاحاً سانسور شده است (۱۶). در تحلیل داده های بقا ممکن است با مواردی مواجه شویم که بیماران تحت مطالعه، قبل از آنکه رخداد مدنظر را در مطالعه تجربه کنند، بمیرند و این موضوع مانع از آن می شود که با روش های مرسوم در تحلیل بقا، بتوان بقای بیماران را به درستی محاسبه کرد (۱۷). نکته ای که باید به آن توجه کنیم این است که خطرهای رقابتی شبیه سانسورشدن نیستند؛ زیرا در حالت سانسورشدگی، احتمال رخ دادن پیشامد مدنظر در آینده وجود خواهد داشت، درحالی که در خطرهای رقابتی رخ دادن یک پیشامد از رخ دادن بقیه پیشامدها جلوگیری می کند و برای هر فرد تنها یک زمان شکست و یک علت شکست وجود دارد (۱۸).

در داده های ریسک رقابتی روش های معمول تحلیل بقا مناسب نیست؛ زیرا در این روش ها، ریسک ها به عنوان سانسور در نظر گرفته و معمولاً برآوردهای حاصل، بیش برآورد می شوند. برای حل این مشکل روش هایی پیشنهاد شده است که در آن ها با در نظر گرفتن دو عامل زمان اولین واقعه و نوع آن، بقای بیمار را محاسبه می کنند. این روش ها را مخاطرات رقیب یا خطرهای رقابتی نامیده اند (۱۹).

بر این اساس در این پژوهش دو عامل ابتلا به نارسایی حاد کلیه و مرگ به علت بیماری های قلبی و عروقی به عنوان دو مخاطره رقیب در بین افرادی در نظر گرفته شده است که فشارخون بالا دارند و تحلیل خطر رقابتی روی این بیماران با این فرض انجام گرفت که زمان تا رخداد پیشامد توزیع وایبل و وایبل تعمیم یافته داشت و به این صورت تابع بروز تجمعی مدل بندی شده است.

روش بررسی

اطلاعات مورد نیاز از فایل داده مطالعه کارآزمایی بالینی SPRINT استخراج شده است. SPRINT (کارآزمایی مداخله ای فشارخون

سیستولیک) نوعی کارآزمایی بالینی برجسب باز بوده که در ۱۰۲ سایت بالینی در ایالت متحده آمریکا انجام شده است. SPRINT با همکاری مؤسسه ملی دیابت، دستگاه گوارش و کلیه، مؤسسه ملی اختلالات عصبی و سکنه مغزی و مؤسسه ملی سالخوردگان انجام شده است. جمعیت مطالعه شده بیماران مبتلا به فشارخون بالا بوده اند که به طور تصادفی ۹ هزار و ۳۶۱ فرد با فشارخون سیستولیک ۱۳۰ میلی متر جیوه یا بیشتر و در معرض خطر بیماری های قلبی و عروقی با هدف رسیدن به فشارخون سیستولیک ۱۲۰ میلی متر جیوه (درمان با دژ شدید)، در مقایسه با فشارخون سیستولیک ۱۴۰ میلی متر جیوه (درمان استاندارد) در دو گروه اختصاص داده شدند.

شرکت کنندگان از نوامبر ۲۰۱۰ تا مارس ۲۰۱۳ در مطالعه SPRINT ثبت نام شدند و طبق نتایج، روندی برای زود پایان دادن مداخله فشارخون انجام شده و میانه پیگیری در ۲۰ اوت ۲۰۱۵، ۳/۲۶ سال از متوسط برنامه ۵ ساله بود. شرکت کنندگان برای حضور به بررسی این موارد نیاز داشتند: معیار سن حداقل ۵۰ سال، فشارخون سیستولیک ۱۳۰ تا ۱۸۰ میلی متر جیوه و افزایش خطر حوادث قلبی و عروقی به طوری که افزایش خطر قلبی و عروقی توسط یک یا چند مورد از موارد زیر مشخص شد: بیماری های قلبی و عروقی بالینی یا تحت بالینی غیر از سکنه مغزی، بیماری مزمن کلیوی به جز بیماری کلیوی پلی کیستیک با حدود نرخ فیلتراسیون گلومرولی (eGFR) ۲۰ تا کمتر از ۶۰ میلی لیتر در هر دقیقه به ازای هر ۱/۷۳ مترمکعب از مناطق سطح بدن. بیماران مبتلا به دیابت قندی یا سکنه مغزی حذف شدند.

