

## ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

# Ανίχνευση ασθενών υψηλού κινδύνου στην πρωτοβάθμια υγεία Ένα προγνωστικό πρότυπο λογαριθμιστικής εξάρτησης

**ΣΚΟΠΟΣ** Στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας (ΠΦΥ) χρήσιμα είναι εργαλεία διαλογής για την ανίχνευση ασθενών που απαιτούν ιδιαίτερη ιατρική παρέμβαση. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανάπτυξη προγνωστικού προτύπου για τη διαλογή ασθενών υψηλού κινδύνου, που να βασίζεται στη χρήση των φαρμάκων, την ηλικία και το φύλο των ασθενών. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Πρόκειται για προοπτική μελέτη παρελθόντος. Καταγράφηκαν όλοι οι θάνατοι της τελευταίας δεκαετίας σε ένα μικρό δήμο της ορεινής Κρήτης. Καταχωρήθηκαν σε βάση δεδομένων η ηλικία, το φύλο και το τελευταίο (πριν από το θάνατο) θεραπευτικό σχήμα των αποβιωσάντων. Στην ίδια βάση δεδομένων καταχωρήθηκαν σχεδόν όλα τα θεραπευτικά σχήματα, καθώς και η ηλικία και το φύλο των ασθενών του ίδιου δήμου. Με τη χρήση της λογαριθμιστικής εξάρτησης (logistic regression) δημιουργήθηκε προγνωστικό πρότυπο, με εξαρτημένη μεταβλητή το γεγονός του θανάτου (διχοτόμος μεταβλητή) και μεταβλητές πρόγνωσης την ηλικία, το φύλο του ασθενούς και 10 φάρμακα ή κατηγορίες φαρμάκων που σχετιζονταν με παθήσεις υψηλής θνητότητας. Για όλες τις μεταβλητές πρόγνωσης κατασκευάστηκε διάγραμμα ROC. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Οι θάνατοι της δεκαετίας από 1.1.2003–31.12.2012 ήταν 311, από τους οποίους στη βάση δεδομένων καταχωρήθηκαν οι 297 για τους οποίους υπήρχε πληροφορία σχετικά. Τα ιστορικά 1.951 ασθενών (από τα 2.045 που ήταν καταχωρημένα στα αρχεία του Κέντρου Υγείας της περιοχής) καταχωρήθηκαν επίσης στην ίδια βάση δεδομένων. Δεν υπήρχε επαρκής πληροφόρηση για 94 ασθενείς. Η ειδικότητα του προτύπου που αναπτύχθηκε ήταν 97,7%, η ευαισθησία 81,6% και η ακρίβεια 96,0%. Οι μεταβλητές πρόγνωσης ηλικία, βρογχοδιασταλτικά φάρμακα, σουλφονουλρίες, δακτυλίτιδα, διγουανίδια, φουροσεμίδη, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, νιτρώδη, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου και ανασταλτές του μετατρεπτικού ενζύμου επηρέαζαν θετικά την εξαρτημένη μεταβλητή ( $p$  μεταξύ 0,002 και 0,000). Το φύλο και η λήψη σαλικυλικού οξέος ως αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο δεν είχαν προγνωστική αξία ( $p > 0,05$ ). Οι καμπύλες ROC επιβεβαίωσαν την ορθότητα του προτύπου και ανέδειξαν για την ηλικία το διαχωριστικό σημείο των 77 ετών, με τη μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Το πρότυπο που δημιουργήθηκε παρέχει τη δυνατότητα στον κλινικό ιατρό να κάνει διαλογή των ασθενών υψηλού κινδύνου στην κοινότητα και να εστιάζει την προσοχή του σε αυτούς, με σκοπό τη μείωση των εισαγωγών στο νοσοκομείο και την πρόληψη του θανάτου. Καθίσταται επίσης σαφές ότι οι κλινικοί ιατροί μπορούν να κατασκευάσουν εύκολα ανάλογα πρότυπα, προσαρμοσμένα στις συνθήκες εργασίας τους και στην ειδικότητά τους. Προδρομική έρευνα της αποτελεσματικότητας του προτύπου έχει αρχίσει, η ολοκλήρωσή της όμως απαιτεί πολύ χρόνο.

Το Κέντρο Υγείας Ανωγείων (ΚΥΑ), στο οποίο διεξήχθη η παρούσα έρευνα, καλύπτει μια σχετικά απομονωμένη ορεινή περιοχή της κεντρικής Κρήτης. Ο πληθυσμός της περιοχής

αυτής είναι ημινομαδικός με ιδιαίτερα ανθρωπολογικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά.<sup>1</sup> Αυτός είναι ένας από τους λόγους που το ΚΥΑ από το 1995 μέχρι σήμερα καταγράφει,

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2013, 30(6):707–713  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2013, 30(6):707–713

Π. Δασκαλάκης,<sup>1</sup>  
Γ. Δασκαλάκης,<sup>1</sup>  
Χ. Κιαγιάδακη,<sup>1</sup>  
Ε. Παπαδάκη,<sup>3</sup>  
Α.Ν. Αντωνάκης,<sup>2</sup>  
Ν. Αντωνάκης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Κέντρο Υγείας Ανωγείων, Ρέθυμνο, Κρήτη

<sup>2</sup>Πανεπιστήμιο Κρήτης, Τμήμα Ιατρικής, Ηράκλειο, Κρήτη

<sup>3</sup>Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου «Βενιζέλιο-Πανάειο», Ηράκλειο, Κρήτη

The search for high risk patients in primary care. A logistic regression prognostic model

