

## بررسی تأثیر ماندگاری داروهای کنترل فشار خون با استفاده از مدل کاکس چندسطحی

نیلوفر ربیعی<sup>۱</sup>، محمد غلامی فشارکی<sup>۲</sup>، محسن روضاتی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

<sup>۲</sup> استادیار، گروه آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

<sup>۳</sup> متخصص طب کار، مرکز طب کار، شرکت فولاد مبارکه، اصفهان، ایران

نویسنده رابط: محمد غلامی فشارکی، نشانی: گروه آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، بزرگراه جلال آل احمد، تهران، تلفن: ۲۱ - ۸۲۸۳۵۷۸

پست الکترونیک: Mohammad.gholami@modares.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۶/۱۰/۰۴؛ پذیرش: ۹۷/۰۴/۱۱

**مقدمه و اهداف:** مدل کاکس یکی از روش‌های مورد استفاده در داده‌های بقا به‌شمار می‌رود. این درحالی است که داده‌های سلسله مراتبی همانند داده‌های این مطالعه ناقص فرض استقلال بوده و استفاده از مدل کاکس با فرض استقلال مشاهدات امکان‌پذیر نیست. یکی از روش‌های مهم در تحلیل داده‌های سلسله مراتبی بقا، استفاده از مدل کاکس چند سطحی است. در این روش علاوه بر مدل‌بندی متغیر پاسخ، ضرایب رگرسیونی نیز مدل‌بندی شده و خطای اندازه‌گیری ناشی از عدم استقلال داده‌ها کاهش می‌یابد. این پژوهش با استفاده از مدل کاکس چندسطحی به بررسی تأثیر ماندگاری داروهای کنترل فشار خون در افراد مبتلا به پرفشاری خون پرداخته است.

**روش کار:** مطالعه حاضر نوعی مطالعه طولی بقا بوده که شامل ۳۴۶ نفر از کارکنان مبتلا به پرفشاری خون در کارخانه فولاد مبارکه اصفهان است. کارکنان طی سال‌های ۹۴-۱۳۹۰ با مراجعه به مرکز بهداشت کارخانه با ۶ دارو کاپتوپریل، لوزارتان، اتانولول، پروپرانولول، آملودیپین و هیدروکلروتیازید تحت درمان قرار گرفتند. برای بررسی ارتباط متغیرهای سابقه کاری، شاخص توده‌ی بدنی و داروهای مصرف شده با مدت ماندگاری داروها از مدل کاکس دوسطحی به‌صورت  $h_{ij}(t) = h_0(t) \exp(\alpha_{g_i} + x_{ij} \beta_j)$  استفاده شد، به‌طوری‌که اندیس  $i$  و  $j$  به ترتیب واحدهای سطح اول و دوم هستند.

**یافته‌ها:** یافته‌های حاصل از برازش مدل در طول یک دوره ۵ ساله، اثر متغیر شاخص توده‌ی بدنی ( $P=0/019$ ) و داروهای آتنولول ( $P=0/046$ ) و آملودیپین ( $P=0/021$ ) را به صورت تکی و اثر لوزارتان-آملودیپین ( $P=0/042$ ) و آتنولول هیدروکلروتیازید ( $P=0/003$ ) را به صورت ترکیبی معنی‌دار نشان می‌دهد.

**نتیجه‌گیری:** براساس یافته‌های این مطالعه، مؤثرترین داروها در کنترل فشار خون به ترتیب آملودیپین، ترکیب آملودیپین-لوزارتان و آتنولول گزارش شد.

**واژگان کلیدی:** داروهای کاهش فشار خون، تحلیل چندسطحی، تحلیل بقا

### مقدمه

خون را در کلینیک‌های خود کنترل کنند (۴)، بنابراین، مراقبت‌های پزشکی جایگزین نظیر مداخله‌های محل کار پیشنهاد شده است (۵). تغییر رژیم غذایی و روش زندگی می‌تواند در کنترل فشار خون بالا مؤثر بوده و خطر عوارض ناشی از آن را بر سلامت کاهش دهد. اگر پرفشاری خون به قدری بالا باشد که نیاز به استفاده از دارو باشد، تغییر روش زندگی نیز همچنان توصیه می‌شود (۶). چندین گروه از داروها، که به‌طور کلی به آن‌ها داروهای ضد فشار خون می‌گویند، امروزه برای درمان پرفشاری خون وجود دارند. راهکارها در مورد انتخاب دارو و چگونگی اتخاذ بهترین تصمیم برای زیرگروه‌های مختلف در طول زمان تغییر کرده و در کشورهای مختلف متغیر است و کارشناسان در مورد

فشار خون بالا یکی از بزرگ‌ترین مسائل سلامت، هم در کشورهای توسعه یافته و هم در کشورهای در حال توسعه است. پرفشاری خون مشکلی شایع، بدون علامت و در عین حال قابل شناسایی و درمان‌پذیر است (۱) و در صورت عدم درمان سبب ایجاد عوارض کشنده می‌شود (۲). کشورهای با جمعیت بالا از جمله چین، هند، ایالات متحده آمریکا، روسیه و اندونزی دارای بیشترین میزان ابتلا به فشار خون بالا بین سایر کشورها هستند. بر اساس آمار، بیش از ۳/۵ میلیارد از جمعیت جهان در آستانه فشار خون بالا قرار دارند و در حدود ۸۷۰ میلیون انسان در سراسر جهان دارای بیماری فشار خون بالا هستند (۳). به نظر می‌رسد پزشکان قادر نیستند بیش از ۳۰ درصد جمعیت مبتلا به پرفشاری