تعداد افراد مبتلا به نارسایی حاد کلیه ۲۹۸ نفر و افرادی که به علت بیماری های قلبی و عروقی (سکنه مغزی، سکنه قلبی، نارسایی قلبی، پارگی آئورت، آریتمی های قلبی) فوت شده اند ۸۵ نفر بود که در کل ۳۸۳ فرد مبتلا به نارسایی حاد کلیه یا مرگ به علت بیماری های قلبی و عروقی بودند. گروه کنترل (افرادی که نارسایی حاد کلیه یا مرگ به علت بیماری های قلبی و عروقی برای آن ها رخ نداده بود) ۴۵۹ نفر در نظر گرفته شد. حجم نمونه کل ۸۴۲ نفر در نظر گرفته شد.

در این مطالعه از خصوصیات دموگرافیک بیماران از قبیل جنسیت

و خصوصیات بالینی مانند میزان کلسترول تام، نسبت آلبومین/کراتینین در ادرار، تعداد داروهای ضد فشارخون که در بدو ورود مصرف می کردند، نرخ فیلتراسیون گلومرولی (EGFR)، زیرگروه مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، زیرگروه با سابقه بیماری های قلبی و عروقی استفاده شد. مدت زمان ورود افراد به مطالعه تا بروز رخداد نارسایی کلیه یا مرگ به علت بیماری های قلبی یا سانسورشدگی (سانسور از راست) به عنوان متغیر وابسته لحاظ شد.

در داده های ریسک رقابتی حداقل دو علت شکست وجود دارد که برای رخ دادن با هم در رقابت هستند. در نتیجه در تحلیل داده های ریسک رقابتی از تابع بروز تجمعی استفاده می شود. تابع بروز تجمعی یکی از پرکاربردترین توابع در تحلیل داده های ریسک رقابتی است. در این تابع نوع رخداد به عنوان یک متغیر لحاظ شده و این امکان را فراهم آورده است که احتمال وقوع چند رخداد را به طور هم زمان در نظر بگیرد. لذا در حضور خطرهای رقابتی، تابع توزیع معمولی استفاده نمی شود که در آن تنها متغیر زمان لحاظ شده است، بلکه از تابع بروز تجمعی استفاده می شود (۱۶،۲۰). تاکنون روش های زیادی مانند روش نیمه پارامتری کاکس و روش های پارامتری برای مدل بندی تابع بروز تجمعی پیشنهاد شده است.

به دلیل سادگی و کم بودن فرضیات مدل نیمه پارامتری مخاطرات متناسب کاکس و همچنین الزامی نبودن یک توزیع احتمالی برای زمان های بقا، پژوهشگران از این روش برای تحلیل داده های بقا استفاده می کنند. مدل مخاطرات متناسب کاکس با وجود اینکه موفقیت چشم گیری در کاربردهای زیست پزشکی داشته است، محدودیت هایی نیز دارد. یکی از محدودیت ها این است که اعتبار تحلیل رگرسیون کاکس به شدت به برقراری فرضیه مخاطرات متناسب وابسته است و در شرایطی که فرض مخاطره متناسب برقرار نباشد، نمی توان تابع بروز تجمعی را مدل بندی کرد. مهم ترین ایرادی که می توان به مدل کاکس در تحلیل داده های ریسک رقابتی گرفت، سانسور گرفتن خطرهای رقابتی و درواقع نادیده گرفتن ریسک ها و در نتیجه بیش برآورد کردن مخاطرات خواهد بود (۲۱).

پارامتر (α, β) تبدیل می شود.

یافته ها

از تعداد ۸۴۲ بیمار بررسی شده ۵۹۰ نفر (۷۰/۱ درصد) مرد و ۲۵۲ نفر (۲۹/۹ درصد) زن بودند. زمان بقا به عنوان زمان سپری شده از زمان ورود بیمار مبتلا به فشارخون بالا به مطالعه تا زمان رخداد نارسایی حاد کلیه در نظر گرفته شد. میانگین زمان بقا $14/88 \pm 929/49$ روز و میانه زمان بقا ۱۰۲۹ روز برای این بیماران به دست آمد. ریسک رقیب عبارت بود از: مرگ به علت بیماری های قلبی و عروقی (سکته مغزی، سکته قلبی، نارسایی قلبی، پارگی آئورت و آریتمی های قلبی). در پایان مطالعه از مجموع ۸۴۲ بیمار، ۸۵ نفر (۴/۵ درصد) به علت بیماری های قلبی و عروقی فوت کردند، ۲۹۸ نفر (۱۵/۷ درصد) دچار نارسایی حاد کلیه شده و ۴۵۹ نفر (۵۴/۵ درصد) سانسور از راست شده بودند. میانگین $\pm$ انحراف استاندارد کلاسترول تام $185/82 \pm 1/47$ ، نسبت آلبومین به کراتینین در ادرار $89/64 \pm 10/45$ و نرخ فیلتراسیون گلومرولی (EGFR) $67/04 \pm 0/77$ بود. سایر ویژگی های متغیرهای رسته ای در جدول ۱ آمده است.