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Θνησιμότητα  
Πρόγνωση  
Πρότυπο  
Πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας  
Φαρμακοεπιδημιολογία

Υποβλήθηκε 26.5.2013

Εγκρίθηκε 9.6.2013

παρακολουθεί και αναλύει, μεταξύ άλλων παραμέτρων, τη θνησιμότητα και τα φαρμακοεπιδημιολογικά χαρακτηριστικά (π.χ. χρήση φαρμάκων) της περιοχής.<sup>2-6</sup>

Η μελέτη της χρήσης των φαρμάκων στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας (ΠΦΥ) αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για παρακολούθηση και πρόγνωση επιδημιολογικών παραμέτρων, αφού η χρήση ενός φαρμάκου σε έναν πληθυσμό αντανάκλα κάποιου υποκείμενη νοσηρότητα.<sup>7-9</sup> Η παρακολούθηση, επίσης, της θνησιμότητας ενός πληθυσμού αποτελεί κλασικό εργαλείο προσέγγισης των προβλημάτων υγείας και χρησιμοποιείται ευρέως στην ΠΦΥ.<sup>1,10</sup> Προκύπτει όμως το ερώτημα, αν είναι δυνατόν να συσχετιστούν τα δεδομένα της Φαρμακοεπιδημιολογίας με αυτά της θνησιμότητας και να παραχθεί ένα πρότυπο (model) χρήσιμο για τον ιατρό, που να του επισημαίνει ποιοι ασθενείς πάσχουν από επικίνδυνο για τη ζωή τους συνδυασμό νοσημάτων και πρέπει να τύχουν στενότερης παρακολούθησης.

Ο ιατρός του νοσοκομείου συχνά δεν βλέπει τον ασθενή συνολικά, αλλά επικεντρώνει την προσοχή του σε ό,τι έχει σχέση με την ειδικότητά του.<sup>11</sup> Στην ΠΦΥ οι ασθενείς, κάποιες φορές, δεν επισκέπτονται τον ιατρό τους αλλά ζητούν, μέσω αντιπροσώπου, να συνταγογραφηθούν τα φάρμακα των χρόνιων κυρίως παθήσεών τους.<sup>5,6</sup> Έτσι, μια συνολική επιβάρυνση της υγείας του ασθενούς μπορεί να μην καταστεί αντιληπτή από κανέναν. Θα ήταν συνεπώς χρήσιμο ένα τεκμηριωμένο, απλό εργαλείο διαλογής (screening), το οποίο να στηρίζεται στο θεραπευτικό σχήμα και που να μπορεί να λειτουργεί ως προγνωστικός παράγοντας αυξημένου κινδύνου των ασθενών, έτσι ώστε να είναι εφικτή η μεθόδευση της κατάλληλης παρέμβασης από την ΠΦΥ.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανάπτυξη προγνωστικού προτύπου για τη διαλογή ασθενών υψηλού κινδύνου, που να βασίζεται στη χρήση των φαρμάκων, την ηλικία και το φύλο των ασθενών.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Πρόκειται για προοπτική μελέτη παρελθόντος (historical cohort study).<sup>12</sup> Μελετήθηκαν όλοι οι θάνατοι του δήμου Ανωγείων (τμήμα της περιοχής ευθύνης του ΚΥΑ) κατά την τελευταία δεκαετία (1.1.2003–31.12.2012). Οι θάνατοι καταγράφηκαν από το αρχείο θνησιμότητας του ΚΥΑ και το ληξιαρχείο του αντίστοιχου δήμου, με μεθοδολογία που έχει περιγραφεί (διασταύρωση και συμπλήρωση πληροφορίας).<sup>1</sup> Ανακλήθηκαν από τα αρχεία του ΚΥΑ τα πλησιέστερα (χρονικά) προς την ημερομηνία θανάτου θεραπευτικά σχήματα των θανόντων, που περιλάμβαναν και τα φάρμακα των χρόνιων τους παθήσεων. Εξαιρέθηκαν οι θάνατοι για τους οποίους δεν υπήρχε πλήρης πληροφορία (4,5%). Οι υπόλοιποι θάνατοι καταχωρήθηκαν σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων που περιλάμβανε την ηλικία θανάτου, το φύλο και το θεραπευτικό σχήμα.

Στην ίδια βάση δεδομένων καταχωρήθηκαν όλα τα τρέχοντα θεραπευτικά σχήματα, η ηλικία και το φύλο των κατοίκων του ίδιου δήμου που βρίσκονται εν ζωή και φυσικά έχουν καταγεγραμμένο ιατρικό ιστορικό στο ΚΥΑ. Σχεδόν όλος ο πληθυσμός του δήμου ήταν καταγεγραμμένος στο ΚΥΑ. Εξαιρέθηκαν και εδώ όσοι ασθενείς δεν είχαν καταγεγραμμένη πλήρη πληροφορία ως προς τα πεδία που αναζητούσαμε (4,6%). Έτσι, τόσο η πρώτη όσο και η δεύτερη ομάδα καταγραφών δεν είχε, τελικά, χαμένη πληροφορία, με εξαίρεση 3 ασθενείς που δεν ήταν γνωστή η ηλικία τους και έναν ασθενή για τον οποίο δεν ήταν γνωστό το φύλο του. Η εισαγωγή της ιατρικής πληροφορίας στη βάση δεδομένων έγινε με σύστημα κωδικοποίησης και διασφαλίστηκε η ανωνυμία των θανόντων και των ασθενών.

