

Tartu Ülikool

Peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut

Ambulatoorne opioidravi Eestis 2017. aastal

Magistritöö rahvatervishoius

Roland Rulli

Juhendajad: **Anneli Uusküla, MD, MS, PhD, Tartu Ülikool,
peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut,
professor**

**Heti Pisarev, MSc, Tartu Ülikool, peremeditsiini ja
rahvatervishoiu instituut, biostatistika
nooremlektor**

Tartu 2021

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli peremeditSiini ja rahvatervishoiu instituudis.

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu magistritööde kaitsmiskomisjon otsustas 18.05.2021 lubada väitekirj terviseteaduse magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent: Katrin Kurvits, MSc, Ravimiamet

Kaitsmine: 01.06.2021

Sisukord

Kasutatud lühendid	4
Lühikokkuvõte.....	5
1. Sissejuhatus	7
2. Kirjanduse ülevaade	9
2.1 Opioidide kasutamine	9
2.1.1 Regulatsioonid riiklikul ja struktuursel tasemel	10
2.1.2 Kasutamine indiviidi tasemel	11
2.2 Varasemate uuringute tulemused.....	12
2.2.1 Varasemate uuringute tulemused Eestis	12
2.2.2 Varasemate uuringute tulemused Euroopas ja maailmas	12
2.2.3 Kasutamist kirjeldavate uuringute peamised meetodikad	14
2.3 Kasutamisega seotud tegurid	15
3. Eesmärgid	17
4. Materjal ja meetodika	18
4.1 Andmestiku kirjeldus.....	18
4.2 Analüütilise andmebaasi koostamine	19
4.3 Analüüsis kasutatud tunnused.....	20
4.4 Andmeanalüüs	22
5. Tulemused.....	23
5.1 Valimi kirjeldus	23
5.2 Ambulatoorne opioidravi.....	24
5.3 Ambulatoorse opioidraviga seotud tegurid.....	34
6. Arutelu	36
7. Järeldused	40
8. Kasutatud kirjandus	41
Summary.....	45
Tänuavaldus.....	47
<i>Curriculum vitae</i>	48
Lisad	49
Lisa 1. Erialade kaupa opioidravi kasutamist kirjeldav tabel.....	49

Kasutatud lühendid

ATC	Anatoomilis-terapeutilis-keemiline klassifikatsioon (<i>Anatomical Therapeutic Chemical classification</i>)
CI	Usaldusvahemik (<i>confidence interval</i>)
DDD	Defineeritud päevadoos (<i>defined daily dose</i>)
EHK	Eesti Haigekassa
MME	Morfiini milligrammi ekvivalentdoos (<i>morphine milligram equivalent</i>)
Q1–Q3	Alumine kvartiil e. 25-protsentiil kuni ülemine kvartiil e. 75-protsentiil
RHK-10	Rahvusvaheline haiguste ja nendega seotud terviseprobleemide statistiline klassifikatsioon, 10. versioon
SD	Standardhälve (<i>standard deviation</i>)
WHO	Maailma Terviseorganisatsioon (<i>World Health Organization</i>)

Lühikokkuvõte

Käesoleva magistritöö eesmärgiks oli analüüsida ambulatoorset opioidravi 2017. aastal Eestis retseptiravimitena väljastatud opioidide alusel. Alaeesmärkideks oli hinnata opioidide kasutamist patsiendi soo, vanuse, haiguse, retsepti väljastanud arsti eriala, ning toimeaine põhiselt.

Analüüsis kasutatud andmed pärinevad Eesti Haigekassa (EHK) ravikindlustuse retseptide andmebaasist perioodist 01.01.2017–31.12.2017, sisaldades kõiki sellel perioodil välja ostetud opioidide retsepte. Analüüsiks kasutati infot ravi saanud isikute (sugu, vanus ja elukoha piirkond), haiguse (vähivaluravi ja mitte-vähivaluravi), raviks välja ostetud retseptide (toimeaine, ravimi annus) ja arsti erialade kohta.