بعد از برازش مدل ریسک رقیب وایبل تعمیم یافته به داده ها، نتایج حاصل در جدول ۲ نمایش داده شده است. این نتایج حاکی از آن است که متغیرهای نرخ فیلتراسیون گلومرولی، تعداد داروهای ضد فشارخون مصرف شده در بدو ورود، نارسایی مزمن کلیه، نسبت

بالا بودن وجود، در مدل های پارامتری تجزیه و تحلیل قوی تری نسبت به روش های نیمه پارامتری قابل انجام است و قائل شدن برخی مفروضات و انتخاب یک توزیع احتمالی فرضی برای زمان های بقا، برآوردهای کارآمدی به دست می دهند. همچنین خطرهای رقابتی پارامتری نمودارهایی هموار فراهم می آورند، لذا نمودارهای گرافیکی بهتری حاصل می شود. چنانچه مدل مناسبی به داده ها برازش داده شود، این امکان فراهم می شود که بتوان رفتار داده ها را در آینده پیش بینی کرد (۲۱، ۲۲). از بین مدل های پارامتری، مدل وایبل نسبت به سایر مدل ها عمومیت بیشتری دارد؛ زیرا تابع مخاطره آن در طول زمان ثابت نیست و یک پارامتر اضافه به نام پارامتر شکل دارد که انعطاف پذیری این مدل را بیشتر می کند (۲۳).

بر این اساس در این پژوهش دو عامل ابتلا به نارسایی حاد کلیه و مرگ به علت بیماری های قلبی و عروقی به عنوان دو مخاطره رقیب در نظر گرفته شده اند و تحلیل خطر رقابتی روی این بیماران انجام و فرض می شود که زمان تا رخداد پیشامد، توزیع وایبل و وایبل تعمیم یافته دارد و به این صورت تابع بروز تجمعی مدل بندی شده است.

اولین گام برای برازش یک مدل پارامتری، برآورد پارامترهای مدل است. توزیع وایبل دو پارامتر به نام های پارامتر شکل (β) و پارامتر مقیاس (α) دارد. تابع چگالی توزیع وایبل با پارامترهای (α, β) به صورت زیر است:

$$f_T(t) = \alpha \beta t^{\beta-1} \exp(-\alpha t^\beta) \quad \alpha > 0, t > 0$$

توزیع وایبل تعمیم یافته با داشتن یک پارامتر سوم γ ، علاوه بر وجود دو پارامتر (α, β) ، انعطاف پذیری کافی دارد و می تواند شکل های مختلف تابع خطر را پوشش دهد. اگر فرض کنیم که متغیر تصادفی T از توزیع وایبل تعمیم یافته پیروی می کند، آنگاه تابع چگالی این توزیع با سه پارامتر (α, β, γ) به صورت زیر است:

$$f(t) = \alpha \beta \gamma t^{\beta-1} e^{-\alpha t^\beta} (1 - e^{-\alpha t^\beta})^{\gamma-1}$$

توزیع وایبل را می توان یک حالت خاص از این توزیع در نظر گرفت؛ زیرا زمانی که $\gamma = 1$ باشد، این توزیع به وایبل با دو

جدول شماره ۱: تعداد و درصد بیماران مطالعه شده بر اساس

هر یک از متغیرها

نام متغیر	تعداد	درصد
	۶۶	۷/۸
	۲۱۹	۲۶
تعداد داروهای ضد فشارخون که در بدو ورود مصرف می شد.	۲۸۰	۳۳/۳
	۲۲۱	۲۶/۲
	۵۳	۶/۳
	۳	۰/۴
نارسایی مزمن کلیه	دارد	۳۲۱
	ندارد	۵۲۱
سابقه بیماری های قلبی و عروقی	دارد	۲۰۶
	ندارد	۶۳۶
جنس	مرد	۵۹۰
	زن	۲۵۲