کنترل بیماری قلبی - عروقی SHIMSCO (۲۱) است. این مطالعه از سال ۹۴-۱۳۹۰ و با استفاده از اطلاعات موجود در پرونده پزشکی ثبت شده در مرکز بهداشت و ایمنی کارخانه فولاد مبارکه اصفهان و با هدف بررسی تأثیر ماندگاری داروهای موجود در زمینه کنترل فشار خون انجام پذیرفت. جامعه شرکت کنندگان در این مطالعه را تمامی کارکنان و کارگران مرد شاغل در شرکت فولاد مبارکه اصفهان تشکیل می‌داد. ملاک ورود در این مطالعه تمایل به شرکت در مطالعه، اشتغال رسمی یا قراردادی با حداقل یک سال سابقه فعالیت و مصرف داروی کنترل فشار خون و عدم ابتلا به بیماری دیگر در نظر گرفته شد. انجام معاینه‌های پزشکی سالانه و مراجعه‌ای روزانه به مرکز بهداشت این کارخانه به‌طور قانونی و بدون اعمال هیچ‌گونه اجباری صورت می‌گیرد و برای عدم مراجعه هیچ‌گونه تنبیهی در نظر گرفته نمی‌شود. همه افراد با رضایت کامل در این مطالعه شرکت کردند و محرمانگی اسرار بیمار به‌طور کامل رعایت شد. پس از جمع‌آوری، داده‌ها به‌صورت کلی و نه فردی، تحلیل شد. در مجموع از ۶۶۲۷۰ نفر معاینه انجام شده در سال ۱۳۹۴ تعداد ۳۴۶ نفر (۳/۴۴ درصد) داروی کنترل فشار خون دریافت می‌نمودند. همچنین کمیته اخلاق پزشکی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس، ملاحظه‌های اخلاقی این مطالعه را مورد تأیید (IR.TMU.REC.1396.589) قرار داد. لازم به ذکر است که براساس اطلاعات موجود در پرونده بیماران، تمام بیماران علاوه بر مداخله‌های دارویی محتوای آموزشی شامل توصیه‌هایی برای کاهش نمک، چربی، پیوستن به رژیم غذایی برای متوقف کردن فشار خون بالا، افزایش فعالیت بدنی، داشتن ورزش‌های هوازی منظم، ترک سیگار و کاهش مصرف کالری روزانه برای کاهش وزن را دریافت نموده بودند.

#### متغیرهای مورد مطالعه

با توجه به مزمین بودن بیماری فشار خون بالا، در صورت عدم کنترل فشار خون بالا در دوره درمان، بیماران نیازمند تغییر نوع درمان، به‌صورت تغییر دارو یا استفاده از ترکیب‌های مختلف دارویی، به تشخیص پزشک معالج هستند (۲۲). متغیر پیامد در این مطالعه از سوی پژوهشگران به‌صورت ماندگاری دارو یا در واقع مدت زمان استفاده از دارو به ماه برای کنترل فشار خون بالا تا تغییر نوع درمان تعریف شد. هر تغییر دارو به عنوان یک مرحله تعریف شد و تعداد مراحل در این مطالعه ۵ مرحله بود. متغیرهای مستقل شامل داروهای کاپتوپریل، لوزارتان، اتانولول، پروپرانولول، آملودیپین و هیدروکلروتیازید و متغیرهای سن، تحصیلات، سابقه

بهترین دارو به توافق نرسیده‌اند (۷). داروهای اولیه برای درمان پرفشاری خون عبارت‌اند از: تیازیدی دیورتیک‌ها، مسدود کننده‌های کانال کلسیم، آنژیوتانسین مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین و مسدود کننده‌های گیرنده (۸). با توجه به اهمیت داشتن کنترل فشار خون بالا و وجود تنوع دارویی در این زمینه مطالعه‌های بسیاری به بررسی یافتن مؤثرترین داروها پرداخته‌اند (۹-۱۳).

در این مطالعه مؤثر بودن به‌صورت بیشترین مدت زمان ماندگاری داروهای مصرف شده برای کنترل فشار خون تعریف شده است. به‌طور کلی برای بررسی اثرات متغیرهای مستقل روی زمان بقا از مدل‌های رگرسیونی بقا مانند خطرهای متناسب کاکس استفاده می‌شود. همانند بیشتر روش‌های آماری فرض استقلال مشاهدات از فرضیه‌های اساسی مدل خطرهای متناسب کاکس است، این در حالی است که در برخی از مطالعه‌ها داده‌هایی وجود دارند که دارای ساختار خوشه‌ای یا چند سطحی بوده و ناقض فرض استقلال هستند (۱۴) و امکان استفاده از مدل خطرات متناسب کاکس وجود نخواهد داشت. با توجه به اینکه در این مطالعه متغیر مدت زمان ماندگاری دارو برای یک فرد می‌تواند تکرار شود، بنابراین داده‌های این مطالعه از نوع داده‌های عود یا بازگشتی که نوعی داده خوشه‌ای یا چند سطحی هستند. داده‌های بازگشتی دارای این ویژگی هستند که بین زمان رخداد پیشامدهای متوالی مربوط به یک فرد همبستگی وجود دارد (۱۵) و در نتیجه از فرضیه استقلال پیروی نمی‌کنند و تجزیه و تحلیل آن‌ها نیازمند به استفاده از روش‌هایی است که فرضیه عدم استقلال مشاهده‌ها را در نظر می‌گیرند. از جمله این روش‌ها می‌توان به رگرسیون کاکس چندسطحی اشاره نمود. مطالعه‌های بسیاری از این روش در پژوهش خود بهره برده‌اند. کلون یاو در بررسی بیماری گرانولوماتوز مزمن و عفونت‌های بازگشتی از مدل بقا سه سطحی استفاده نمود (۱۶). کاترین و همکاران (۱۷)، باسیل چاک و همکاران (۱۸)، میل لیان و همکاران (۱۹)، یاو و رابرات (۲۰) نیز در مطالعه‌های خود از مدل‌های بقا چند سطحی بهره بردند. با توجه به نوع داده‌ها و مزایای مدل یاد شده، از مدل کاکس چند سطحی در این مطالعه و با هدف بررسی مؤثرترین داروها برای کنترل فشار خون بالا در بین کارکنان شرکت فولاد مبارکه اصفهان استفاده شده است.