Magistritöö valimi moodustasid kokku 62 806 patsiendi (4,8% rahvastikust) 180 954 retsepti andmed. Kaks kolmandikku (63,7%) ambulatoorse opioidiravi saajatest olid naised. Euroopa 2013. aasta rahvastikule standarditult oli meeste hulgas opioidravi saajaid 415/10 000 kohta ja naiste hulgas 512/10 000 kohta. Kõige enam opioide said 61–70aastased patsiendid. Vanuse kasvades tõusis naispatsientide osakaal (49,7%-st kuni 40aastaste hulgas kuni 78,8% üle 80aastaste hulgas). Opioidravi saanud patsientidest elas Harjumaal 24 619 (39,4%), Ida-Virumaal 9796 (15,7%) ning Tartumaal 7 437 (11,9%).

Uuringu tulemused näitavad, et ühe retseptiga väljastatud ravi kestvus oli keskmiselt 10,9 päeva ning aasta keskmine ravipikkus 31,4 päeva. Keskmiselt osteti ühe retsepti kohta välja ravimit 483,6 morfiini milligrammi ekvivalentdoosi (MME). Meeste hulgas oli retsepti keskmine annus oluliselt suurem naiste omast (550 vs 446 MME). Aasta jooksul välja ostetud keskmine annus oli aga naistel oluliselt kõrgem (1565 vs 1295 MME).

Kõikidest väljaostetud retseptidest moodustasid 5,6% tugevatoimeliste opioidide retseptid. Meestele ordineeritud valuravis oli tugevatoimeliste opioidide osakaal kõrgem kui naiste hulgas (7,1% vs 4,8%). Toimeainepõhiselt vaadatuna oli kõige sagedamini kasutatud tugevatoimeliseks opioidiks oksükodoon, mida ordineeriti 2368 patsiendile. Naised ostsid aga välja rohkem nõrgatoimelisi opioide kui mehed (95,2% vs 92,9%). Kõige sagedamini kasutatud nõrgatoimeliseks opioidiks oli kodeiin, mida ordineeriti kokku 35 499 patsiendile. Üks kolmandik (33,6%) kodeiini kasutajatest olid mehed.

Opioide vähihaigete valuraviks ordineeriti kokku 5090 patsiendile, kellest pooled olid mehed. Naiste hulgas oli retsepti keskmine annus meeste omast suurem (999 vs 966 MME). Mehed said opioidravi eesnäärme (18,5%), bronhi ja kopsu (17,4%), mao (5,8%), pärasoole (5,5%) ja käärsoole (5,3%) pahaloomuliste kasvajate valuraviks. Naistel raviti sagedamini rinna

(19,3%), bronhi ja kopsu (7,1%), käärsoole (7,1%), emakakaela (6,4%) ning hulgimüeloomi ja plasmarakulisi (5,7%) pahaloomulisi kasvajaid.

Vähist erinevate haiguste valuraviks ordineeriti opioide kokku 58 778 patsiendile, kellest 35,4% olid mehed. Mitte-vähivalu diagnoosiga patsientide ühe retseptiga väljaostetud keskmine opioidi kogus oli suurem meestel (458 MME vs 389 MME, $p<0,001$). Meestel raviti sagedamini opioididega seljavalu (22,6%), mujal klassifitseerimata valu (9,2%), muude lülivaheketaste haigusseisundeid (7,1%), põlveliigese artroosi (4,6%) ja puusaliigese artroosi (4,5%). Naised said opioidravi seljavalu (21,4%), põlveliigese artroosi (9,3%), polüartroosi (8,8%), mujal klassifitseerimata valu (8,0%) ning puusaliigese artroosi (5,9%) korral.

Mitmese lineaarse regressioonanalüüsi tulemustest selgus, et retsepti kohta väljakirjutatud opioidi kogus oli suurem meestel (keskmiselt 30,8 MME rohkem kui naistel, $p=0,006$) ning vähivalu ravi saajatel (keskmiselt 120,3 MME rohkem kui mitte-vähivalu puhuks kirjutatud, $p<0,001$). Ka erialati olid kasutatavad opioidikogused erinevad. Võrreldes perearstidega kasutavad kõige kõrgemaid doose anestezioloogid (273,1 MME) ja psühhiaatrid (183,7 MME) ning kõige madalamaid doose ortopeedid (202,6 MME) ja erakorralise meditsiini arstid (146,0 MME).