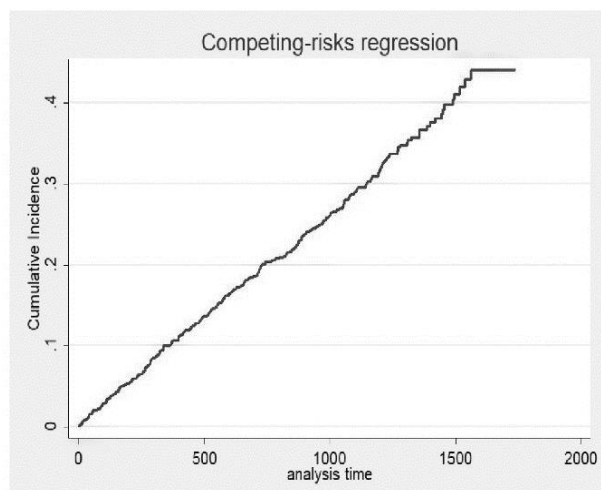
آلبومین به کراتینین در ادرار و جنسیت بر زمان بقای بیماران مبتلابه نارسایی حاد کلیه تأثیرگذار بوده است ($P < 0.05$)، اما متغیرهای سابقه بیماری‌های قلبی و عروقی و کلسترول تام اثر معناداری بر بقای بیماران نارسایی حاد کلیه نداشتند (جدول ۲). همچنین مدل وایبل به داده‌ها برازش داد و نتایج حاصل در جدول ۳ آمده است.

جدول شماره ۲: نتایج حاصل از برازش مدل ریسک رقابتی وایبل تعمیم یافته به داده‌های بیماران مبتلابه فشارخون

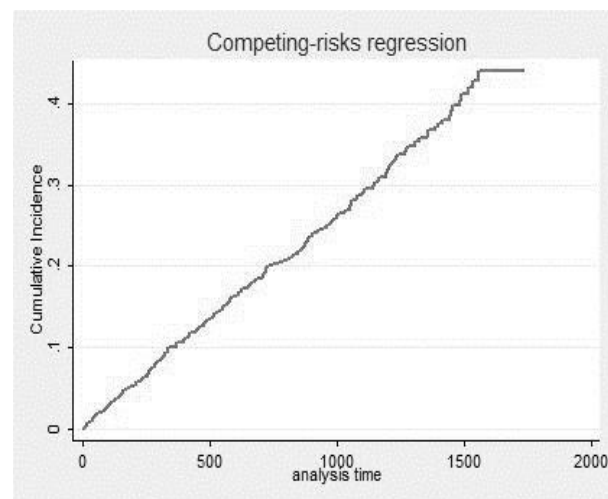
متغیر	ضریب β	خطر نسبی	ضریب (SE)	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	P
نرخ فیلتراسیون گلومرولی	-۰/۰۰۰۱	۰/۹۹۹	۰/۰۰۰۱	(۰/۹۹۵، ۱/۲۶)	<۰/۰۰۱
نارسایی مزمن کلیه					
دارد	۰/۶۱۱۳	۱/۸۴۲	۰/۱۱۲	(۱/۸۹، ۲/۸۴)	<۰/۰۰۱
ندارد	-	-	-	-	-
جنسیت					
زن	۰/۴۱۰	۰/۶۶۳	۰/۱۲۳	(۰/۵۳، ۰/۷۶)	۰/۰۰۸
مرد	-	-	-	-	-
سابقه بیماری‌های قلبی و عروقی					
دارد	۰/۱۴۶۲	۱/۱۵۷	۰/۱۰۴	(۰/۹۸۱، ۱/۵۴)	۰/۳۴
ندارد	-	-	-	-	-
کلسترول تام	-۰/۰۰۱۶	۰/۹۹۸	۰/۰۰۱	(۰/۹۴۲، ۱/۳۲)	۰/۵۲
نسبت آلبومین به کراتینین در ادرار	-۰/۰۰۰۳	۰/۹۹۹	۰/۰۰۱	(۱/۰۲، ۱/۲۴)	۰/۰۴۱
تعداد داروهای ضد فشارخون	۰/۱۲۶۷	۱/۱۳۵	۰/۰۳۹۳	(۱/۱۷، ۱/۵۴)	۰/۰۴۹
پارامتر شکل (β)	۰/۰۰۵	۱/۰۰۵	۰/۴۵۲	(۰/۳۷، ۰/۴۲)	<۰/۰۰۱
پارامتر شکل (γ)	۰/۰۴۷	۱/۰۴۸	۱/۲۶	(۱/۱۷، ۱/۵۴)	<۰/۰۰۱

جدول شماره ۳: نتایج حاصل از برازش مدل ریسک رقابتی وایبل به داده‌های بیماران مبتلابه فشارخون