#### روش کار

این مطالعه یک مطالعه طولی بقا و در ادامه بررسی مطالعه

کاری و شاخص توده بدنی بودند.

$\sigma_u^2$  نشان دهنده واریانس سطح دوم است. مدل نهایی به صورت:

$$d_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \text{ کاپتوپریل} + \beta_2 \text{ لوزارتان} + \beta_3 \text{ آنتنولول} + \beta_4 \text{ پروپرانولول} + \beta_5 \text{ آملودیپین} + \beta_6 \text{ هیدروکلروتیازید} + \beta_7 \text{ سابقه کاری} + \beta_8 \text{ آنتنولول} + \beta_9 \text{ شاخص توده بدنی} + \beta_{10} \text{ لوزارتان} + \beta_{11} \text{ لوزارتان} + \beta_{12} \text{ آنتنولول} + \beta_{13} \text{ آنتنولول} + \beta_{14} \text{ آملودیپین} + \beta_{14} \text{ کاپتوپریل} + u_j$$

### روش تجزیه و تحلیل آماری

در این مطالعه برای توصیف داده‌های کیفی از شاخص‌های فراوانی و درصد و برای توصیف داده‌های کمی از میانگین و انحراف معیار استفاده شد. همان‌طور که ذکر شد یکی از روش‌های بررسی داده‌های خوشه‌ای استفاده از مدل‌های چند سطحی است که علاوه بر مدل‌بندی متغیر پاسخ، ضرایب رگرسیونی نیز مدل‌بندی شده و خطای اندازه‌گیری ناشی از عدم استقلال داده‌ها کاهش می‌یابد (۲۳). شکل کلی یک مدل کاکس دو سطحی با یک متغیر کمکی به صورت  $h_{ij}(t) = h_0(t) \exp(\alpha_g + x_{ij}\beta_j)$  تعریف می‌شود. در این معادله اندیس  $i$  نشان دهنده واحدهای سطح اول (زمان بقا بازگشتی) و  $j$  واحدهای سطح دوم (نفر  $i$  ام) است.  $\beta_j = \beta_0 + u_j$  به طوری که  $u_j$  باقیمانده سطح دوم با توزیع نرمال و  $E(u_j) = 0$  و  $Var(u_j) = \sigma_u^2$  بوده و  $\alpha_g$  اثر بلوک بر هر زمان شکست را نشان می‌دهد (۲۴). برای برازش رگرسیون کاکس چندسطحی ابتدا باید متغیر زمان بقا را به یک مدل پواسون تبدیل نموده و سپس با استفاده از رگرسیون پواسون چندسطحی به برآورد پارامترهای مدل اقدام نمود. در این حالت ابتدا زمان‌های بقا را از کوچک‌ترین ( $t_1$ ) به بزرگ‌ترین زمان ( $t_L$ ) به صورت  $t_1 < t_2, \dots < t_L$  تعریف می‌شود. سپس متغیر  $d_{ij}(g)$  در تمام زمان‌های بقا اعم رخداد یا سانسور برای تمام افراد موجود در مطالعه که تا زمان کمتر از  $g$  رخداد بقا را تجربه ننموده باشند، به صورت  $d_{ij}(g) = 1$  در صورتی که فرد  $i$  ام در تکرار  $i$  ام دقیقاً در زمان  $g$  رخداد بقا را تجربه نماید و در غیراین صورت  $d_{ij}(g) = 0$  تعریف می‌شود. برای ملموس‌تر بودن این تبدیل فرض می‌شود زمان‌های  $(2, 5, 10^*, 11, 30^*)$  بقا باشند که زمان‌های سانسور شده با  $(*)$  نشان داده شده‌اند، بنابراین  $d_{ij}(g)$  به صورت زیر تعریف می‌شود: (جدول شماره ۱)

در نهایت با در نظر گرفتن توزیع متغیر  $d_{ij}(g)$  به صورت  $d_{ij}(g) \sim Poisson(\alpha_g + x_{ij}\beta_j)$ ، می‌توان مدل کاکس چندسطحی را تعریف نمود (۲۵). متغیرهای مستقل به کار رفته در مدل شامل ۶ دارو کاپتوپریل، لوزارتان، اتانولول، پروپرانولول، آملودیپین و هیدروکلروتیازید و ترکیبات دارویی آنتنولول-لوزارتان، لوزارتان-هیدروکلروتیازید، لوزارتان-آملودیپین، آنتنولول-هیدروکلروتیازید، آنتنولول-کاپتوپریل و آملودیپین-هیدروکلروتیازید و متغیرهای سابقه کاری و شاخص توده بدنی بود.  $\beta = (\beta_0, \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_{14})$  ضرایب رگرسیونی در مدل و

هدف از برازش این مدل آن است که بررسی شود آیا بین متغیرهای ذکر شده و مدت زمان ماندگاری داروها (متغیر پیامد) رابطه‌ی آماری معنی‌داری وجود دارد یا خیر؟ و از بین داروهایی که با مدت زمان ماندگاری داروها رابطه‌ی معنی‌داری دارند، مؤثرترین دارو در کنترل فشار خون مشخص شود. در این مطالعه تحلیل آماری به وسیله نرم افزارهای SPSS23 و MLwiN2.36 انجام شد. همچنین سطح معنی‌داری کمتر از ۵ درصد به عنوان سطح قابل قبول استفاده شده است

### یافته‌ها

مشخصات توصیفی شرکت‌کنندگان در مطالعه در جدول شماره ۲ نمایش داده شده است. برپایه یافته‌های این جدول مشاهده شد که میانگین ( $\pm$  انحراف معیار) سن افراد  $(47/93 \pm 5/98)$  سال و متوسط سابقه کاری افراد  $(15/87 \pm 8/03)$  سال بود. همچنین بیشتر شرکت‌کنندگان در مطالعه با  $62/1$  درصد، دارای تحصیلات دیپلم بودند. بیشتر افراد دارای اضافه وزن و تنها  $15/9$  درصد دارای وزن ایده‌آل بودند. بیشترین سانسور مربوط به آخرین تغییر دارو ( $57/1$  درصد) و کمترین سانسور مربوط به نخستین تغییر دارو ( $29/2$  درصد) بود.