Kokkuvõtteks saab öelda, et mehed tarvitasid Eestis 2017. aastal suuremates annustes opioide ning valdavalt raviti opioididega mitte vähist tingitud kroonilist valu.

1. Sissejuhatus

Oopiumi on kasutatud valude ning muude füüsiliste vaevuste leevendamiseks juba aastatuhandeid. Alates 19. sajandist on hakatud seda kasutama peamiselt kirurgiliste protseduuride valutustamise läbiviimiseks (1). Tänapäeval kasutatakse opioide ka vähivalu raviks, operatsiooni järgselt ja krooniliste valude korral, mille tulemusel on kasutamine tõusnud märgatavalt. Üheks opioidravi kardetud kõrvaltoimeks on sõltuvuse tekkimine. Sõltuvuse tekkimise vähendamiseks on koostatud erinevaid ravijuhendeid valu hindamiseks ning opioidide ordineerimiseks (2). Maailma Terviseorganisatsioon (WHO) avaldas esimest korda 1986. aastal valuredeli mudeli, mis lähtub valuvaigisti valimisel valu tugevusest ja millest peetakse kinni ka tänapäeva juhendite koostamisel (3,4).

Retseptiravimitena välja kirjutatud opioidid on väga efektiivsed valuvaigistid tugeva valu korral, kuid neil on ka omad ebasoovitavad kõrvaltoimed. Alates 2000. aastate algusest on kirjeldatud opioidide väljakirjutamise suurenemist ning sellega koos ka üledoosidesse suremise tõusu (5). Maailmas kasutab retseptiravimitena opioide ligikaudu 33 miljonit inimest, mis moodustab 2016. aasta seisuga 0,7% täiskasvanud kogurahvastikust, iga päev sureb ligikaudu 91 inimest opioidi üledoosi ning üle tuhande inimese saavad abi retseptiravimite tagajärjel kasutatud opioidide mürgistustest erakorralise meditsiini asutustes (6).

Ka enamikes Euroopa riikides on kirjeldatud muutusi opioidide väljakirjutamise ja tarvitamise osas, tõusu märgati juba 1990. aastate algusest. Opioidide sagedase kasutamise põhjuseks võis olla soov parandada tervishoiuteenuse kvaliteeti ning efektiivsemalt leevendada krooniliste valude käes kannatavate patsientide valu. USA-s oli ühe olulise argumendina välja toodud ka ravimifirmade agressiivne turunduskampaania, mille fookuses oli teatud opioidide (nt oksükodooni) ohutus ning efektiivsus (7,8). 2010. aasta andmetel erines Euroopas retseptiravimitena väljastatud opioidide kasutamine riigiti üle kümne korra (8), mis tõstatab mõnede riikide jaoks valuravi ebapiisava kasutuse ja teiste jaoks opioidide ülekasutuse küsimused päevakorrale. Eestis on retseptiravimitena väljastatud opioidide kasutamine alates 1990. aastast suurenenud üle 50 korra, kuid oli 2013. aasta seisuga võrreldes teiste Põhjamaadega endiselt madalam (9).

Retseptiravimitena väljastatud opioidid jagunevad: looduslikeks opioidideks (morfiin, oksükodoon, kodeiin, dihüdrokodeiin), fenüülpiperidiini derivaatideks (fentanüül, petidiin, ketobemidoon) ja teisteks (tramadool) (9). Toimetugevuse alusel jaotatakse opioidid nõrkadeks

(kodeiin, dihüdrokodeiin ning tramadool) ja tugevateks (buprenorfiin, fentanüül, metadoon, morfiin, petidiin ja oksükodoon) (10).

