

## کاربرد مدل‌های نیمه پارامتری بقا در ارزیابی عوامل خطر وابسته به زمان بر نرخ شوک‌های وارد شده به بیماران قلبی

\*احسان اسحق: کارشناس ارشد آمار، دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه شاهرود، شاهرود، ایران (\*نویسنده مسئول). ehsan\_eshaghi@yahoo.com

دکتر حسین باغیشنی: استادیار و متخصص استنباط آماری، گروه آمار، دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه شاهرود، شاهرود، ایران. hbaghishani@shahroodut.ac.ir

دکتر داود شاهسونی: استادیار و متخصص آمار کاربردی، گروه آمار، دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه شاهرود، شاهرود، ایران. davoodshah@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۷/۲۷

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۱/۸

### چکیده

**زمینه و هدف:** یکی از اقدامات درمانی در بیماران مبتلا به بیماری پرخطر و به‌ویژه نارسایی قلبی، تعبیه دفیبریلاتور قابل کاشت قلبی، (Implantable Cardioverter Defibrillator-ICD)، برای پیشگیری از مرگ ناگهانی است. با توجه به برتری ICD در مقابل درمان طبی، هدف این مطالعه، بررسی عوامل تاثیرگذار وابسته به زمان بر نرخ شوک‌های وارد شده به بیماران توسط این دستگاه است.

**روش کار:** در این مطالعه که از نوع طولی می‌باشد، بیماران قلبی که از ابتدای سال ۱۳۸۴ لغایت پایان نیمه اول سال ۱۳۸۷ به مرکز قلب بیمارستان قائم مشهد مراجعه کردند، بررسی شده‌اند. برای این بیماران، به دلایل مختلف بالینی برای آن‌ها ICD تعبیه گردید. مدت زمان QRS در نوار قلبی بیماران قبل از تعبیه ICD با دقت یک هزارم میلی‌متر با استفاده از کولیس دیجیتال اندازه‌گیری شد. علاوه بر این، سن بیماران و نوع دستگاه ICD به‌کار رفته برای هر بیمار نیز ثبت شدند. اطلاعات به‌دست آمده با استفاده از یک مدل آماری نیمه‌پارامتری بقا و به کمک نرم‌افزار R تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** برای این بیماران، هر ۳ متغیر تبیینی ذکر شده، اثراتی معنی‌دار و وابسته به زمان دارند. متغیر سن با گذشت زمان اثری افزایشی، متغیر نوع دستگاه اثری افزایشی-کاهشی و متغیر QRS اثری تقریباً ثابت بر نرخ شوک وارد شده به قلب بیماران دارند.

**نتیجه‌گیری:** برای یک بیمار مشخص، مدل معرفی شده، بر حسب مقادیر سه متغیر تبیینی، می‌تواند در تقویت تشخیص صحیح نصب دستگاه ICD به کار گرفته شود. همچنین دستگاه ICD از نوع single chamber نرخ شوک نابه‌جای واردی کمتری نسبت به دو نوع two chambers و CRTD به قلب بیماران دارد.

**کلیدواژه‌ها:** بیماران قلبی، دفیبریلاتور قابل کاشت، مدل نیمه‌پارامتری بقا.

### مقدمه

در کشورهای غربی است. تنها در ایالات متحده آمریکا، سالانه ۲۰۰ تا ۴۵۰ هزار مرگ ناگهانی قلبی رخ می‌دهد که مرگبارترین رخدادی است که در خارج بیمارستان اتفاق می‌افتد (۳). در ایران مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی، بالاترین درصد را بعد از تصادفات رانندگی دارا بوده و در بین سایر بیماری‌ها، مهم‌ترین عامل مرگ و میر در ایران شناخته شده است (۴). حتی، بررسی‌ها در ۱۸ استان کشور نشان می‌دهند که ۴۶ درصد کل مرگ‌ها و ۲/۲۷ درصد از سال‌های از دست رفته عمر (تفاوت سن مرگ با سن امید به زندگی)، ناشی از این بیماری است (۵). یکی از اقدامات درمانی در بیماران مبتلا به