منحنی‌های کاپلان-مایر برای مقایسه میزان ماندگاری داروهای مصرف شده در مراحل ۵ گانه تغییرات داروهای تجویز شده، در نمودار شماره ۱ نمایش داده شده است. میانه زمان ماندگاری داروهای تجویز شده برای تغییر دارو در مرحله نخست تا پنجم به ترتیب  $34/4$  ماه،  $24/9$  ماه،  $26/3$  ماه،  $8/63$  ماه و  $32/9$  ماه است. بر این اساس می‌توان گفت زمان ماندگاری داروهای تجویز شده در ۶

خطر تغییر دارو برای افرادی که داروی آملودیپین را به صورت تکی مصرف می‌کنند، ۸۴ درصد کمتر از افرادی است که این دارو را مصرف نمی‌کنند. خطر تغییر دارو برای افرادی که داروهای آملودیپین و لوزارتان را به صورت همزمان مصرف می‌کنند، ۸۰/۴ درصد کمتر از افرادی است که از این ترکیب استفاده نمی‌کنند. خطر تغییر دارو برای افرادی که داروهای آنتولول و هیدروکلروتیازید را به صورت همزمان مصرف می‌کنند، ۹۲/۱ درصد بیشتر از افرادی است که از این ترکیب استفاده نمی‌کنند. افرادی که آنتولول را به صورت تکی مصرف می‌کنند ۶۸/۸ درصد کمتر از افرادی که این دارو را مصرف نمی‌کنند، در معرض خطر تغییر دارو قرار دارند. علاوه بر تأثیر مستقیم داروهای کاهش فشار خون، مقدار شاخص توده بدنی نیز در میزان ماندگاری داروها تأثیر داشته و به ازای یک واحد افزایش شاخص توده بدنی ماندگاری داروها ۵/۴ درصد کاهش می‌یابد ( $P=0/019$ ).

ماه نخست تقریباً با یکدیگر برابر بوده و پس از آن بیشترین زمان ماندگاری دارو در مرحله نخست و کمترین زمان ماندگاری در مرحله چهارم رخ داده است. همچنین پس از گذشت تقریباً ۳۰ ماه از دوره پیگیری بیماران، مقدار ماندگاری داروهای تجویز شده برای کنترل فشار خون به ۵۳ درصد در مرحله اول و ۱۵ درصد در مرحله چهارم رسید. برآورد پارامترهای مدل کاکس دو سطحی و انحراف معیار هر کدام از پارامترها به همراه فاصله اطمینان پارامترها و سطح معنی‌داری در جدول شماره ۳ نمایش داده شد. پس از آزمون معنی‌داری واریانس سطح دوم برای این مدل، بر اساس سطح معنی‌داری  $P<0/001$  فرض صفر رد شده و دو سطحی بودن مدل پذیرفته شد. پس از بررسی صلاحیت مدل و برازش بر داده‌ها اثر داروهای آنتولول ( $P=0/046$ ) و آملودیپین ( $P=0/021$ ) به صورت تکی و اثر ترکیبی لوزارتان-آملودیپین ( $P=0/042$ ) و آنتولول-هیدروکلروتیازید ( $P=0/003$ ) معنی‌دار شد.

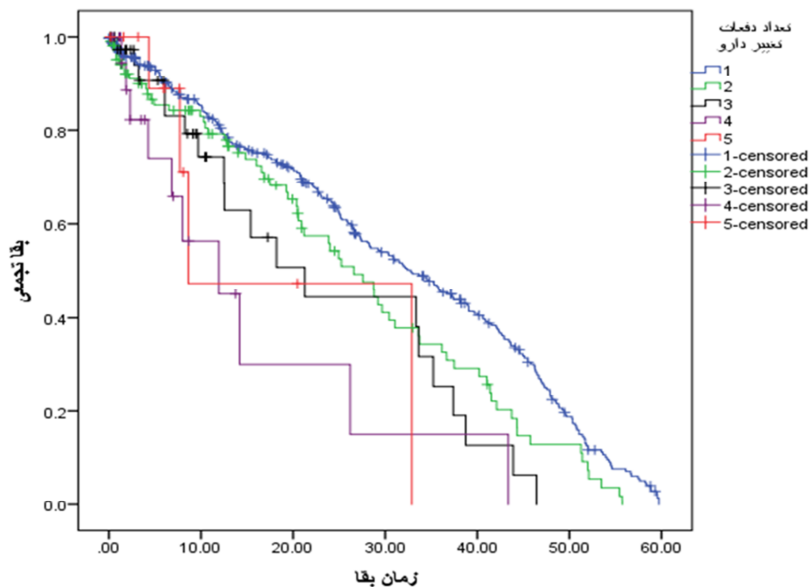
جدول شماره ۱ - تبدیل (dij g) برای ساخت مدل کاکس با استفاده از توزیع پواسون

$t_g$	i	status	$d_i(g)$
۲	۱	Died	۱
۲	۲	Alive	۰
۲	۳	Alive	۰
۲	۴	Alive	۰
۲	۵	Alive	۰
۵	۲	Died	۱
۵	۳	Alive	۰
۵	۴	Alive	۰
۵	۵	Alive	۰
۱۰	۳	Censored	۰
۱۰	۴	Alive	۰
۱۰	۵	Alive	۰
۱۱	۴	Died	۱
۱۱	۵	Alive	۰
۳۰	۵	Censored	۰