Aina enam on hakatud kirjeldama teaduskirjanduses soolisi erinevusi opioidide tarvitamisel. Mõnedes teadustöodes kirjeldatakse ambulatoorses opioidravis olulisi soolisi erinevusi ning on spekulieritud, et kehtivates ravijuhendites ei pöörata piisavalt tähelepanu personaalsetele, soolistele ja vanuselistele iseärasustele (2,11,12). On võimalik, et naised ja mehed tunnetavad valu erinevalt (11). Naistele kirjutatakse välja rohkem opioide kui meestele ja naistele ordineeritakse ka retseptiravimitena kasutatud opioide rohkem krooniliste valude korral. Samas pole selliste valude puhul (nt kroonilised peavalud) kliinilised uuringud opioidide kasutamise efektiivsust kinnitanud (11,13).

Varasemalt on Eestis uuritud opioidide kasutamist viimati 2014. ja 2015. aastal (3,9) ning sellest tulenevalt on autori arvates oluline hinnata opioidide kasutamist uuemate andmete olemasolul. Käesoleva töö eesmärgiks on analüüsida retseptiravimitena väljastatud opioidide kasutamise soolisi erinevusi ning kirjeldada 2017. aasta Eesti Haigekassa retseptiandmete põhjal kasutamisega seotud teisi tegureid.

2. Kirjanduse ülevaade

2.1 Opioidide kasutamine

Opioidid on kõige efektiivsemad valuvastased ravimid (14–16) ning näidustatud kasutamiseks tugeva või mõõduka valu korral (15). Alates 1990. aasta keskpaigast on opioidide kasutamine tõusnud nii Euroopas kui ka Ameerika Ühendriikides (7,8). Opioidide kasutatakse nii ägeda (trauma- või operatsioonijärgselt) kui ka kroonilise valu (sh vähist tingitud valude) ravis. Opioidide alla kuuluvad ained, mis toimivad opioidretseptoritesse ning blokeerivad valu ülekannet perifeerses- ja kesknärvisüsteemis (17,18). Opioidid jaotatakse looduslikeks, poolsünteetilisteks ja sünteetilisteks (15).

Maaailma Terviseorganisatsioon (WHO) on välja töötanud valuravi algoritmi nn valuredeli, mille kohaselt opioidide kasutatakse redeli teisel ning kolmandal astmel ehk siis keskmise ja tugeva valu raviks (19). Toimetugevuse alusel jaotatakse opioidid nõrkadeks (kodeiin, dihüdrokodeiin ning tramadool) ja tugevateks (buprenorfiin, fentanüül, metadoon, morfiin, petidiin ja oksükodoon) (3,20).

Opioidide kasutamisega kaasnevad ülekasutamise ning alakasutamise ohud. Kirjanduses on palju räägitud opioidide ülekasutamisest, kuid alakasutusele (valude käes kannatamine) on pööratud opioidide puhul pigem vähem tähelepanu. Ülekasutamise risk on suurem mitte vähist tingitud valude (krooniline seljavalu, traumade järgne valuravi, operatsioonijärgne valuravi, kroonilised peavalud) ravis (21). Kuritarvitamise all peetakse silmas opioidide kasutamist teisiti, kui on ette nähtud (nt kellelegi teisele määratud ravimi kasutus või kasutus kaifi saamise eesmärgil) (7). Nii krooniliste valude kui ka vähivalu ravis on põhilisteks ülekasutamise ohtudeks surmaga lõppevad üledoosid, sõltuvuse kujunemine, seksuaalsusega seotud häired, elukvaliteedi halvenemine, depressioon, opioidide taluvuse suurenemine (see sunnib omakorda patsiente võtma ravimit tihedamini ning suuremates annustes) ja suurenenud risk kukkumisteks (2,22). Opioidide väljakirjutamisel tuleks alati kaaluda riske, sest ülekasutamise ohud on tihedalt seotud raviannustega ning suurenevad opioidravi annuste suurenedes. Riskirühmas on rasedad, halvenenud neerufunktsiooni, maksapuudulikkuse, depressiooni või ärevuse all kannatavad patsiendid ning üle 65aastased patsiendid (2).