بیماری قلبی-عروقی به هرگونه بیماری که دستگاه گردش خون را تحت تاثیر قرار دهد، اشاره دارد که شامل بیماری‌های قلبی، بیماری‌های عروقی مغز، کلیه و بیماری‌های شریانی می‌شود (۱). بیماری‌های قلبی-عروقی، از جمله علت‌های اصلی مرگ و میر در سراسر جهان بوده که هر ساله ۳/۱۷ میلیون نفر را به کام مرگ می‌فرستد (یک مرگ از سه مرگ) و اگر تا سال ۲۰۳۰ اقدام پیشگیرانه خاصی انجام نگیرد، این تعداد به ۶/۲۳ میلیون نفر خواهد رسید (۲). مرگ ناگهانی قلبی، که عمدتاً به واسطه تپش نامنظم قلب در افراد با بیماری عروق کرونر قلب است، علت اصلی مرگ

## روش کار

در این مطالعه طولی، داده‌های مورد استفاده، مربوط به بیمارانی است که در بازه زمانی ابتدای سال ۱۳۸۴ لغایت پایان نیمه اول سال ۱۳۸۷ به مرکز قلب بیمارستان قائم (عج) مشهد، مراجعه کردند. برای این بیماران بنا به تشخیص پزشک، دستگاه ICD تعبیه گردید. هر دستگاه ICD دارای دو بخش است: لید و مولد تپش. در نوع single chamber، لید وارد بطن راست شده و در صورت نیاز، انرژی وارد بطن می‌شود. در two chambers، لیدها وارد دهلیز راست و بطن راست می‌شوند و بنابراین انرژی ابتدا به دهلیز راست و سپس بطن راست وارد می‌شود. اما در CRTD، لیدها علاوه بر دهلیز راست و بطن راست، وارد بطن چپ نیز می‌شوند (۶). در بیمار دارای ICD، در صورت بروز هر نوع افزایش ضربان قلب، بیش از یک حد مشخص تعریف‌شده، ICD با استفاده از الگوریتم‌های نرم‌افزاری تعبیه‌شده در آن، ابتدا مشخص می‌کند آیا تاکی کاردی مزبور، منشا بطنی دارد یا فوق بطنی. در صورتی که تشخیص دهد منشا آریتمی، بطنی است، با دادن شوک آن را خاتمه خواهد داد (شوک به جا). در صورتی که منشا آن را فوق بطنی تشخیص دهد، اقدامی برای قطع آن نخواهد کرد. در صورتی که یک تاکی کاردی فوق بطنی توسط ICD به اشتباه، تاکی کاردی بطنی تشخیص داده شود و منجر به تخلیه شوک گردد، به آن شوک نابه جا گفته می‌شود. بنابراین نوع دستگاه بر نرخ شوک واردی می‌تواند موثر باشد.

تاخیر هدایت الکتریکی داخل بطنی که با افزایش مدت QRS نشان داده می‌شود، یک پیشگوی قوی برای مرگ و میر در بیماران با سابقه آنفارتوس میوکارد نارسایی قلبی می‌باشد. از سویی، مطالعات متعددی نشان داده‌اند که مدت QRS طولانی، با افزایش خطر آریتمی و مرگ ناگهانی قلبی همراه است. لیکن مفید بودن زمان QRS در پیشگویی حوادث آریتمیک بطنی در بیماران دارای ICD، به طور کامل ارزیابی نشده و نتایج متناقض بوده‌اند. یکی از معیارهای مورد استفاده در جهت افتراق تاکی کاردی بطنی از

بیماری قلبی پرخطر و به‌ویژه نارسایی قلبی، تعبیه دفیبریلاتور قابل کاشت (Implantable Cardioverter Defibrillator -ICD) برای پیشگیری از مرگ ناگهانی می‌باشد. این دستگاه هم در پیشگیری اولیه و هم در پیشگیری ثانویه در زمینه مرگ ناگهانی قلب، بر درمان طبی برتری دارد (۶). برای این بیماران، سه متغیر سن، مدت QRS (زمان دفیبریلاسیون بطنی) و نوع دستگاه (شامل سه نوع single chamber، two chambers و CRTD) ثبت گردیدند. تاکنون مفید بودن زمان QRS در پیشگویی حوادث آریتمیک بطنی در بیماران دارای ICD به طور کامل ارزیابی نشده است. همچنین تاثیر نوع دستگاه ICD بر تعداد شوک‌های نابه جا مورد بررسی قرار گرفته نشده است.