Αρχικά, ελέγχθηκαν περιγραφικά τα δεδομένα και διαπιστώθηκε ότι δεν υπάρχουν απaráδεκτες τιμές ή χαμένες (missing) τιμές, οι οποίες δεν είχαν επισημανθεί σε προηγούμενα στάδια. Ως εξαρτημένη μεταβλητή (dependent variable) επιλέχθηκε ο θάνατος. Οι ανεξάρτητες μεταβλητές (μεταβλητές πρόγνωσης, independent variables, predictors) που επιλέχθηκαν φαίνονται στον πίνακα 1. Αρχικά, επιλέχθηκαν >70 φάρμακα (ή ομάδες φαρμάκων) που σχετίζονταν με σοβαρές παθήσεις, για να ελεγχθεί η συσχέτισή τους με την εξαρτημένη μεταβλητή. Πολλά από τα συγκεκριμένα φάρμακα δεν χρησιμοποιήθηκαν, τελικά, ως μεταβλητές πρόγνωσης για πολλούς λόγους (π.χ. δεν εμφανίζονταν καθόλου στις βάσεις δεδομένων που δημιουργήσαμε). Για κάθε φάρμακο σημειωνόταν η ύπαρξη ή η απουσία του σε κάθε ένα θεραπευτικό σχήμα. Στη διαδικασία επιλογής των μεταβλητών πρόγνωσης φάνηκαν χρήσιμα τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών θνησιμότητας και Φαρμακοεπιδημιολογίας, που είχαν διεξαχθεί στην ίδια περιοχή.<sup>1-6</sup>

**Πίνακας 1.** Οι ανεξάρτητες μεταβλητές του προτύπου της λογαριθμιστικής εξάρτησης.

Αύξων αριθμός	Ανεξάρτητη μεταβλητή	Σχόλια
1	Ηλικία	Σε έτη
2	Φύλο	Άρρεν, θήλυ
3	Βρογχοδιασταλτικά φάρμακα	Κατηγορία 3.1*
4	Σουλφονουλορίες	Κατηγορία 6.1.2
5	Δακτυλίτιδα	Κατηγορία 2.1.1
6	Διγουανίδια	Κατηγορία 6.1.2.2
7	Φουροσεμίδα	Κατηγορία 2.2.2
8	Διουρητικά, προστατευτικά της απώλειας καλίου	Κατηγορία 2.2.3
9	Νιτρώδη	Κατηγορία 2.6.1
10	Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου	Κατηγορία 2.6.2
11	Ανασταλτές του μετατρεπτικού ενζύμου	Κατηγορία 2.5.1
12	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ως αντιθρομβωτικό)	Κατηγορία 10.2.1

\*Εθνικό Συνταγολόγιο<sup>13</sup>

Εφαρμόστηκε η στατιστική μέθοδος της λογαριθμιστικής εξάρτησης (logistic regression), επειδή η εξαρτημένη μεταβλητή ήταν διχοτόμος (binary). Ελέγχθηκαν οι προϋποθέσεις εφαρμογής της μεθόδου και κυρίως η ανεξαρτησία των μεταβλητών του πίνακα 1 (πολυσυγγραμμικότητα, multicollinearity), όπως έχει περιγραφεί,<sup>14,15</sup> παρά το γεγονός ότι ορισμένοι συγγραφείς δεν θεωρούν απαραίτητο τον έλεγχο κάποιων προϋποθέσεων για την εφαρμογή της λογαριθμιστικής εξάρτησης.<sup>16</sup>

Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Entry, δηλαδή όλες οι μεταβλητές πρόγνωσης εισήχθησαν μαζί, ως ομάδα, στην εξίσωση της λογαριθμιστικής εξάρτησης. Εκτός από τη λογαριθμιστική εξάρτηση, εκτελέστηκε η δοκιμασία Hosmer-Lemeshow και υπολογίστηκαν τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης των σχετικών λόγων (odds ratios), για κάθε ανεξάρτητη μεταβλητή.

Τέλος, κατασκευάστηκαν καμπύλες ROC (receiver operating characteristic curves) για όλες τις μεταβλητές πρόγνωσης και συγκρίθηκαν μεταξύ τους προκειμένου ο αναγνώστης να έχει μια ακόμη εικόνα για τη διακριτική ικανότητα κάθε μιας από τις μεταβλητές αυτές.

Χρησιμοποιήθηκαν τα λογισμικά προγράμματα IBM SPSS 20, MedCalc 7.3.0.1, MS Access 2003 και MS Excel 2003.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο δήμος Ανωγείων έχει πληθυσμό περίπου 2.300 κατοίκους. Κατά την τελευταία δεκαετία καταγράφηκαν 311

θάνατοι (156 άνδρες, 155 γυναίκες) στο συγκεκριμένο δήμο. Στοιχεία δεν υπήρχαν ούτε ήταν εφικτό να ανευρεθούν για 14 θανάτους (9 άνδρες/5 γυναίκες, 4,5%). Έτσι, στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 297 θάνατοι (147 άνδρες/150 γυναίκες). Οι ασθενείς του δήμου Ανωγείων για τους οποίους υπήρχαν καταγραφές των δημογραφικών τους στοιχείων και των θεραπευτικών τους σχημάτων, χωρίς χαμένη πληροφορία, ήταν 1.951 (933 άνδρες, 1.018 γυναίκες). Οι καταγραφές με ελλιπή πληροφορία, η οποία δεν ήταν δυνατόν να συμπληρωθεί, ήταν 94 (4,6%).