Retseptiravimitena väljastatud opioidide väärkasutamine on hetkel maailmas tõsiseks rahvatervishoiu probleemiks (6), sest sõltuvuse tekkides opioidi kasutus eskaleerub ning kasutusele võetakse retseptiravimitele alternatiivseid opioide (sh sünteetilisi nagu fentanüül ja selle analooge), mis süvendavad sõltuvust ning toovad endaga kaasa suremuse tõusu (23). Selle

probleemi tõkestamiseks on opioidide teemal hakatud rohkem tegelema informatsiooni jagamisega inimestele ja valuravi juhendite koostamisega meditsiinitöötajatele, eesmärgiga vähendada opioididest tingitud tervisekahjusi (23).

2.1.1 Regulatsioonid riiklikul ja struktuursel tasemel

Eestis reguleerib opioidide käitlemise korda, järelvalvet ning vastutust „Narkootiliste ja psühhotroopsete ainete ning nende lähteainete seadus“ (24), kus on välja toodud nimekiri ainetest, mida käsitletakse narkootiliste või psühhotroopsete ainetena. Opioidide kasutamine on lubatud ainult meditsiinilisel-, teaduslikul- ning õppeotstarbel (24). Meditsiinilisel otstarbel võib opioide turustada ainult narkootiliste ainete käitlemise õigust omav isik, kes saab tähtajalise loa Ravimiametilt (24).

Narkootiliste ja psühhotroopsete ainete käitlemine toimub seadusest tulenevate tingimuste alusel ning peab vastama rangetele nõuetele. Samuti peab tervishoiuteenuseid osutavates asutustes pidama arvestust narkootiliste ainete kohta (25). Selleks kasutatakse digitaalsel või paber kandjal olevat dokumenti, mis peab olema kontrollimiseks kättesaadav igal ajal (25).

Ravimipreparaate jaotatakse retseptiravimiteks ning käsimüügiravimiteks. Neid klassifitseeritakse sotsiaalministri poolt kehtestatud määruse alusel ravimi müügiloa või kasutusloa väljastamisel (26). Opioidid on seadusega klassifitseeritud retseptiravimite hulka. Erandiks on siinkohal kodeiin. Madala kodeiinisaldusega (8mg) ravimid on Eestis käsimüügis kasutamiseks valu ja köha korral (27).

Euroopas on keelatud reklaamida opioide avalikult televisiooni, raadio, sotsiaalmeedia jne kaudu ning riigid kasutavad erinevaid ravimite regulatsioonide meetodeid. Näiteks Ida-Euroopas kirjutatakse opioide välja ainult piiratud perioodiks ning ravimite väljakirjutamisel kasutatakse rohkem piiranguid võrreldes Lääne-Euroopa riikidega, kus opioidide väljakirjutamisel on piiranguid vähem ning oht väärkasutamiseks võib olla suurem (7).

2.1.2 Kasutamine indiviidi tasemel

Teaduskirjanduses on põhiliselt kirjeldatud opioidide kasutamist kolmel laiemal suunal: vähihaigetel patsientidel pahaloomulistest kasvajatest tingitud valude korral (28), krooniliste valudega patsientidel (15) ja operatsioonijärgse valu leevendamiseks (29). Operatsioonijärgsetele patsientidele kirjutavad enim opioide välja ortopeedid ning neurokirurgid (30). Seevastu krooniliste valude korral kirjutavad patsientidele kõige enam opioide üldarstid ning perearstid (28). Kasvajatest tingitud krooniliste valude korral kirjutatakse kõige rohkem valuvaigisteid välja onkoloogide poolt (30), kelle teadmised valuvaigistitest ning opioidide toimemehhanismidest on üldiselt head (30).

Opioidide kasutamine ning arstide poolt retseptiravimitena kirjutamine toob endaga kaasa erinevaid riske, mis võivad pikaajalisel tarvitamisel koormata tervishoiusüsteemi (6). Uute ravijuhendite järgi peaks arstid võimalusel vältima opioidide kasutamist nõrkade krooniliste valude korral (9,15). Tänapäeval kasutatakse WHO valuredeli kolmeastmelist süsteemi. Indiviidi tasemel on oluline järgida konkreetseid juhendeid, mis on välja töötatud opioidide väljakirjutamisel patsientidele, et vältida ala- ning ülekasutamist.