در واقعیت، برخی از متغیرها ممکن است اثری متناسب با زمان و برخی دیگر، اثری فارغ از زمان بر وقوع پیشامدها داشته باشند. بنابراین مهم است مدلی در نظر گرفته شود که متغیرهای با هر دو نوع اثر را شامل شود. با استفاده از چنین مدلی، انتظار می‌رود استنباط‌های دقیق‌تر و معقول‌تری به‌دست آیند. از این رو در این مقاله، مدل نیمه پارامتری بقای سان و همکاران (۷) برای تحلیل داده‌ها، با در نظر گرفتن متغیرهای تبیینی سن، زمان QRS و نوع دستگاه ICD، به کار برده شد. این مدل به جای مدل‌بندی مخاطره، نرخ وقوع پیشامدها (در اینجا شوک‌ها) را مدل‌بندی می‌کند که البته می‌توان به این وسیله، در مورد مخاطره موجود برای هر بیمار نیز، به نوعی، استنباط‌هایی استخراج کرد. در این مقاله با توجه به مدت زمان QRS، سن بیمار و نوع دستگاه ICD نصب شده برای بیماران، می‌توان درباره مفید یا مضر بودن این دستگاه برای بیماران قضاوت و در مورد نصب دستگاه برای بیماران دیگر تصمیم‌گیری کرد. بنابراین یکی از اهداف مهم این مطالعه، چگونگی تاثیر عوامل مختلف خطر بر نرخ شوک وارد شده به قلب است که می‌تواند به عنوان یک مشاور، پزشک را در تجویز دستگاه برای بیماران یاری کند.

مقدار احتمال	اثر
۰۰۲/۰	ICD1
۰۰۲/۰	ICD2
۰۰۲/۰	سن
۰۰۲/۰	QRS

عمل می‌کنند. در این مطالعه، با استفاده از این دو رهیافت آزمون و تکنیک شبیه‌سازی بر مبنای ۱۰۰۰ تکرار، معنی‌داری وابسته به زمان بودن ضرایب، مورد ارزیابی قرار گرفت.  $p$ -مقدارهای هر دو آزمون برای اثرات هر چهار متغیر  $X_i, Z_i, W_i$  و  $V_i$  به دست آمدند و در جدول ۱ گزارش شده‌اند. با توجه به جدول ۱، در سطح ۰/۰۵، اثر همه متغیرهای تبیینی ( $\beta_i(t); (i=1, \dots, 4)$ ) معنی‌دار و وابسته به زمان شناخته شدند.

ضرایب وابسته به زمان برآوردشده متغیرهای  $X_i, Z_i, W_i, V_i$  در نمودارهای ۱ و ۲ به ترتیب با ICD1، ICD2، سن و QRS نشان داده شده‌اند. در برآورد این ضرایب، با استفاده از رابطه بازگشتی ۵ سان و همکاران (۷)، تکرار رابطه به ازای هر نقطه زمانی  $t$  باعث ناهمواری ضرایب رگرسیونی  $\beta(t)$  می‌شود و حتی ممکن است موجب عدم سازگاری برآوردگرها شود. در این حالت معمولاً آن‌ها را با روش‌های هموارسازی هموار می‌کنند. در این مقاله از روش هموارسازی هسته (۱۰) برای برآورد این ضرایب، استفاده شده است. مارتینوسن و همکاران (۱۱) پیشنهاد کردند که:

$$B(t) = \int \beta(s) ds$$

بر مبنای ضرایب رگرسیونی تجمعی

ضرایب  $\beta(t)$  هموار شوند زیرا منجر به نتایج پایدارتری می‌شوند.