Έλεγχος πολυσυγγραμμικότητας: Η ανοχή (tolerance) των μεταβλητών που χρησιμοποιήθηκαν κυμαινόταν από 0,926–0,996.

Από τη δοκιμασία Hosmer-Lemeshow (έλεγχος καλής εφαρμογής, goodness of fit) προέκυψε  $p=0,982$ , από τη δοκιμασία Cox & Snell το  $R^2$  ήταν 0,402, ενώ από τη δοκιμασία Nagelkerke προέκυψε  $R^2=0,830$ . Η ειδικότητα (specificity) του προτύπου ήταν 97,7%, η ευαισθησία (sensitivity) 81,6%, η διαγνωστική αξία των αρνητικών (negative predictive value) 97,9% και η διαγνωστική αξία των θετικών (positive predictive value) 79,8%. Συνολικά, η σωστή πρόβλεψη (ακρίβεια ή accuracy: ορθώς θετικά+ορθώς αρνητικά/γενικό σύνολο) ήταν 96,0%.

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται όλα τα στατιστικά χαρακτηριστικά των μεταβλητών πρόγνωσης, προκειμένου

**Πίνακας 2.** Στατιστικά χαρακτηριστικά των ανεξάρτητων μεταβλητών.

Μεταβλητή	Συντελεστής εξάρτησης B	Τυπικό σφάλμα (SE)	Wald	Βαθμοί ελευθερίας (DF)	Βαθμός σημαντικότητας (p)	Σχετικός λόγος (odds ratio)	95% διαστήματα εμπιστοσύνης για τους σχετικούς λόγους (CI)	
							Κατώτατο	Ανώτατο
Ηλικία	0,033	0,011	9,176	1	0,002	1,034	1,012	1,056
Φύλο	0,396	0,282	1,973	1	0,160	1,486	0,855	2,582
Βρογχοδιασταλτικά	2,213	0,596	13,781	1	0,000	9,143	2,842	29,410
Σουλφονουριές	6,199	0,818	57,488	1	0,000	492,255	99,143	2.444,099
Δακτυλίτιδα	7,437	0,803	85,886	1	0,000	1.698,376	352,305	8.187,461
Διγουανίδια	8,260	0,924	79,932	1	0,000	3.867,113	632,331	23.649,893
Φουροσεμίδη	7,326	0,806	82,721	1	0,000	1.519,860	313,426	7.370,083
Διουρητικά, προστατευτικά της απώλειας καλίου	6,813	0,821	68,823	1	0,000	909,632	181,893	4.548,990
Νιτρώδη	5,730	0,900	40,527	1	0,000	307,946	52,763	1.797,287
Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου	4,116	0,982	17,571	1	0,000	61,338	8,950	420,368
Ανασταλτές του μετατρεπτικού ενζύμου	7,523	0,851	78,085	1	0,000	1.850,606	348,834	9.817,695
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ως αντιθρομβωτικό)	0,567	0,638	0,790	1	0,374	1,763	0,505	6,154

να σχολιαστούν στη συζήτηση. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η στήλη του βαθμού σημαντικότητας.

Όσον αφορά στις καμπύλες ROC των μεταβλητών πρόγνωσης, δεν προσθέτουν σημαντική πληροφορία στην ήδη υπάρχουσα, γι' αυτό και δεν παρουσιάζονται αναλυτικά. Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται οι μετρήσεις των επιφανειών κάτω από την καμπύλη και ο αντίστοιχος δείκτης στατιστικής σημαντικότητας. Η μόνη παραμετρική μεταβλητή ήταν η ηλικία και η ROC καμπύλη της παρατίθεται στην εικόνα 1. Εδώ, έχει υπολογιστεί το διαχωριστικό όριο (cut-off point) των 77 ετών για το οποίο η βέλτιστη

ευαισθησία είναι 82,1% και η βέλτιστη ειδικότητα 55,2%, όταν στο πρότυπο εισάγεται μόνο η εν λόγω μεταβλητή.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα έρευνα κατατάσσεται στις προοπτικές έρευνες παρελθόντος, που θεωρούνται ίσης αξίας με τις κλασικές έρευνες κοορτής (cohort studies).<sup>12,17</sup> Τα αρχεία της ΠΦΥ χρησιμοποιούνται διεθνώς για τη διεξαγωγή ερευνητικών έργων αυτού του τύπου, επειδή προσφέρουν πλεονεκτήματα τα οποία σπάνια βρίσκονται σε άλλα ιατρικά αρχεία.<sup>18-20</sup>

Δυστυχώς, στην Ελλάδα δεν υπάρχει ομοιόμορφο και πλήρως αναπτυγμένο σύστημα καταγραφής της πληροφορίας στην ΠΦΥ. Αυτός ήταν ο λόγος για τον οποίο χρησιμοποιήθηκαν εγγραφές μόνο ενός μικρού πληθυσμού 2.300 κατοίκων. Διερευνήθηκε η πιθανότητα να συμπεριληφθούν στην έρευνα και άλλες μονάδες ΠΦΥ, αλλά αυτές δεν διέθεταν αρχεία θνησιμότητας και χρήσης φαρμάκων καλά ενημερωμένα, προϋπόθεση απαραίτητη για τη διεξαγωγή ερευνών του συγκεκριμένου τύπου.<sup>12</sup>

Ανάλυση των δεδομένων σε χωριστές ηλικιακές ομάδες δεν πραγματοποιήθηκε, γιατί στην ηλικιακή ομάδα των 0-14 ετών υπήρχαν 2 μόνο θάνατοι και στην ομάδα των 15-54 ετών 10 θάνατοι. Η επιλογή των ανεξάρτητων μεταβλητών (πίν. 1) αποτέλεσε σημαντικό σημείο προβληματισμού στο σχεδιασμό της μελέτης, αλλά επιλύθηκε με τον τρόπο που αναφέρθηκε στο κεφάλαιο της μεθοδολογίας.