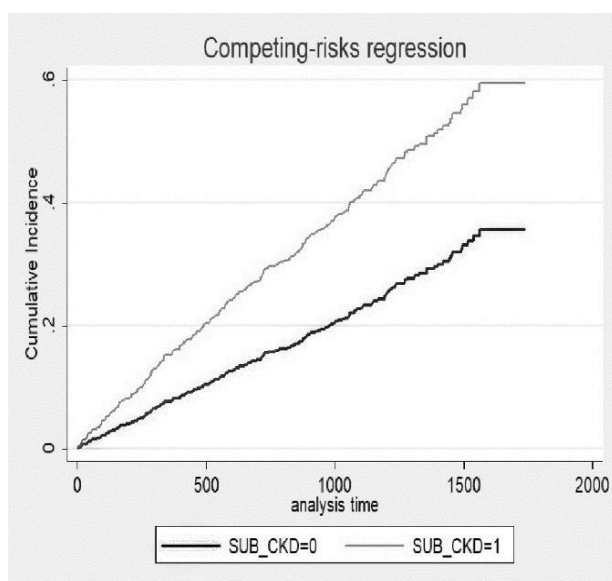
متغیر	ضریب β	خطر نسبی	ضریب (SE)	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	P
نرخ فیلتراسیون گلومرولی	-۰/۰۰۰۵	۰/۹۹۹	۰/۰۰۰۱	(۰/۹۹۹، ۱/۵۴)	<۰/۰۰۱
نارسایی مزمن کلیه					
دارد	۰/۹۰۸۰	۲/۴۸۰	۰/۱۳۶	(۱/۸۹۹، ۳/۲۳)	<۰/۰۰۱
ندارد	-	-	-	-	-
جنس					
زن	۰/۴۲۰۹	۰/۶۵۶	۰/۱۳۸	(۰/۵، ۰/۸۶۱)	۰/۰۰۲
مرد	-	-	-	-	-
سابقه بیماری‌های قلبی و عروقی					
دارد	۰/۱۹۱۰	۱/۲۱	۰/۱۳۲	(۰/۹۳۴، ۱/۵۶)	۰/۱۵
ندارد	-	-	-	-	-
کلسترول تام	-۰/۰۰۲۰	۰/۹۹۸	۰/۰۰۱	(۰/۹۹۴، ۱/۰۰۱)	۰/۲۵
نسبت آلبومین / کراتینین در ادرار	-۰/۰۰۰۷	۰/۹۹۹	۰/۰۰۰۳	(۰/۹۹۹، ۱/۰۰۰)	۰/۰۲۲
تعداد داروهای ضد فشارخون	۰/۱۰۷۷	۱/۱۱	۰/۰۵۷۴	(۰/۹۹۵، ۱/۲۴)	۰/۰۶۱
پارامتر شکل	۰/۰۰۶	۱/۰۰۶	۰/۶۸۱	(۰/۶۲، ۰/۷۴)	<۰/۰۰۱



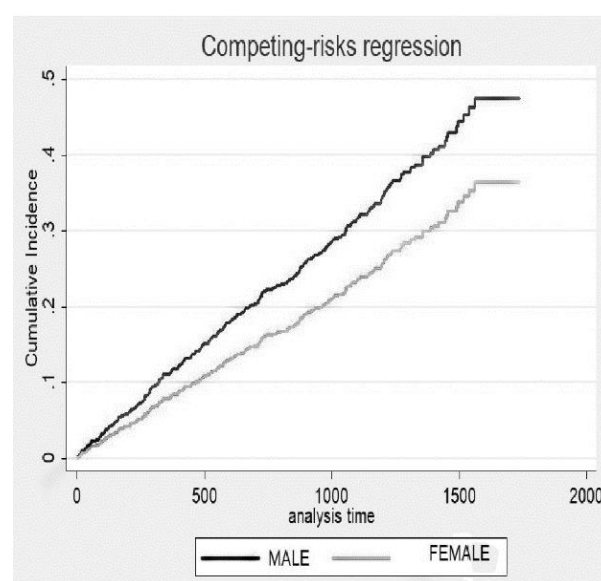
نمودار شماره ۲: تابع بروز تجمعی بیماران بر اساس مدل وایبل



نمودار شماره ۱: تابع بروز تجمعی بیماران بر اساس مدل وایبل تعمیم یافته



نمودار شماره ۴: تابع بروز تجمعی بیماران بر حسب نارسایی مزمن کلیه



نمودار شماره ۳: تابع بروز تجمعی بیماران بر حسب جنس

اختصاص دهد، به عنوان مدل مناسب تر برای داده ها شناخته شده است. با توجه به نتایج ارائه شده در جدول ۴، مقدار معیار آکاییکه در مدل وایبل تعمیم یافته کمتر از مقدار آن در مدل وایبل است؛ بنابراین، در نظر گرفتن توزیع وایبل تعمیم یافته، برازش بهتری برای داده های نارسایی حاد کلیه دارد.