Opioidid on patsientidele näidustatud kroonilise valu puhul ainult siis, kui sellest saadav kasu kaalub üle opioidide pikaajalisest tarvitamisest tulenevad riskid (9,16), eriti kõrgesse riskirühma kuuluvad noored ning keskealised naised (viljakuse langus, potentsiaalne risk raseduse katkemisele) (21). Enne kroonilise valuravi alustamist peavad meditsiinitöötajad veenduma patsientide ohutuses ning vältima patsientidel opioidide üledoose, sõltuvusse sattumist, kuritarvitamist ning väärkasutamist (2).

Pahaloomuliste kasvajate puhul on sageli efektiivsemaks ning kulutõhusamaks meetodiks jätta vahele kaks esimest valuredeli etappi ning alustada tugevate opioidide kasutamisega parema ravitulemuse ning patsiendi heaolu saavutamiseks (3,28).

Opioidide kasutamisel on mitmeid erinevaid kõrvaltoimeid, milleks on peamiselt kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine, treemor, sedatsioon, deliirium, eufooria, pearinglus, uriinipeetus ja sügelus (3,31). Kõrvaltoimete esinemise puhul soovitatakse vähendada annuseid või vahetada ravimit, mille tulemusena võib väheneda patsientide elukvaliteet (31). Sagedaseimaks kõrvaltoimeks on kõhukinnisus, mis esineb 25–50% opioide kasutavatel vähihaigetel ning vajab lisasekkumist lahtistite abil (31).

2.2 Varasemate uuringute tulemused

2.2.1 Varasemate uuringute tulemused Eestis

Viimase 20 aasta jooksul on Eestis opioidide kasutamine oluliselt suurenenud. Kui 1994. aastal oli opioidide tarvitamine 0,06 defineeritud päevadoos (*daily defined doose*) tuhande inimese kohta ööpäevas (DDD/1000/ööpäevas), siis aastaks 2013 oli see tõusnud 3,8 DDD/1000/ööpäevas. Võrreldes teiste Põhjamaadega on Eestis siiski opioidide kasutamine kordades madalam. Nõrkade opioidide kasutamise tõus on olnud Eestis märkimisväärne, aastal 2003 oli kasutamine 0,95 DDD/1000/ööpäevas ning aastaks 2013 oli see tõusnud 3,35 DDD/1000/ööpäevas. Tugevatoimeliste opioidide kasutamine ei ole samal perioodil oluliselt muutunud, kuid siiski saab väita, et opioidide kasutamine on Eestis viimase 20 aasta jooksul suurenenud üle 50 korra. (9)

Kasutamine on Eestis tõusnud üldiselt ainult nõrkade opioidide ning nende ja paratsetamooli sisaldavate preparaatide arvelt. Ravimistatistika näitab, et Eestis on looduslikud opioidid alakasutatud ning kasutatakse rohkem kombineeritud preparaate (paratsetamool kodeiiniga) 1,2 DDD/1000/ööpäevas. (3)

Eestis toimub ravijuhendite koostamise koordineerimine Tartu Ülikooli poolt ning seda rahastab Eesti Haigekassa. Valuravi puhul on välja toodud mitu erinevat juhendit, mis abistavad ja annavad soovitusi tervist mõjutavate tegevuste kohta. Magistritöö kirjutamise hetkel on Eestis kättesaadavad 22 ravijuhendit konkreetsete haigusseisundite kohta, mis käsitlevad valuravi otseselt või kaudselt.

2.2.2 Varasemate uuringute tulemused Euroopas ja maailmas

Euroopas on täheldatud alates 1980. aastast märgatavat tõusu opioidide kasutamisel, mis peegeldab endas WHO ja teiste organisatsioonide poolt kehtestatud juhendeid kasutada opioide ka krooniliste valude ning krooniliste pahaloomuliste kasvajate valude korral (8).