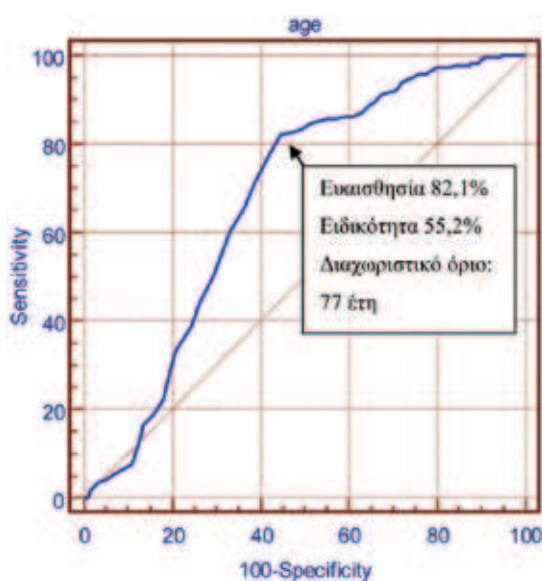
Η γενικότερη μεθοδολογική προσέγγιση περιορίζει τη χρησιμότητα του προτύπου που αναπτύχθηκε, αφού μια άλλη περιοχή μπορεί να εμφανίζει διαφορές στις αιτίες θνησιμότητας, αλλά και στα πρωτόκολλα αντιμετώπισης των χρόνιων κυρίως νοσημάτων, κατά συνέπεια και στη χρήση των φαρμάκων. Επίσης, η χρήση των φαρμάκων αλλάζει διαχρονικά, οπότε τέτοια πρότυπα είναι μοιραίο να χρειάζονται ανανέωση. Αυτό όμως που αναδεικνύει η παρούσα μελέτη είναι το γεγονός ότι ο κλινικός ιατρός μπορεί να αναπτύξει εύκολα τέτοια αξιόπιστα πρότυπα, προσαρμοσμένα στην περιοχή και στις συνθήκες εργασίας του (π.χ. ένα παθολογικό ιατρείο νοσοκομείου ή μια μονάδα ΠΦΥ της υπαίθρου) και να τροποποιεί τις μεταβλητές πρόγνωσης, όταν κρίνει ότι είναι αναγκαίο.

Στις κατηγορίες των φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν ως μεταβλητές πρόγνωσης δεν συμπεριλήφθηκαν αντινεοπλασματικά φάρμακα, τα οποία σχετίζονται με νοσήματα υψηλής θνητότητας, γιατί η εν λόγω πληροφορία πολύ συχνά δεν καταγράφεται στην ΠΦΥ.<sup>6</sup> Τα φάρμακα αυτά, συνήθως, χορηγούνται στο νοσοκομείο και δεν συνταγογραφούνται στο Κέντρο Υγείας.

**Πίνακας 3.** ROC ανάλυση.

Μεταβλητή*	Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη	Ασυμπτωτικό ρ
Ηλικία	0,673	0,0000
Φύλο	0,485	0,4649
Βρογχοδιασταλτικά φάρμακα	0,557	0,0054
Σουλφονουριές	0,605	0,0000
Δακτυλίτιδα	0,639	0,0000
Διγουανίδια	0,579	0,0001
Φουροσεμίδη	0,669	0,0000
Διουρητικά, προστατευτικά της απώλειας καλίου	0,587	0,0000
Νιτρώδη	0,537	0,0718
Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου	0,548	0,0177
Ανασταλτές του μετατρεπτικού ενζύμου	0,591	0,0000
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ως αντιθρομβωτικό)	0,514	0,5062

\*Κάθε μεταβλητή εξετάζεται χωριστά στην ανάλυση αυτή



**Εικόνα 1.** Καμπύλη ROC μεταβλητής για την ηλικία.

Όσον αφορά στα αποτελέσματα των στατιστικών αναλύσεων για το πρότυπο που αναπτύχθηκε εδώ, μπορούν να γίνουν οι ακόλουθες παρατηρήσεις: Οι τιμές της ανοχής των μεταβλητών πρόγνωσης είναι εξαιρετικά ικανοποιητικές. Όπως είναι γνωστό, οι τιμές που μπορεί να λάβει η συγκεκριμένη παράμετρος είναι 0–1. Όσο πλησιέστερα στη μονάδα βρίσκονται οι τιμές αυτές, τόσο πιο ανεξάρτητες είναι οι μεταβλητές μεταξύ τους. Αξίζει να αναφερθεί ότι μόνο τιμές που είναι πλησίον ή  $<0,1$  αποτελούν αιτία αποκλεισμού μιας μεταβλητής από μια δοκιμασία εξάρτησης.<sup>21</sup>

Η δοκιμασία Homster-Lemeshow είναι ο καλύτερος τρόπος ελέγχου της «καλής εφαρμογής» του προτύπου για δοκιμασία λογαριθμιστικής εξάρτησης. Αν η τιμή  $p$  στη συγκεκριμένη δοκιμασία είναι  $<0,5$ , τότε η «καλή εφαρμογή» δεν είναι ικανοποιητική. Η τιμή 0,982 του προτύπου αυτού δείχνει καλή εφαρμογή του προτύπου. Τα αποτελέσματα των δοκιμασιών Cox & Snell και Nagelkerke προσδίδουν μια γενική ιδέα για την ορθότητα του προτύπου από άλλη οπτική γωνία. Οι τιμές των δύο  $R$  (ψευδο- $R$ ) δείχνουν ότι οι μεταβλητές πρόγνωσης που χρησιμοποιήθηκαν προβλέπουν σωστά το θάνατο σε ποσοστό 40,2–83,0%.

Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια του προτύπου είναι ικανοποιητικές ( $>80\%$ ) για μια δοκιμασία διαλογής όπου το αποτέλεσμά της δεν υποβάλλει σε κανένα κίνδυνο τον ασθενή, απλά επικεντρώνει την προσοχή του ιατρού σε αυτόν. Τη χαμηλή (σχετικά) ευαισθησία του προτύπου μπορεί να αντirroπήσει η εύκολη και συχνή επανάληψη της δοκιμασίας διαλογής, δεδομένου βέβαια και του γεγονότος ότι τα θεραπευτικά σχήματα αλλάζουν συχνά. Μπορεί, δηλαδή, ένας ασθενής υψηλού κινδύνου που ταξινομήθηκε αρνητικά, να ταξινομηθεί θετικά σε επόμενη διαλογή, αν έχει τροποποιηθεί το θεραπευτικό του σχήμα στο ενδιάμεσο διάστημα. Πρέπει να τονιστεί όμως ότι οι ασθενείς που θα ταξινομούνται αρνητικά από τη δοκιμασία δεν πρέπει να θεωρούνται εκτός κινδύνου και να μειώνεται η προσοχή και το ενδιαφέρον του ιατρού γι' αυτούς.<sup>22</sup> Κανένας ασθενής δεν πρέπει να εγκαταλείπεται με αφορμή το αποτέλεσμα μιας δοκιμασίας διαλογής.

Τα σημαντικότερα ίσως αποτελέσματα για το πρότυπο που αναπτύχθηκε παρατίθενται στον πίνακα 2. Κατ' αρχάς, από την παρατήρηση της στήλης του βαθμού σημαντικότητας ( $p$ ) διαπιστώνεται ότι δύο μεταβλητές πρόγνωσης (φύλο και σαλικυλικό οξύ) δεν έχουν στατιστικά σημαντική συμβολή στην προγνωστική ισχύ του προτύπου. Για μεν το φύλο το αποτέλεσμα ήταν αναμενόμενο, γιατί η επίδρασή του στο γενικό δείκτη θνησιμότητας δεν είναι σημαντική.<sup>1</sup> Για το σαλικυλικό οξύ δεν είναι εύκολο να δοθεί εξήγηση, αλλά ίσως σχετίζεται με υπερβολική χρήση του φαρμάκου στο γενικό πληθυσμό. Όλες οι υπόλοιπες ανεξάρτητες με-

ταβλητές συμβάλλουν στην πρόγνωση, άρα είναι δυνατή η βοήθεια του ιατρού.

Τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης των σχετικών λόγων είναι ικανοποιητικά και περιορίζονται σημαντικά (δεν παρουσιάζονται τα αποτελέσματα), αν αφαιρεθούν από το πρότυπο οι δύο μεταβλητές που δεν συνεισφέρουν στην προγνωστική ισχύ του.<sup>23</sup> Το θετικό πρόσημο των τιμών του συντελεστή εξάρτησης ( $B$ ) στη δεύτερη στήλη δείχνει τη θετική συσχέτιση των ανεξάρτητων μεταβλητών με την εξαρτημένη μεταβλητή (θάνατο), γεγονός το οποίο σημαίνει ότι η παρουσία τους αυξάνει την πιθανότητα του θανάτου.<sup>24</sup> Ουσιαστικά, η αιτία του θανάτου είναι η υποκείμενη νοσηρότητα, της οποίας αντανάκλαση αποτελεί το θεραπευτικό σχήμα. Οι διαγνώσεις που αναφέρονται στις συνταγές των ασθενών συχνά είναι ασαφείς ή και διαφορετικές από τις πραγματικές. Συνεπώς, ήταν επισφαλές να χρησιμοποιηθούν για μεταβλητές πρόγνωσης.<sup>3–6</sup>

Η πολυφαρμακία, δηλαδή ο συνολικός αριθμός των φαρμάκων του θεραπευτικού σχήματος του ασθενούς, δεν χρησιμοποιήθηκε ως ανεξάρτητη μεταβλητή, γιατί είναι ισχυρά συνδεδεμένη με τα υπόλοιπα φάρμακα του θεραπευτικού σχήματος και έτσι είναι πρακτικά άχρηστη. Όμως, αν εισαχθεί μόνη της στην ανάλυση λογαριθμιστικής εξάρτησης, η ειδικότητα είναι 99,3% και η ευαισθησία 55,8%. Το κριτήριο όμως καλής εφαρμογής δίνει  $p < 0,0001$ , άρα και πάλι η συγκεκριμένη μεταβλητή δεν βοηθά τον κλινικό ιατρό.