جدول شماره ۲ - اطلاعات توصیفی متغیرهای تحصیلات، سن و سابقه کاری و شاخص توده بدنی

متغیر	سطح	تعداد(درصد)
شاخص توده بدنی	کمبود وزن	۱(۰/۳)
	نرمال	۵۶(۱۶/۲)
	اضافه وزن	۱۹۹(۵۷/۵)
تحصیلات	چاق	۹۰(۲۶)
	زیر دیپلم	۵۹(۱۷/۱)
	دیپلم	۲۱۷(۶۲/۷)
	فوق دیپلم	۲۸(۸/۱)
سن	لیسانس و بالاتر	۴۲(۱۲/۱)
	-	۴۷/۹۳(۵/۹۸)*
	سابقه کاری	۱۵/۸۷(۸/۰۳)*

\* میانگین (انحراف معیار)



نمودار شماره ۱- نمودار کاپلان مایر تعداد دفعات تغییرات دارو

جدول شماره ۱- تأثیر داروهای کاهش فشار خون و متغیرهای سابقه کاری و شاخص توده بدنی بر میزان ماندگاری داروها با استفاده از مدل کاکس دو سطحی در سال‌های ۹۴-۱۳۹۰

متغیر	پارامتر	طبقه	برآورد پارامتر	نسبت خطر	خطای معیار	فاصله اطمینان ۹۵ درصد		-p مقدار
						حد پایین	حد بالا	
عرض از مبدأ	$\beta_0$	-	-۳/۴۱	-	۱/۱۱۳	-۵/۶	-۱/۲۳	۰/۰۰۱
واریانس	$\sigma_{ii}^2$	-	۰/۶۵	-	۰/۱۹۴	۰/۲۷	۱/۰۳	<۰/۰۰۱
کاپتوپریل	$\beta_1$	مصرف می‌کند مصرف نمی‌کند*	-۰/۰۱	۰/۹۹۴	۰/۰۱	-۰/۰۳	۰/۰۱	۰/۲۷۴
لوزارتان	$\beta_2$	مصرف می‌کند مصرف نمی‌کند*	-۰/۳۲	۰/۷۲۸	۰/۷۳۳	-۱/۷۵	۱/۱۲	۰/۳۳۳
آنتنولول	$\beta_3$	مصرف می‌کند مصرف نمی‌کند*	-۱/۱۷	۰/۳۱۲	۰/۸۱۵	-۲/۷۶	۰/۴۳	۰/۰۴۶
پروپرانولول	$\beta_4$	مصرف می‌کند مصرف نمی‌کند*	-۱/۱۹	۰/۳۰۶	۰/۸۱۸	-۲/۷۹	۰/۴۲	۰/۰۷۴
آملودیپین	$\beta_5$	مصرف می‌کند مصرف نمی‌کند*	-۱/۸۳	۰/۱۶۱	۰/۸۹۱	-۳/۵۷	-۰/۰۸	۰/۰۲۱
هیدروکلروتیازید	$\beta_6$	مصرف می‌کند مصرف نمی‌کند*	-۱/۳۳	۰/۲۶۶	۰/۸۲۲	-۲/۹۴	۰/۲۹	۰/۰۵۳
سابقه کاری	$\beta_7$	-	-۱/۳۱	۰/۲۶۹	۰/۸۲۴	-۲/۹۳	۰/۳۰	۰/۰۵۶
شاخص توده بدنی	$\beta_8$	-	-۰/۰۶	۰/۹۴۶	۰/۰۲۷	-۰/۱۱	-۰/۰۳	۰/۰۱۹
لوزارتان* آنتنولول	$\beta_9$	مصرف می‌کند	۰/۴۵	۱/۵۶۸	۱/۰۲۵	-۱/۵۶	۲/۴۵	۰/۳۳۲

-	-	-	-	-	-	مصرف نمی‌کند*		
۰/۰۶۳	۳/۱۹	-۰/۳۹	۰/۹۱۵	۴/۰۵۵	۱/۴۰	مصرف می‌کند	$\beta_{10}$	لوزارتان* هیدروکلروتیازید
-	-	-	-	-	-	مصرف نمی‌کند*		
۰/۰۴۲	-۰/۲۲	-۳/۴۸	۰/۹۴۴	۰/۱۹۶	-۱/۶۳	مصرف می‌کند	$\beta_{11}$	لوزارتان* آملودیپین
-	-	-	-	-	-	مصرف نمی‌کند*		
۰/۰۰۳	-۰/۷۵	-۴/۲۹	۰/۹۰۴	۰/۰۷۹	-۲/۵۲	مصرف می‌کند	$\beta_{12}$	آتنولول* هیدروکلروتیازید
-	-	-	-	-	-	مصرف نمی‌کند*		
۰/۱۳۷	۲/۸۸	-۰/۸۲	۰/۹۴۴	۲/۸۰۱	۱/۰۳	مصرف می‌کند	$\beta_{13}$	آتنولول* کاپتوپریل
-	-	-	-	-	-	مصرف نمی‌کند*		
۰/۱۱۵	۳/۱۵	-۰/۷۶	۱	۳/۳۲	۱/۲۰	مصرف می‌کند	$\beta_{14}$	هیدروکلروتیازید* آملودیپین
-	-	-	-	-	-	مصرف نمی‌کند*		