Alates 2000. aastast kuni 2010. aastani on Saksamaal vähemalt ühe opioidi retsepti kirjutamine uuringuperioodil tõusnud 37%, mis teeb ligikaudu 3,7 miljonit uut kasutajat. Samuti on neljakordistunud pikatoimeliste preparaatide, sealhulgas ka plaastrite kasutamine. Fentanüüli kasutamine tõusis Saksamaal aastatel 2000 kuni 2010 kolm korda (0,17%-lt 0,58%-ni) ning oksükodooni kasutamine 10 korda (0,04%-lt 0,44%-ni) (7).

Inglismaal ja Walesis on viimaste aastakümnete jooksul märgatud opioididest tingitud suremuse tõusu. Tramadooli üledoosidest tingitud surmade arv on aastatel 2009–2012 kahekordistunud, kui Walesis oli 2001. aastal ainult 8 surma, siis aastal 2011 tuvastati 34 tramadooli üledoosist tingitud surma. Šotimaal oli samal ajaperioodil metadoonist tingitud surmade arv tõusnud 71 pealt 275ni (7).

Bosetti jt poolt 2018. aastal avaldatud ülevaate hinnangul on enamuses Euroopa riikides aastatel 2004–2006 ja 2014–2016 märgatud kasutamise tõusu. Ainult Eestis, Soomes, Luksemburgis ja Ukrainas jäi opioidide kasutamine samale tasemele või isegi langes vähesel määral (8).

Aastatel 2014–2016 oli kõige enam kasutatavaks valuvaigistavaks opioidiks Euroopas fentanüül. Eriti kõrgel tasemel fentanüüli tarvitamine on Lääne- ja Põhja-Euroopas ning Hispaanias (>7000 DDD), Ida-Euroopas seevastu on fentanüüli kasutamine väiksem (<2000 DDD). Viimase 10 aasta jooksul on Euroopas fentanüüli kasutamine tõusnud 34,2%, samas Ameerika Ühendriikides on see langenud 19,7% (8).

Hinnanguliselt kirjutatakse iga aasta Ameerika Ühendriikides välja ligikaudu 233 miljonit opioidi retsepti ning kõikidest opioididest põhjustatud üledoosi surmadest moodustasid retseptiravimitena väljastatud opioidid 36% (29). Ka teiste autorite tööst selgub, et retseptiravimitena väljastatud opioidide kuritarvitamise tagajärjel on suremus tõusnud aastatel 2010–2015 156%. Retseptiravimitena kasutatavad opioidid on seal tõsiseks rahvatervishoiu probleemiks, eriti noorukitel, kelle seas aastatel 2014–2015 oli märgata suremuse tõusu 19%, mis võrreldes 1999. aastaga on kahekordistunud (30).

Schieber jt (2019) kasutamise trende kirjeldavast uuringust selgub, et aastatel 2006–2017 on USA kõigis osariikides kasvanud ühe retsepti kohta keskmine opioidide tarvitamise päevade arv 13 päevalt kuni 18 päevani. Üle 30 päeva opioide tarvitanute osakaal samal perioodil on kasvanud aga 38%, mis oli statistiliselt oluline kasv 39 osariigis. Paremate ennetusmeetmete ning ravijuhendite rakendamisel (2) on vähenenud 23 osariigis väljakirjutatud retseptide arv inimese kohta 12,8%. Kõrgetes annustes opioidide väljakirjutamine on langenud 53,1%. Lühiajaliselt kasutatavate opioidide (alla kolme päeva) osakaal langes 43,1% ning samuti langes ka pikatoimeliste opioidide väljakirjutamise määr 14,7%, kuid endiselt arvavad autorid, et opioidide väljakirjutamine on liiga kõrge (29).

2.2.3 Kasutamist kirjeldavate uuringute peamised metoodikad

Ravimite kasutamist kirjeldavad uuringud on alguse saanud 1960. aastatest. Esimesed uuringud viidi läbi Põhja-Euroopas ning on sealt edasi levinud üle kogu maailma (32). Eesmärgiks oli ravimikasutuse tõhususe ja ohutuse hindamine. Euroopas ja Skandinaavias võeti hindamisel aluseks (hulgi)müügiandmed, mis võimaldasid lisaks veel võrrelda ka erinevaid riike. Selle meetodi kasutuselevõtmisel loodi defineeritud päevadoosi (DDD) mõiste (ravimi normaalne ööpäevane annus täiskasvanule), mis võimaldas müügiandmepõhist võrdlust (33,34). Defineeritud päevadoosi (DDD) mõiste koos ravimite anatoomilis-terapeutilise-keemilise koodi (ATC) rakendamisega löid kindla ja tugeva meetodi nii riikide siseselt kui ka ülemaailmselt ravimikasutuse kirjeldamiseks ning analüüsiks (34).