برای اجرای روش و هموار کردن ضرایب وابسته به زمان، باید پارامتری موسوم به پهنای نوار را مشخص کرد. برای این منظور، با استفاده از هسته اپانچنیکوف (۱۰)، پهنای نوار برابر  $h=760$  روز انتخاب شد. تمامی تحلیل‌ها در محیط نرم‌افزار R نسخه ۲،۱۳،۲ انجام و کدهای نرم‌افزاری برای بازتولید نتایج به دست آمده، توسط نویسندگان

آریمی‌های فوق بطنی و اجتناب از شوک نابه‌جا، مدت زمان QRS می‌باشد. بنابراین، منطقی به نظر می‌رسد که یکی از پیشگوه‌های مناسب برای نرخ شوک، مدت زمان QRS باشد. سن نیز می‌تواند بر عملکرد قلب و در نتیجه نرخ شوک دریافتی اثر بگذارد. بنابراین برای برآورد نرخ شوک دریافتی از دستگاه ICD، سه متغیر سن، مدت QRS و نوع دستگاه ICD در نظر گرفته شدند.

دستگاه ICD دارای سه سطح ۱، ۲ و ۳ می‌باشد. سه نوع دستگاه ICD با مقادیر ۱ برای نوع اول (single chamber)، ۲ برای نوع دوم (two chambers) و ۳ برای نوع سوم (CRTD) ثبت شدند. بنابراین برای وارد کردن این متغیر در مدل، از دو متغیر دو سطحی (متغیر ظاهری) با سطوح ۱ و ۰ استفاده شد. برای تعیین چگونگی تاثیر این سه نوع دستگاه بر نرخ شوک، متغیر ظاهری  $X_i$  هنگامی که دستگاه از نوع اول باشد برابر ۱ و هنگامی که دستگاه نوع سوم باشد برابر ۰ در نظر گرفته شد. همچنین اگر دستگاه از نوع دوم باشد، متغیر  $Z_i$  برابر ۱ و هنگامی که نوع سوم باشد، برابر ۰ تعریف شد. متغیرهای  $V_i$  و  $W_i$  نیز به ترتیب متغیرهای سن (با سطح ۱ برای مرد و ۰ برای زن) و QRS هستند. برای تعیین وابسته یا مستقل بودن متغیرها نسبت به زمان، ابتدا همه متغیرها وابسته به زمان تعریف و مدل زیر در نظر گرفته شد:

$$E\{dN_i^*(t) | X_i(t), Z_i(t), V_i(t), W_i(t)\} = \exp\{\beta_1(t)X_i(t) + \beta_2(t)Z_i(t) + \beta_3(t)V_i(t) + \beta_3(t)W_i(t)\}d\mu_0(t),$$

به طوری که  $dN_i^*(t)$  برآورد نرخ شوک‌های واردی تا زمان  $t$  به قلب می‌باشد.

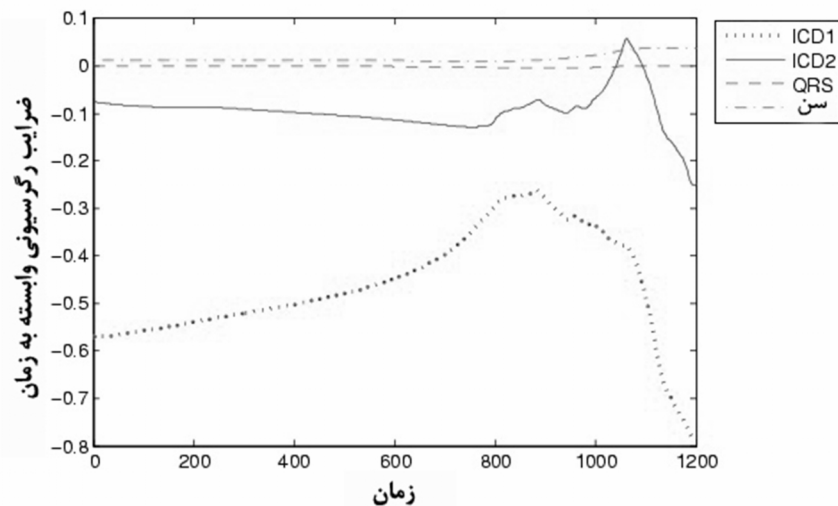
شوکی واردی به قلب بیماران در طول زمان هستند. توجه داشته باشید که این ضرایب توابعی از زمان در نظر گرفته می‌شوند تا وابستگی اثر متغیرهای رگرسیونی به زمان در مدل لحاظ شود. البته برای بررسی این وابستگی، آزمون‌هایی (۷) ارائه شده‌اند که مشابه رهیافت آزمون‌های کلموگروف-اسمیرنوف (۸) و کرامر-ون میسر (۹)

برای خوانندگان قابل دسترس هستند.