جدول شماره ۴: انتخاب بهترین مدل بر اساس معیار آکاییکه

مدل	تکارتیم تابع درست نمایی	تعداد پارامترها	معیار آکاییکه
وایبل	۲۱۰۶/۳۱۳	۱۶	۴۲۴۴/۶۲۶
وایبل تعمیم یافته	۲۰۹۸/۴۵۲	۱۸	۴۲۳۲/۹۰۴

بر اساس توزیع وایبل و وایبل تعمیم یافته برآوردهای حاصل از در نظر گرفتن متغیرهایی که بر زمان بقا در هر یک از توزیع ها اثر معناداری داشتند، نمودار تابع بروز تجمعی رسم شد (نمودار ۱ و ۲). با توجه به تأثیر گذار بودن متغیرهای جنس (نمودار ۳) و قرار داشتن در زیر گروه نارسایی مزمن کلیه (SUB-CKD) بر زمان بقای بیماران مبتلا به نارسایی حاد کلیه (نمودار ۴)، نمودارهای تابع بروز تجمعی بیماران به تفکیک رسم شدند.

در نهایت به منظور انتخاب بهترین مدل برای داده های این پژوهش، معیار آکاییکه برای هر یک از توزیع ها به صورت مجزا محاسبه شد. مدلی که معیار آکاییکه در آن کمترین مقدار را به خود

بحث

در مدل ریسک رقابتی، ریسک‌ها به عنوان سانسور در نظر گرفته نمی‌شود، بلکه نوع رخداد هم در تحلیل‌ها لحاظ می‌شود. همان‌طور که Austin (۲۴) و Noordzij (۲۵) اشاره کرده‌اند، در نظر گرفتن ریسک‌ها به عنوان سانسور می‌تواند به نتایج اریبی منجر شود؛ بنابراین، استفاده از روش ریسک رقابتی به جای روش‌های مرسوم آنالیز بقا به دلیل توانایی این روش در لحاظ کردن چندین رخداد رقیب در تحلیل‌ها توصیه می‌شود. بدین ترتیب برآورد صحیح‌تر و دقیق‌تری راجع به وضعیت بیماران ارائه می‌شود. یکی از اهداف تحلیل ریسک‌های رقابتی، بررسی اثر متغیرهای کمکی بر زمان بقا است (۲۶). Fine و همکاران استنباط‌هایی برای بررسی اثر تیمار و دیگر متغیرهای کمکی برای داده‌های ریسک رقیب با استفاده از مدل خطرات متناسب کاکس ارائه کردند. مطالعات بسیاری با استفاده از مدل فاین به بررسی اثر متغیرهای مستقل بر زمان بقا پرداختند (۲۰، ۲۷، ۲۸). در همین راستا ما نیز در این پژوهش متغیرهای کمکی را از طریق پارامتر مقیاس توزیع وایبل و وایبل تعمیم یافته وارد و اثر آن‌ها را بر زمان بقا بررسی کردیم. هرچند مدل وایبل تفسیرهای ساده‌تری نسبت به مدل وایبل تعمیم یافته دارد، اما به دلیل کمربودن انحراف استاندارد (SE) پارامترهای برآورد شده و کمربودن معیار آکاییکه مدل وایبل تعمیم یافته نسبت به مدل وایبل برازش مناسب‌تری به داده‌های نارسایی حاد کلیه در این پژوهش دارد. با اینکه در زمینه تأثیر متغیر جنس در بقای بیماران اتفاق نظر وجود ندارد، در مطالعه Lau متغیر جنس مرد به عنوان فاکتوری با پیش‌آگهی بد در نارسایی حاد کلیه شناخته شده است (۲۷). همچنین مطالعه عاملی و همکاران معنی‌داری متغیر جنس و ابتلا به نارسایی حاد کلیه را گزارش کردند (۲۹)، اما در مطالعه شهبازیان و همکاران متغیر جنس اثر معناداری در ابتلا به نارسایی حاد کلیه نداشته است (۲۱). مطالعه حاضر نشان داد متغیر جنس اثر قابل توجهی روی بقای افراد تا رخداد نارسایی حاد کلیه دارد (۳۰). در مطالعه حاضر تعداد داروهای ضد فشارخون که در بدو ورود به مطالعه مصرف می‌شد، اثر معناداری بر میزان بقا تا رخداد نارسایی حاد کلیه داشته است. همچنین در مطالعه‌ای دیگر مصرف مواد