\*رده مرجع

## بحث

سانگ هائو کیم و همکاران یافته‌ها تأثیرگذاری بالای ترکیب دارویی لوزارتان-آملودیپین را در مرحله نخست درمان بیماران دارای فشار خون بالا نشان داد که همسو با یافته‌های این مطالعه است، به طوری که کاهش خطر تغییر دارو به منزله مؤثر بودن آن در کنترل فشار خون بالا است (۲۹). مطالعه ژولیوس نشان داد مصرف آملودیپین به‌طور مؤثری سبب کاهش فشار خون افراد مبتلا شده و می‌تواند به عنوان یک درمان تکی مؤثر برای بسیاری از بیماران استفاده شود (۳۰). بجورن داهلف و همکاران نشان دادند داروهای لوزارتان و آتنولول در کاهش فشار خون بالا مؤثر هستند (۳۱). مطالعه فرانسیسکو و همکاران نشان داد که مصرف لیزینوپریل و آملودیپین به تنهایی سبب کاهش فشار خون بالا بوده، اما مصرف این دو دارو به‌صورت ترکیبی به‌طور مؤثرتری باعث کاهش فشار خون بالا می‌شود (۳۲). در مطالعه‌ای که توسط چنگ پارک و همکاران انجام گرفت، دریافتند مصرف لوزارتان و آملودیپین به‌صورت تکی و ترکیبی سبب کاهش فشار خون می‌شود، با این وجود مصرف ترکیبی این داروها مؤثرتر هستند (۳۳). مطالعه کوهلمن و همکاران نشان دادند ترکیب داروهای آملودیپین و لوزارتان نسبت به مصرف تکی این دو دارو مؤثرتر است. این در حالی است که در این مطالعه مصرف تکی آملودیپین خطر تغییر دارو را به میزان بیشتری نسبت به ترکیب با لوزارتان کاهش می‌دهد و در نهایت مؤثرتر است (۳۴).

علت ناهمسو بودن مطالعه‌ها با یکدیگر را می‌توان به تفاوت در ویژگی‌های فردی نمونه‌های انتخابی، نوع متغیرهای مستقل انتخابی، استفاده از دوزهای متفاوت دارویی در هر مطالعه و نوع روش آماری به‌کار گرفته شده دانست.

فشار خون بالا بیماری شایع و با عوارض زیاد است. حدود ۵۰ درصد بیماران شناخته شده تحت درمان هستند که در ۳۰ درصد از آن‌ها فشار خون در حد ایده‌آل کنترل شده است (۲۶). در این مطالعه، به علت اهمیتی که نوع مصرف داروهای کاهش فشار خون به صورت تکی یا ترکیبی در کنترل فشار خون بالا دارند، با استفاده از مدل کاکس چند سطحی به بررسی این تأثیر پرداخته شد. براساس یافته‌های به‌دست آمده از مدل‌بندی کاکس دو سطحی، شاخص توده بدنی، داروهای آملودیپین، آتنولول و ترکیب آملودیپین-لوزارتان و آتنولول-هیدروکلروتیازید با مدت زمان ماندگاری داروها رابطه معنی‌داری داشتند. به‌طوری‌که آملودیپین، آتنولول و ترکیب آملودیپین-لوزارتان سبب کاهش خطر دارو و به‌دنبال آن افزایش ماندگاری داروها و شاخص توده بدنی و ترکیب آتنولول-هیدروکلروتیازید سبب افزایش خطر تغییر می‌شدند. یافته‌های متفاوتی در زمینه با بررسی این موضوع وجود دارد که به آن‌ها اشاره خواهد شد.

در مطالعه‌ای که توسط اندرسون و همکاران به منظور بررسی اثر کاپتوپریل و آتنولول در ترکیب با داروهای دیورتیک تیازیدی برای کاهش فشار خون بالا انجام پذیرفت، یافته‌ها نشان داد که مصرف کاپتوپریل و آتنولول در ترکیب با هیدروکلروتیازید باعث کاهش فشار خون بالا می‌شود که با یافته‌های این مطالعه تناقض دارد (۲۷). مایرز و چمپلن در مطالعه خود اعلام کردند، مصرف آتنولول و دیورتیک تیازیدی‌ها به‌طور معنی‌داری سبب کاهش فشار خون بالا می‌شوند (۲۸). در مطالعه دو سو کور چند مرکزی

شده و مداخله‌های دارویی روی آن‌ها انجام شده است، که این عامل باعث می‌شود یافتن روابط بین متغیرها با دقت بالاتری انجام پذیرد. از دیگر نقاط قوت طرح به کارگیری مدل کاکس چند سطحی و تبدیل آن‌ها با استفاده از تکنیک یاد شده به مدل پارامتری پواسون اشاره نمود، زیرا توان مدل‌های پارامتری بالاتر از مدل‌های نیمه پارامتری و ناپارامتری است.

### نتیجه‌گیری

یافته‌های به دست آمده از مدل‌سازی در این مطالعه نشان دهنده تأثیرگذاری بیشتر داروهای آنتولول و آملودیپین به صورت تکی و مصرف ترکیبی داروهای لوزارتان-آملودیپین در کنترل فشار خون بالا در افراد این کارخانه است. براساس این مطالعه، مؤثرترین دارو در کنترل فشار خون به ترتیب آملودیپین، ترکیب دارویی آملودیپین-لوزارتان و آنتولول بود، در حالی که مصرف ترکیبی آنتولول-هیدروکلروتیازید خطر تغییر دارو را افزایش می‌داد.

### تشکر و قدردانی

در این‌جا لازم است که از مدیریت پژوهش دانشگاه تربیت مدرس بابت تأمین هزینه مالی، امکان انجام این مطالعه را برای نویسندگان فراهم نموده‌اند، همچنین از تمامی پرسنل مرکز صنعتی EMSC برای همکاری در طول مطالعه، کمال تشکر و قدردانی را می‌نمایند.

### تضاد منافع

بدین‌وسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش وجود ندارد.