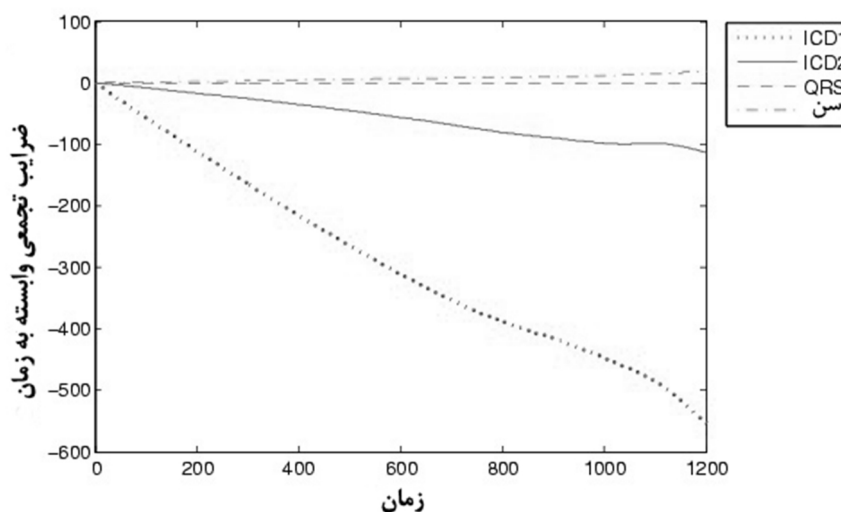
۱۱/۴۸ سال بوده است.

نمودار ۱، نشان‌دهنده ضرایب برآوردشده متغیرهای در نظر گرفته‌شده بر حسب زمان هستند. با توجه به این نمودار، دستگاه نوع اول نسبت به نوع سوم، به‌طور متوسط، دارای نرخ شوک کمتری است (به مقادیر منفی منحنی مربوط به دستگاه نوع اول دقت کنید)، اما اختلاف این نرخ بین دو دستگاه تا ۸۰۰امین روز، به‌طور پیوسته، در حال کاهش است و از روز ۸۰۰ام به بعد، این اختلاف افزایش می‌یابد. بنابراین می‌توان گفت دستگاه نوع سوم نسبت به اول همواره دارای نرخ شوک بالاتری است. برای دستگاه نوع دوم نسبت به نوع سوم نیز تقریباً می‌توان وضعیت

**یافته‌ها**  
از مجموعه ۶۵ بیمار، ۲۱ بیمار که زمان دریافت شوک برای آن‌ها، مقادیر گمشده بود از مطالعه خارج شدند که در نتیجه تعداد بیماران به ۴۴ نفر تقلیل یافت. این ۲۱ نفر ممکن است مطالعه را ترک یا فوت کرده باشند. از ۴۴ نفر باقیمانده، تعداد ۳۳ مرد و ۱۱ زن گزارش شدند که همگی تا پایان مطالعه حضور داشتند. همچنین از تعداد ۴۴ نفر، ۱۳ نفر شوک نابه جا دریافت کرده بودند. جوان‌ترین و مسن‌ترین افراد، به ترتیب دارای ۱۲ و ۷۸ سال سن می‌باشند. میانگین سن بیماران



نمودار ۱- ضرایب رگرسیونی وابسته به زمان برآوردشده در مدل نیمه پارامتری بقا



نمودار ۲- ضرایب تجمعی وابسته به زمان مدل نیمه پارامتری بقا

اندکی افزایشی و از طرفی تغییر کمتری نسبت به بقیه متغیرها در طول زمان دارد. با توجه به نمودار ۲ که مقادیر تجمعی اثرات وابسته به زمان را در طول زمان نشان می‌دهد نیز می‌توان ملاحظه نمود که متغیر سن در طول زمان با شیب افزایشی ملایمی بر نرخ شوک وارد شده به قلب بیماران اثر می‌گذارد. همچنین بزرگ تر بودن اختلاف دو دستگاه ۱ و ۳ در طول زمان در وارد کردن شوک، نسبت به اختلاف دو دستگاه ۲ و ۳ به آسانی از این نمودار قابل فهم است.