نفروتوکسین اثر معناداری در بروز نارسایی حاد کلیه داشته است و با کاهش دُز این دارو می‌توان از میزان بروز نارسایی حاد کلیه به‌طور چشمگیری جلوگیری کرد (۲۹). در مطالعه اکبری و همکاران شایع‌ترین بیماری افرادی که به نارسایی حاد کلیه دچار شدند، فشارخون بوده است. در همین راستا در مطالعه حاضر تمامی افرادی که دچار نارسایی حاد کلیه شدند، افراد با فشارخون بالا بوده‌اند (۳۱). در مطالعه Lau متغیر سن زیاد به عنوان فاکتوری با پیش‌آگهی بد در نارسایی حاد کلیه شناخته شده است. در مطالعه حاضر نیز تمامی افراد شرکت‌کننده سن بیشتر از ۵۰ سال داشتند. در مطالعه Rasmussen و همکاران متغیرهای فشارخون مزمن و بیماری مزمن کلیه به عنوان ریسک فاکتورها برای بیماری نارسایی حاد کلیه شناخته شده است (۳۲). همچنین در مطالعه عطار و همکارانش گزارش شد قرارداد داشتن بیماران در زیرگروه ابتلا به نارسایی (CKD: Chronic Kidney Disease) مزمن کلیه در افراد با فشارخون بالا، با کاهش فشارخون شدید، احتمال ابتلا به نارسایی حاد کلیه به‌صورت غیرعادی افزایش می‌یابد (۳۳). در همین راستا در مطالعه حاضر قرارداد داشتن بیماران در زیرگروه ابتلا به نارسایی مزمن کلیه ارتباط معناداری با بقای بیماران مبتلا به نارسایی حاد داشت و همه افراد بررسی شده فشارخون بالا داشتند.

نتیجه‌گیری

هرچند مدل وایبل تفسیرهای ساده‌تری نسبت به مدل وایبل تعمیم یافته دارد؛ اما به دلیل کمربودن انحراف معیار برآوردهای مدل وایبل تعمیم یافته نسبت به مدل وایبل، کمربودن معیار آکاییکه مدل وایبل تعمیم یافته، برازش مناسب‌تری به داده‌های نارسایی حاد کلیه این پژوهش دارد و تفسیر پارامترهای آن وابسته به زمان است. همچنین تجزیه و تحلیل داده‌های نارسایی حاد کلیه نشان داده که براساس معیار آکاییکه توزیع وایبل تعمیم یافته نسبت به توزیع وایبل برای این داده‌ها مناسب‌تر است و انحراف استاندارد (se) پارامترهای برآورد شده‌ی مدل وایبل تعمیم یافته نسبت به مدل وایبل کمتر است. لذا، پیشنهاد می‌شود که در این دسته از مطالعات

نارسایی حاد کلیه شوند بیشتر تحت پیگیری باشند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه تشکر می کنیم که هزینه اجرای این طرح را پذیرفتند. این مقاله قسمتی از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد در دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه است. این مطالعه در دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه با کد اخلاق IR.KUMS.REC.1396.448 ثبت شد.

ضمن بررسی نتایج کلیه مدل های مختلف ریسک رقابتی تحلیل بقا به انتخاب بهترین و کاراترین مدل مبادرت ورزیده شود و نیز با داشتن میزان بقا و عوامل مؤثر بر میزان بقا در بیماران نارسایی حاد کلیه می توان در ارائه خدمات بهینه برای بیماران و همچنین اقدامات ویژه جهت کنترل و کاهش میزان ابتلا به نارسایی کلیه و افزایش بقای این بیماران اقدام نمود. طبق نتایج مطالعه حاضر احتمالاً با کنترل فشارخون می توان میزان بسزایی باعث کاهش رخداد نارسایی کلیه شد و افرادی که دچار نارسایی مزمن کلیه هستند به منظور اینکه کمتر دچار

References:

1. Kjeldsen SE. Hypertension and cardiovascular risk: general aspects. *Pharmacol Res* 2018;129:95-9. [PMID: 29127059](#)
2. Dahlöf B, Hansson L, Lindholm L, Schersten B, Ekbom T, Wester P. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338(8778):1281-5. [PMID: 1682683](#)
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365(9455):217-23. [PMID: 15652604](#)
4. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125(1):e2-220. [PMID: 22179539](#)
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-13. [PMID: 12493255](#)
6. Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005;165(8):923-8. [PMID: 15851645](#)
7. MacMahon S, Peto R, Collins R, Godwin J, Cutler J, Sorlie P, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335(8692):765-74. [PMID: 1969518](#)
8. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345(18):1291-7. [PMID: 11794147](#)
9. Verdecchia P, Angeli F. The seventh report of the joint national committee on the prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the weapons are ready. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(9):843-7. [PMID: 14519269](#)
10. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33(2):195-211. [PMID: 25485720](#)
11. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4(4):CD001841. [PMID: 29667175](#)
12. Shafipour V, Shafipour L, Jafari H. The Effect of the cardiac rehabilitation program on the quality of life in patients with myocardial infarction. *Arak Med Univ J* 2011;14(5):34-42. [Link](#)
13. Deaton C, Froelicher ES, Wu LH, Ho C, Shishani K, Jaarsma T. The global burden of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Nurs* 2011;26(4 Suppl):S5-14. [PMID: 21659814](#)

14. Shahbazian H, Baghaiee S, Shahbazian N. Study of causes, complications and mortality rate of acute renal failure. Jundishpur Sci Med J 2007;5(4):688-93. [Link](#)
15. Porta Bleda N, Gómez Melis G, Calle Rosigana ML, Malats i Riera N. Competing risks methods. Barcelona, Spain: Polytechnic University of Catalonia; 2007. [Link](#)
16. Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis. Berlin, Germany: Springer; 2010. [Link](#)
17. Dignam JJ, Zhang Q, Kocherginsky M. The use and interpretation of competing risks regression models. Clin Cancer Res 2012;18(8):2301-8. [Link](#)
18. Wolbers M, Koller MT, Stel VS, Schaer B, Jager KJ, Leffondre K, et al. Competing risks analyses: objectives and approaches. Eur Heart J 2014;35(42):2936-41. [PMID: 24711436](#)
19. Hougaard P. Analysis of multivariate survival data. Berlin, Germany: Springer Science & Business Media; 2012. [Link](#)
20. Jeong JH. A new parametric family for modelling cumulative incidence functions: application to breast cancer data. J Royal Stat Soc Series A 2006;169(2):289-303. [Link](#)
21. Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis: techniques for censored and truncated data. Berlin, Germany: Springer Science & Business Media; 2006. [Link](#)
22. Wahed AS, Luong TM, Jeong JH. A new generalization of Weibull distribution with application to a breast cancer data set. Stat Med 2009;28(16):2027-94. [PMID: 19424958](#)
23. Mudholkar GS, Srivastava DK, Kollia GD. A generalization of the Weibull distribution with application to the analysis of survival data. J Am Stat Assoc 1996;91(436):1575-83. [Link](#)
24. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the analysis of survival data in the presence of competing risks. Circulation 2016;133(6):601-9. [PMID: 26858290](#)
25. Noordzij M, Leffondré K, van Stralen KJ, Zoccali C, Dekker FW, Jager KJ. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? Nephrol Dial Transplant 2013;28(11):2670-7. [PMID: 23975843](#)
26. Jeong JH, Fine J. Direct parametric inference for the cumulative incidence function. J Royal Stat Soc Series C 2006;55(2):187-200. [Link](#)
27. Lau B, Cole SR, Gange SJ. Competing risk regression models for epidemiologic data. Am J Epidemiol 2009;170(2):244-56. [PMID: 19494242](#)
28. Prentice RL, Kalbfleisch JD, Peterson Jr AV, Flournoy N, Farewell VT, Breslow NE. The analysis of failure times in the presence of competing risks. Biometrics 1978;34(4):541-54. [PMID: 373811](#)
29. Jabalameli M, Sajedi P, Khakbaz H, Taheri S. Frequency of acute renal failure in patients admitted to Isfahan Alzahra (PBH) medical center ICU. Yafteh 2010;12(3):37-43. [Link](#)
30. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA 2005;294(7):813-8. [PMID: 16106006](#)
31. Akbari H, Nikkha A, Alizadeh A. Evaluation of acute renal failure and its associated factors in heart surgery patients in Fatima Zahra Hospital, Sari, 2012. J Mazandaran Univ Med Sci 2014;24(112):97-102. [Link](#)
32. Rasmussen HH, Ibels LS. Acute renal failure multivariate analysis of causes and risk factors. Am J Med 1982;73(2):211-8. [PMID: 7114078](#)
33. Attar A, Sayadi M. Effect of chronic kidney disease on cardiovascular events: an epidemiological aspect from SPRINT trial. Iran J Kidney Dis 2019;13(5):328-36. [PMID: 31705750](#)