علاوه بر تأثیر مستقیم داروهای کاهش فشار خون عوامل متعدد دیگری بر فشار خون تأثیر می‌گذارند. افزایش شاخص توده بدنی (۳۵-۳۸)، افزایش سن (۳۶ و ۳۷)، نوبت کاری (۳۹)، مواجهه با سر و صدای زیاد در محل کار (۴۰) و ... در افزایش فشار خون مؤثر هستند. در این مطالعه نیز، با افزایش شاخص توده بدنی ماندگاری دارو کاهش یافته و خطر تغییر دارو افزایش یافت. بر این اساس می‌توان گفت علاوه بر مصرف دارو برای کنترل فشار خون بالا، داشتن رژیم غذایی مناسب و سبک زندگی سالم در کاهش و کنترل فشار خون بالا مؤثر است. به طوری که مطالعه عزیز کامران و همکاران نشان داد مصرف سدیم در گروهی که فشار خون کنترل نشده دارند، بسیار بالا و بیش از دو برابر مقدار توصیه شده است، که این موضوع باعث می‌شود این افراد بیشتر در معرض عوارض فشار خون قرار بگیرند. همچنین ایشان اظهار داشتند با توجه به این واقعیت که ادراک تغذیه‌ای و بیماری می‌تواند مصرف سدیم را کنترل کند، در نتیجه اهمیت توجه به بهبود اطلاعات بیماران، به ویژه بیماران مبتلا به فشار خون کنترل نشده، درباره فشار خون بالا غیر قابل انکار می‌باشد (۴۱). از جمله عوامل مؤثر دیگر بر افزایش فشار خون کارکنان می‌توان به حوزه و بخشی که یک فرد در کارخانه مشغول فعالیت هستند، اشاره نمود. بنابراین با افزودن این متغیر به عنوان یک سطح دیگر به مدل می‌توان به بررسی این فرضیه پرداخت. حجم زیاد عوامل مؤثر بر افزایش فشار خون از جمله محدودیت‌هایی بود که پیش روی پژوهشگران قرار داشت. چرا که مسلماً عوامل دیگری وجود داشتند که از چشم نویسندگان دور بوده و وارد مدل نشده‌اند.

از نقاط قوت این پژوهش می‌توان به پیگیری طولانی مدت افراد اشاره نمود. در واقع افراد طی دوره‌های طولانی مدت به مرکز بهداشت این کارخانه مراجعه کرده، مورد پیگیری واقع شده‌اند و در طی دوره پیگیری، افراد مبتلا به فشار خون بالا تشخیص داده

### منابع

1. Nitenberg A. Hypertension, endothelial dysfunction and cardiovascular risk. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 2006; 99: 915-21.
2. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *American Journal of Hypertension*. 1994; 7: 7-12.
3. World Health Organization. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: WHO. 2009.
4. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, et al. Treatment of mild hypertension study: final results. *JAMA*. 1993; 270: 713-24.
5. Group F-uPC. Therapeutic control of blood pressure in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Preventive Medicine*. 1979; 8: 2-13.
6. Organization WH. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks: World Health Organization; 2009.
7. Klarenbach SW, McAlister FA, Johansen H, Tu K, Hazel M, Walker R, et al. Identification of factors driving differences in cost effectiveness of first-line pharmacological therapy for uncomplicated hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*. 2010; 26: e158-e63.
8. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the

- Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311: 507-20.
9. Gu Q, Burt VL, Dillon CF, Yoon S. Trends in Antihypertensive Medication Use and Blood Pressure Control Among United States Adults With Hypertension. *Clinical Perspective: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010*. *Circulation*. 2012; 126: 2105-14.
  10. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL, et al. REPRINT Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: A scientific statement from the American Heart Association Council for high blood pressure research and the Councils on clinical cardiology and epidemiology and prevention. *Hypertension*. 2007; 50: 28-55.
  11. Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC, Filippi A, Trifirò G, Cricelli C, et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *Journal of hypertension*. 2005; 23: 2093-100.
  12. Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, Bourgoun M, Daley WL, Purkayastha D, et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *The Lancet*. 2007; 369: 2079-87.
  13. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358: 1887-98.
  14. Aitkin M. A general maximum likelihood analysis of variance components in generalized linear models. *Biometrics*. 1999; 55: 117-28.
  15. Cox DR. Some remarks on overdispersion. *Biometrika*. 1983; 70: 269-74.
  16. Yau KK. Multilevel models for survival analysis with random effects. *Biometrics*. 2001; 57: 96-102.
  17. Eggleston KS, Coker AL, Williams M, Tortolero-Luna G, Martin JB, Tortolero SR. Cervical cancer survival by socioeconomic status, race/ethnicity, and place of residence in Texas, 1995-2001. *Journal of Women's Health*. 2006; 15: 941-51.
  18. Chaix B, Rosvall M, Merlo J. Recent increase of neighborhood socioeconomic effects on ischemic heart disease mortality: a multilevel survival analysis of two large Swedish cohorts. *American Journal of Epidemiology*. 2006; 165: 22-6.
  19. Lian M, Schootman M, Doubeni CA, Park Y, Major JM, Torres Stone RA, et al. Geographic variation in colorectal cancer survival and the role of small-area socioeconomic deprivation: a multilevel survival analysis of the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort. *American journal of epidemiology*. 2011; 174: 828-38.
  20. Yao L, Robert SA. Examining the racial crossover in mortality between African American and white older adults: a multilevel survival analysis of race, individual socioeconomic status, and neighborhood socioeconomic context. *Journal of Aging Research*. 2011; 2011: 1-8.
  21. Khosravi A, Rowzati M, Gharipour M, Gholami Fesharaki M, Shirani S, Shahrokhi S, et al. Hypertension control in industrial employees: findings from SHIMSCO study. *ARYA Atheroscler*. 2012; 7: 191-6.
  22. Boshtam M, Sarafzadegan N, Zare K, Sadeghi S, Sajadi F, Rabii K, et al. Effects of 5-year interventions on cardiovascular risk factors of factories and offices employees of Isfahan and Najafabad: worksite intervention project-Isfahan healthy heart program. *ARYA Atheroscler*. 2010; 6: 93-100.
  23. Hox JJ, Moerbeek M, van de Schoot R. *Multilevel analysis: Techniques and applications*. New York: Routledge, 2010, 364.
  24. Goldstein H. *Multilevel statistical models*: John Wiley & Sons: 2011, 382.
  25. Yang M, Goldstein H. *Modelling survival data in MLwiN 1.20*. London: Institute of Education, University of London. 2003: 1-29.
  26. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289: 2560-71.
  27. Andrén L, Karlberg B, Ohman P, Svensson A, Asplund J, Hansson L. Captopril and atenolol combined with hydrochlorothiazide in essential hypertension. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1982; 14: 107-11.
  28. Myers MG, De Champlain J. Effects of atenolol and hydrochlorothiazide on blood pressure and plasma catecholamines in essential hypertension. *Hypertension*. 1983; 5: 591-6.
  29. Kim S-H, Ryu K-H, Lee N-H, Kang J-H, Kim W-S, Park S-W, et al. Efficacy of fixed-dose amlodipine and losartan combination compared with amlodipine monotherapy in stage 2 hypertension: a randomized, double blind, multicenter study. *BMC research notes*. 2011; 4: 461.
  30. Julius S. Amlodipine in hypertension: an overview of the clinical dossier. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1988; 12: 27-33.
  31. Dahlöf B, Keller SE, Makris L, Goldberg AI, Sweet CS, Lim NY. Efficacy and tolerability of losartan potassium and atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension. *American Journal of Hypertension*. 1995; 8: 578-83.
  32. Cappuccio FP, Markandu ND, Singer DR, MacGregor GA. Amlodipine and lisinopril in combination for the treatment of essential hypertension: efficacy and predictors of response. *Journal of Hypertension*. 1993; 11: 839-.
  33. Park C-G, Youn H-J, Chae S-C, Yang J-Y, Kim M-H, Hong T-J, et al. Evaluation of the Dose-Response Relationship of Amlodipine and Losartan Combination in Patients with Essential Hypertension. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2012; 12: 35-47.
  34. Kohlmann Jr O, Oigman W, Mion Jr D, Rocha JC, Gomes MAM, Salgado N, et al. The "LOTHAR" study: evaluation of efficacy and tolerability of the fixed combination of amlodipine and losartan in the treatment of essential hypertension. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2006; 86: 39-51.
  35. Fattahi F, Zarrati M. Relation of body mass index, abdominal obesity, some nutritional habits and hypertension in 25-65 year old population of Tehran. *Koomesh*. 2011; 12: 229-35.
  36. Azizi A, Abasi M, Abdoli G. The prevalence of hypertension and its association with age, sex and BMI in a population being educated using community-based medicine in Kermanshah: 2003. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2008; 10: 323-9.
  37. GHOLAMI FM, ROUZATI M, TANHAEI A. The longitudinal study of the relationship between work shift and blood pressure in workers of Mobarakeh Steel Company of Isfahan in 2007-2009. 2011.
  38. Hosseini L, Habibi E, Askary kachoosangy R. The Investigation of Relationship between Hypertension and High Body Mass Index in 30-60-Year Population of Shahid Motahary Hospital, Marvdasht. *Asrar, Journal of Sabzevar School of Medical Sciences* 2015; 22: 206-12.
  39. Golabadi M, Dehghan F, Safakhah F, Attarchi MS.