### بحث و نتیجه گیری

کوبی و همکاران (۱۲)، ۸۵۵۷ بیمار را در فاصله سال‌های بین ۱۹۹۰ تا ۱۹۹۷ بررسی کردند. آن‌ها برای این بیماران که از آنفراکتوس قلبی بازگشتی رنج می‌بردند، یک مدل مخاطره نسبتی نیمه پارامتری را برآزش دادند. در مدل استفاده شده، تمام ضرایب مستقل از زمان در نظر گرفته شدند. از آن جایی که قلب با گذشت زمان ممکن است ضعیف‌تر و حساس‌تر شود، این بیماری می‌تواند تشدید شود. بنابراین نادیده گرفتن اثرات وابسته به زمان می‌تواند منجر به نتایج با خطای بالا و غیر قابل اعتماد شود.

برای گروهی از بیماران که در خطر مرگ ناگهانی به واسطه تپش سریع یا تپش نامنظم قلب هستند، دستگاه ICD می‌تواند برای جلوگیری از این خطر مفید باشد. اما این دستگاه ممکن است برای برخی بیماران به خوبی عمل نکند. بنابراین بسیار حیاتی است که بیماران به‌طور صحیح برای دریافت این دستگاه انتخاب شوند.

با توجه به تغییرات کم اثرات دو متغیر سن و QRS در طول زمان (نمودار ۱) از یک طرف و تغییرات بیشتر اختلافات بین اثرات دستگاه‌های نوع اول، دوم و سوم از طرف دیگر، می‌توان نتیجه گرفت که انتخاب نوع دستگاه، نقش تعیین‌کننده‌ای بر تعداد کل شوک‌ها (و در نتیجه تعداد شوک‌های نابجا) به قلب بیماران دارد. بکهاف و همکاران (۱۳) در مطالعه‌ای که بر روی ۴۱ بیمار انجام دادند به این نتیجه رسیدند که برای جلوگیری از تخلیه شوک‌های نابجه، نیازمند

مشابهی را نتیجه گرفت. البته اختلاف بین نرخ شوک در این دو دستگاه، نسبت به دستگاه‌های نوع اول و سوم، خیلی کمتر است و حتی در بازه کوتاهی حول روز ۱۱۰۰ام، نرخ شوک دستگاه نوع دوم بیشتر از نوع سوم برآورد شده است. با توجه به مقادیر ضرایب در نقاط مختلف زمانی، در نمودار ۱، دستگاه نوع اول نرخ شوک وارد شده کمتری نسبت به دستگاه نوع سوم دارد. از آن جایی که اختلاف دستگاه نوع دوم و سوم در طول زمان اندک است، می‌توان نتیجه گرفت که دستگاه نوع اول همواره نرخ شوک کمتری نسبت به دو دستگاه دیگر دارد. در نتیجه شاید بتوان گفت نرخ شوک‌های نابجایی که دستگاه نوع اول به قلب بیماران وارد می‌کند، کمتر از دو دستگاه دیگر است. بنابراین، به‌طور خلاصه، می‌توان گفت تغییرات دستگاه نوع اول نسبت به نوع سوم، در طول زمان، بسیار بیشتر از تغییرات نوع دوم نسبت به نوع سوم است.

متغیر سن تا قبل از روز ۹۰۰ام تقریباً ثابت است و پس از آن تا پایان مطالعه، اثری افزایشی در نرخ دریافت شوک دارد. با توجه به این که هر چه قلب پیرتر می‌شود خطر بیشتری آن را تهدید می‌کند، اثر برآورد شده سن برای داده‌های مربوط به بیماران که اثری افزایشی بر نرخ شوک واردی به قلب را نشان می‌دهد، کاملاً منطقی به نظر می‌رسد.