Η χρησιμότητα της ROC ανάλυσης περιορίζεται σε μια ακόμη επιβεβαίωση της ορθότητας του προτύπου (πίν. 3) και στον υπολογισμό της ηλικίας με τη βέλτιστη ειδικότητα και ευαισθησία συγχρόνως (διαχωριστικό όριο), που είναι τα 77 έτη. Για τις υπόλοιπες μεταβλητές πρόγνωσης, που ήταν όλες διχοτόμες, δεν θεωρήθηκε μεγάλης σημασίας ο προσδιορισμός σημείου βέλτιστου συνδυασμού ευαισθησίας-ειδικότητας για το συγκεκριμένο πρότυπο.<sup>25,26</sup>

Είναι, τέλος, ευνόητο ότι πρέπει να ακολουθήσει μια νέα φάση του έργου αυτού. Η εν λόγω φάση θα είναι προδρομικού χαρακτήρα και θα επιβεβαιώνει τη χρησιμότητα του προτύπου στην καθ' ημέρα πράξη. Η διαδικασία έχει ήδη αρχίσει, προβλέπεται όμως να είναι χρονοβόρα.

Συμπερασματικά, μπορεί να αναφερθεί ότι είναι εφικτή η κατασκευή προτύπου διαλογής των ασθενών υψηλού κινδύνου βάσει του θεραπευτικού τους σχήματος. Όσο περισσότερες από τις μεταβλητές πρόγνωσης (εκτός του φύλου και του σαλικυλικού οξέος) συγκεντρώνονται στο ιστορικό του ασθενούς (ιδίως για ασθενείς  $>77$  ετών), τόσο υψηλότερου κινδύνου είναι αυτός, και μάλλον πρέπει να τύχει στενότερης παρακολούθησης και παρέμβασης. Οι

ασθενείς που δεν επιλέγονται από το πρότυπο δεν πρέπει και να εγκαταλείπονται. Ο κλινικός ιατρός μπορεί να κατασκευάσει ανάλογα πρότυπα διαλογής με διαφορετικές μεταβλητές πρόγνωσης και να επιβεβαιώσει ή να απορρίψει την αποτελεσματικότητά τους. Τέτοια πρότυπα αναμένεται

να προλάβουν εισαγωγές των ασθενών στο νοσοκομείο ή και να αποτρέψουν το θάνατο κάποιων από αυτούς. Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζει η προδρομική φάση της παρούσας μελέτης, τα αποτελέσματα της οποίας όμως δεν αναμένονται σύντομα.

## ABSTRACT

### The search for high risk patients in primary care. A logistic regression prognostic model

P. DASKALAKIS,<sup>1</sup> G. DASKALAKIS,<sup>1</sup> C. KIAGIADAKI,<sup>1</sup> H. PAPADAKI,<sup>3</sup> A.N. ANTONAKIS,<sup>2</sup> N. ANTONAKIS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Anogia Health Center, Anogia, Rethimnon, Crete, <sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, Crete,

<sup>3</sup>"Benizelio-Pananeio" General Hospital of Heraklion, Heraklion, Crete, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2013, 30(6):707–713*

**OBJECTIVE** In primary care (PC), screening tools are useful for the detection of patients requiring special medical intervention. The objective of this project was to develop a prognostic model for the detection of high risk patients, based on medication history, age, and sex. **METHOD** This project was a historical cohort study. All the deaths of the last decade in a small municipality of mountainous Crete were recorded. The age, sex, and most recent medication history were recorded in a data base, for each of these deaths and for most of the living patients in the same municipality. A logistic regression prognostic model was developed, based on the above data, with death as the dependent (binary) variable, and sex, age, and 10 medications or medication groups as the predictors of this model. The 10 medications were selected from among those administered for the most fatal diseases (e.g., coronary artery disease). ROC curves were constructed for all the predictor variables. **RESULTS** A total number of 311 deaths were recorded during the ten years in the specific municipality. There were missing data for 14 deaths, so 297 deaths were eventually entered into the data base. The patient histories recorded were 2,045, of which there were missing data for 94, so 1,951 were entered into the data base. The specificity and sensitivity of the model were found to be 97.7% and 81.6%, respectively. The total percentage of correctly classified cases (accuracy) was 96.0%. Significant predictors for the dependent variable, death, were age and use of bronchodilators, sulfonyleureas, digitalis, metformin, furosemide, potassium-sparing diuretics, nitrates, calcium channel blockers and ACE inhibitors ( $p=0.002-0.000$ ). Sex and salicylic acid (as antiplatelet agent) were not significant predictors ( $p>0.05$ ). The accuracy of the model was finally confirmed using ROC curves (area under curve from 0.537 to 0.673) and the predictor "age" was found to have a cut-off of 77 years. **CONCLUSIONS** The model developed here provides general practitioners with a screening test helpful for detecting high risk patients on whom they can focus in order to minimize hospitalization and the risk of death. It is clear that clinicians can develop similar models, using other predictors according to their routine and specialization. A prospective project is currently running to confirm the effectiveness of the model, although time is required for its completion.