- Assessment of effect of shift work on blood pressure in workers of a rubber manufacturing company. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2012; 18: 7-14.
40. Rahimpour F, Jarahi L, Rafeemanesh E, Eghbali S. The effect of noise on blood pressure in the steel industry workers. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences*. 2016; 59: 106-13.
41. Kamran A, Azadbakht L, Sharifirad G, Mahaki B, Sharghi A. Sodium intake, dietary knowledge, and illness perceptions of controlled and uncontrolled rural hypertensive patients. *International Journal of Hypertension*. 2014; 2014: 1-7.

# Effect of Antihypertensive Drugs Retention using Multilevel Cox Model

Rabiei N<sup>1</sup>, Gholami Fesharaki M<sup>2</sup>, Rowzati M<sup>3</sup>

1- Biostatistics MSC student, Biostatistics Department, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2- Assistant Professor of Biostatistics, Biostatistics Department, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

3- Physician of search disease, Worksite Follow-Up Unit, Occupational Health Center, Mobarakeh Steel Company, Esfahan, Iran

**Corresponding author:** Gholami Fasharaki M, Mohammad.gholami@modares.ac.ir

(Received 25 December 2017; Accepted 2 July 2018)

**Background and Objectives:** The Cox model is one of the methods used in survival data; however, the use of hierarchical data, such as the data of this study, violates the assumption of independence, the the Cox model cannot be used assuming independence of observations. One of the important methods for analyzing survival hierarchy data is the use of the multilevel Cox model. In this method, in addition to modeling the response variable, regression coefficients are also modeled and the measurement error resulting from the lack of data independence is reduced. The present study used a multilevel Cox model to investigate the effect of the retention of antihypertensive drugs in people with hypertension.

**Methods:** This longitudinal survival study was conducted in 346 workers with hypertension in Mobarakeh Steel Company in Isfahan. During the years 1390-1394, when the staff attended the health center in the factory, they were treated with six drugs, including captopril, losartan, atenolol, propranolol, amlodipine, and hydrochlorothiazide. In order to examine the relationship of the retention of drugs with job experience, body mass index, and drug history, a two-level Cox model was used as  $h_{ij}(t) = h_0(t) \exp(\alpha_g + x_{ij} \beta_j)$ , where  $i$  and  $j$  is the first and second level units, respectively.

**Results:** During five years, the findings of model fitting showed the effect of body mass index ( $P = 0.019$ ), atenolol ( $P=0.046$ ), and amlodipine ( $P=0.021$ ) in a single form, and the effect of losartan-amlodipine ( $P=0.042$ ) and atenolol-hydrochlorothiazide ( $P = 0.003$ ) in a combination form were significant.

**Conclusion:** Based on the study results, the most effective drugs for hypertension control are amlodipine monotherapy, amlodipine-losartan combination therapy, and atenolol monotherapy, respectively.

**Keywords:** Anti-Hypertensive drug, Multilevel analysis, Survival analysis