متغیر QRS نیز، علی‌رغم آن که وابسته به زمان بودن اثرش معنی‌دار تشخیص داده شده است، تغییر کمی در طول زمان دارد و با شیبی ملایم، اثری افزایشی در نرخ شوک دارد. این بدان معناست که اختلال در مدت زمان طی شده یک تحریک الکتریکی درون قلب که با QRS نشان داده می‌شود، در طول زمان، تغییرپذیری اندکی دارد. این نتیجه با واقعیت تطابق دارد زیرا در واقعیت، در این‌گونه بیماران، وقتی گره‌های مولد تپش کارایی خود را از دست می‌دهند، این تغییر در مدت QRS مشاهده می‌شود و طبیعی است که در طول زمان، این گره‌ها به‌طور طبیعی بازسازی نمی‌شوند و فقط ممکن است که در گذشت زمان، این نقص تشدید شود و بنابراین اثر این متغیر

ضرایب وابسته به زمان زیاد باشد، دارای محدودیت‌هایی در اجرا است و ممکن است برآوردها خطای بیشتری داشته باشند.

### تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از داوران محترم که نظراتشان منجر به بهبود چشمگیر مقاله شد، قدردانی می‌کنند. همچنین از آقایان دکتر علیرضا حیدری بکاولی، دکتر حسین نظری حیانو و وحید قوامی قنبرآبادی به خاطر در اختیار قرار دادن مجموعه داده‌های بیمارستان قائم مشهد، کمال تشکر را دارند.

### منابع

1. Bridget BK, Valentin F. Promoting cardiovascular health in the developing world. Washington D.C: National Academies Press; 2010.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS* 2006;3:e442.
3. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e247-346.
4. Khosravi A, Rao C, Naghavi M, Taylor R, Jafari N, Lopez AD. Impact of misclassification on measures of cardiovascular disease mortality in the Islamic Republic of Iran: a cross-sectional study. *Bull World Health Organ* 2008;86:688-96.
5. Beyranvand MR, Emami MA, Aliasgari A, Kolahi AA. One-year outcome of patients with acute myocardial infarction. *J Teh Univ Heart Ctr* 2007;4:229-32.
6. van Welsenes GH, Borleffs CJW, van Rees JB, Atary JZ, Thijssen J, van der Wall, et al. Improvements in 25 years of implantable cardioverter defibrillator therapy. *Neth Heart J* 2011;19:24-30.
7. Sun L, Zhou X, Guo S. Marginal regression models with time-varying coefficients for recurrent event data. *Statist Med* 2011;30:2265-77.
8. Smirnov NV. Approximate distribution laws for random variables, constructed from empirical data.

دستگاهی با برنامه‌نویسی مناسب، کنترل دقیق لیدها و درمان تاکی کاردی‌های دهلیزی هستند.

در این مقاله با توجه به نتایج به دست آمده، ۳ نوع دستگاه از کارایی خوبی برخوردارند و با توجه به مقادیر منفی اثرات برآورد شده آن‌ها، می‌توان استدلال کرد که این ۳ نوع دستگاه باعث القای بی‌رویه شوک‌های نابجا نمی‌شوند. از این رو، می‌توان نتیجه گرفت که دستگاه ICD از عملکرد مناسبی برای این بیماران برخوردار بوده است. بنابراین انتخاب دستگاه به عنوان درمانی برای این بیماران و همچنین انتخاب مناسب نوع این دستگاه، نقشی حیاتی و موثر بر بهبودی و نیز کیفیت زندگی این بیماران داشته و دارد. این مطالعه می‌تواند در کنار تشخیص بالینی، پزشکان را در انتخاب صحیح بیماران برای نصب این دستگاه که از این مشکل قلبی رنج می‌برند، کمک کند و در برخی موارد هشدار دهد. از آنجایی که در این مطالعه، دستگاه نوع اول (single chamber) تعداد شوک نابه جای کمتری دارد، می‌توان با توجه به مشخصات این بیماران، این نوع دستگاه را برای سایر بیمارانی که خصوصیات مشابه با خصوصیات این بیماران دارند، در اولویت برای نصب قرار داد.