**Key words:** Model, Mortality, Pharmacoepidemiology, Prediction, Primary health care

## Βιβλιογραφία

1. ΑΝΤΩΝΑΚΗΣ Ν, ΜΑΚΡΗ Κ, ΚΑΛΠΑΔΑΚΗ Χ, ΛΙΟΝΗΣ Χ. Δείκτες θνησιμότητας στον πληθυσμό ενός ορεινού δήμου της Κρήτης. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 1997, 14:294–299
2. ΑΝΤΩΝΑΚΗΣ Ν. Πρόταση μοντέλου ηλεκτρονικής συνταγογραφίας για την ελληνική Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας: Φαρμακοεπιδημιολογική προσέγγιση. *Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας* 2005, 17:38–45
3. ΑΝΤΩΝΑΚΗΣ Ν, ΤΣΑΚΟΥΝΤΑΚΗΣ Ν, ΤΣΟΥΛΟΥ Σ, ΦΙΛΙΠΠΑΚΗ Μ, ΛΙΟΝΗΣ Χ. Η συνταγογραφία στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας. I. Τα αντιμικροβιακά. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2000, 17:44–51
4. ΑΝΤΩΝΑΚΗΣ Ν, ΤΣΟΥΛΟΥ Σ, ΠΕΪΟΣ Δ, ΣΥΜΕΩΝΙΔΗΣ Π, ΛΥΡΑΡΑΚΗ Ε, ΛΙΟΝΗΣ Χ. Η συνταγογραφία στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας. II. Φάρμακα καρδιαγγειακού, μυοσκελετικού και κεντρικού νευρικού συστήματος. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2001, 18:50–57
5. ΑΝΤΩΝΑΚΗΣ Ν, ΠΛΟΥΜΗΣ Ν, ΣΑΡΙΔΑΚΗΣ Μ, ΜΑΚΡΗ Κ, ΦΙΛΙΠΠΑΚΗ Μ, ΛΙΟΝΗΣ Χ. Η συνταγογραφία στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας. III. Η προοπτική μελέτη του Κέντρου Υγείας Ανωγειών. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2001, 18:379–388

6. ANTONAKIS N, XYLOURI I, ALEXANDRAKIS M, CAVOURA C, LIONIS C. Seeking prescribing patterns in rural Crete: A pharmaco-epidemiological study from a primary care area. *Rural Remote Health* 2006, 6:488. Available at: <http://www.rrh.org.au>
7. GESTELAND PH, GARDNER RM, TSUI FC, ESPINO JU, ROLFS RT, JAMES BC ET AL. Automated syndromic surveillance for the 2002 Winter Olympics. *J Am Med Inform Assoc* 2003, 10:547–554
8. EDGE VL, POLLARI F, NG LK, MICHEL P, McEWEN SA, WILSON JB ET AL. Syndromic surveillance of Norovirus using over-the-counter sales of medications related to gastrointestinal illness. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2006, 17:235–241
9. DAS D, METZGER K, HEFFERNAN R, BALTER S, WEISS D, MOSTASHARI F ET AL. Monitoring over-the-counter medication sales for early detection of disease outbreaks – New York city. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005, 54(Suppl):41–46
10. MARCHILDON G. Canada: Health system review. *Health Syst Transit* 2013, 15:1–179
11. PEREIRA JC. Tendency of specialization in medicine. *Educ Med Salud* 1980, 14:252–262
12. ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ. Προοπτικές μελέτες. Στο: *Επιδημιολογία. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου*, Αθήνα, 1982:176–195
13. ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ. *Εθνικό συνταγολόγιο 2007*. ΕΟΦ, Αθήνα, 2007
14. NORUŠIS M. Ανοχή και πολυσυγγραμικότητα. Στο: *Οδηγός ανάλυσης δεδομένων με το SPSS 12.0*. Εκδόσεις Κλειδάριθμος, Αθήνα, 2005:577–578
15. PALLANT J. Logistic regression, multicollinearity. In: *SPSS survival manual*. 2nd ed. Open University Press, UK, 2005:161
16. ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ, ΤΖΩΝΟΥ Α, ΚΑΤΣΟΥΓΙΑΝΝΗ Κ. Λογαριθμική εξάρτηση. Στο: *Βιοστατιστική. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου*, Αθήνα, 2001:145–147
17. MEIRIC O. Cohort and case-control studies. In: *Reproductive health*. Geneva Foundation for Medical Education and Research, Geneva, 2012. Available at: <http://www.gfmer.ch/Books>
18. VAN WEEL C, VAN WEEL-BAUMGARTEN E, MOLD J. The importance of longitudinal studies in family medicine: Experiences of two practice-based research networks. *J Am Board Fam Med* 2006, 19:69–74
19. McLERNON DJ, DILLON JF, SULLIVAN FM, RODERICK P, ROSENBERG WM, RYDER SD ET AL. The utility of liver function tests for mortality prediction within one year in primary care using the algorithm for liver function investigations (ALFI). *PLoS One* 2012, 7:e50965. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3522690/>
20. PAYNE RA, ABEL GA, SIMPSON CR, MAXWELL SR. Association between prescribing of cardiovascular and psychotropic medications and hospital admission for falls or fractures. *Drugs Aging* 2013, 30:247–254
21. ARMITAGE P, BERRY G. Collinearity. In: *Statistical methods in medical research*. 3rd ed. Blackwell Science, UK, 1998:322–324
22. ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ, ΚΑΛΑΠΟΘΑΚΗ Β, ΠΕΤΡΙΔΟΥ Ε. Προσυμπτωματικός έλεγχος. Στο: *Προληπτική Ιατρική και δημόσια υγεία*. Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 2001:341–345
23. NORUŠIS M. Κατασκευή μοντέλων πολλαπλής παλινδρόμησης. Στο: *Οδηγός ανάλυσης δεδομένων με το SPSS 12.0*. Εκδόσεις Κλειδάριθμος, Αθήνα, 2005:565–592
24. ALTMAN D. Logistic regression. In: *Practical statistics for medical research*. Chapman & Hall, UK, 1997:351–358
25. ALTMAN D. ROC curve. In: *Practical statistics for medical research*. Chapman & Hall, UK, 1997:417–418
26. ΠΕΤΡΟΓΛΟΥ Ν, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Καμπύλη ROC στη διαγνωστική έρευνα. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2004, 21:179–194

Corresponding author:

N. Antonakis, Anogia Heath Centre, GR-740 51 Anogia Rethimnon, Greece  
e-mail: antonakisnikos@yahoo.gr

.....