با توجه به نمونه مورد استفاده در این مقاله، می‌توان مشاهده کرد که مردان، تعداد بیشتری از این بیماران را به خود اختصاص می‌دهند و بنابراین می‌توان گفت که مردان در خطر بیشتری برای این بیماری قرار دارند.

مدل معرفی شده انعطاف بالایی در توصیف پیشامدهای موجود در طبیعت دارد. از آنجا که هر پدیده‌ای متأثر از عوامل وابسته به و مستقل از زمان می‌باشد، بنابراین با استفاده از این مدل می‌توان درک عمیق‌تر و دقیق‌تری از وقوع پیشامدها داشت.

این مدل محدودیت‌هایی نیز دارد. از جمله آن‌که در مدل ذکر شده برای هموار کردن تمام ضرایب وابسته به زمان، از یک پهنای نوار در روش هسته استفاده شده است. از آنجایی که میزان ناهمواری ضرایب وابسته به زمان ممکن است متفاوت باشد، لذا روش برآورد ذکر شده در مواردی که تعداد

Uspekhi Mat Nauk 1944;10:179-206.

9. Stephens MA. Tests based on EDF statistics. 1st ed. New York: Marcel Dekker;1986.

10 Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. Elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction. 2nd ed. Springer; 2009.

11. Martinussen T, Scheike TH, Skovgaard IM. Efficient estimation of fixed and time-varying covariate effects in multiplicative intensity models. Scand J Statist 2002;29: 57-74.

12. Cui J, Forbes A, Kirby A, Marschner I, Simes J, Hunt D, et al. Semi-parametric risk prediction models recurrent cardiovascular events in the LIPID study. BMC Med Res Methodol 2010;10(27): 1-9 .

13. Backhoff D, Muller M, Ruschewski W, Paul T, Krause U. ICD therapy for primary prevention of sudden cardiac death after Mustard repair for d-transposition of the great arteries. Clin Res Cardiol 2014; 103(11): 894-901.

## Application of semiparametric survival models in assessment of time-dependent risk factors on the rate of entered shocks to heart disease patients

\*Ehsan Eshaghi, MSc of Statistics, Faculty of Mathematics, University of Shahroud, Shahroud, Iran (\*Corresponding author). [ehsan\\_eshaghi@yahoo.com](mailto:ehsan_eshaghi@yahoo.com)

Hossein Baghishani, PhD. Assistant Professor of Statistical Inference, Faculty of Mathematics, University of Shahroud, Shahroud, Iran. [hbaghishani@shahroodut.ac.ir](mailto:hbaghishani@shahroodut.ac.ir)

Davoud Shahsavani, PhD. Assistant Professor of Applied Statistics, Faculty of Mathematics, University of Shahroud, Shahroud, Iran. [davoodshah@yahoo.com](mailto:davoodshah@yahoo.com)

### Abstract

**Background:** One of the treatments in patients with dangerous diseases particularly heart failure, is Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD) that is used to prevent sudden cardiac death. Regarding to the superiority of ICD rather than medical treatment, the purpose of this study is the assessment of time-dependent effective factors on the rates of entered shocks to patients with ICD.

**Methods:** In this paper, we studied heart patients in Ghaem Hospital of Mashhad from 2005 to the first half of 2008. For various clinical reasons, ICD has been improvised for these patients. The QRS duration was measured by a digital caliper with an accuracy of a thousandth of a millimeter before we implanted ICD. Moreover, age of patients and type of ICD for each patient were recorded. Finally, we analyzed data set by a survival semiparametric statistical model through R statistical software.

**Results:** For these patients, all mentioned variables had time-varying effects. Age, had an additive effect on the entered shocks by this device in all patients over time. Type of ICD has both an additive effect in the period of time and depressive effect in another period. Also QRS influences the shocks induced by ICD with gentle slope.

**Conclusion:** For a specified patient, based on three explanatory variables, the introduced model could be used in reinforcement of correct diagnosis in installation of ICD. The single chamber type of ICD, entered less inappropriate shocks to the heart of patients than the two other types of ICD i.e CRTD and two chamber.

**Keywords:** Heart disease patients, Implantable cardioverter defibrillator, Semiparametric survival model.