Opioidide kasutamist kirjeldavateks uuringuteks kasutatakse kirjanduse andmetel peamiselt nelja erinevat tüüpi metoodikaid, mis põhinevad (hulgi)müügiandmetel, välja- kirjutamise (retsepti) andmetel, patsientide (küsitlus)uuringutel või rahvastikupõhisel uuringutel. Hulgimüügiandmed pärinevad tavaliselt kas hulgimüüjatelt või tootjatelt (34). Erinevate riikide hulgimüügiandmete võrdluse metoodikat on kasutatud Bosetti jt (2018) uuringus, millega autorid võrdlesid riikidevahelisi trende Euroopas aastatel 1990–2016 (8).

Truter (2008) on enda artiklis kirjeldanud, et retseptide andmeid kasutatakse uuringutes, mille eesmärgiks on hinnata ravimite kasutamist tervishoiuasutuste lõikes või kindlate populatsioonide hulgas. Retseptide arv ei anna alati täpset teavet kogu tarbimise kohta juhul, kui ei võeta arvesse ravimi kogust ühe retsepti kohta. Sellised uuringud võimaldavad vaadelda kindlaid ravimirühmi, väljakirjutatud annuseid ning diagnoosipõhisust. Samuti võimaldavad sellised andmed kirjeldada ravimite kasutuse soolis-vanuselisi ja diagnoosipõhiseid erinevusi. On kirjeldatud esinevate haiguste ravi; hinnatud ravijuhenditest kinnipidamist ning ravimiohutust; vaadeldud, kas ravimite väljakirjutamist on mõjutatud reklaamide või publikatsioonide kujul. Rahvastikupõhised uuringud on võimaldanud hetkeolukorra ja/või trendi kirjeldamist ning kõrge riskiga rahvastikurühmade väljatoomist. (34)

2.3 Kasutamise seotud tegurid

Aina enam on hakatud opioidide kasutamise hindamise puhul tähelepanu pöörama soolistele iseärasustele. On spekuleeritud, et naised ning mehed tunnetavad valu väga erinevalt (6,35). Naiste ja meeste valutunnetuse hindamine on olnud viimastel aastatel teadlastele huvipakkuv teema. Epidemioloogiliste ja kliiniliste uuringute abil on kindlaks tehtud, et naised on kroonilise valu suhtes tundlikumad ning naiste hulgas on valu levimus suurem kui meestel. Lisaks kurdavad naised rohkem valu operatsioonijärgselt (36). Biopsühhosotsiaalseid tegureid valu tunnetamisel kirjeldatakse väga erinevalt, sest meeste ja naiste bioloogilised ja psühholoogilised mehhanismid toimivad valu korral erinevalt. Oluliste teguritena, mis mõjutavad valutunnetust sooliselt erinevalt, on suguhormoonid, geneetilised faktorid, opioidi retseptorite aktiivsus, soorollid ja kognitiivsed/afektiivsed oskused (36,37).

Leresche jt (2015) uuringu tulemustest selgub, et nooremad ning keskealised naised kurdavad rohkem valude üle kui mehed ning kasutavad ka retseptiravimitena kirjutatud opioide oluliselt rohkem. Seevastu, 65–80aastaste vanuserühmas ei esinenud soolisi erinevusi valutunnetuse osas (35). Lisaks esineb naistel krooniliste haiguste poolt tekitatud valusid rohkem (38). On võimalik, et selle tulemusena kirjutatakse naistele välja tihedamalt ning suuremates annustes opioide (11,35,38). Mehed seevastu kuritarvitavad retseptiravimitena kirjutatud opioide rohkem kui naised ning hangivad endale opioide sõprade, perekonna või musta turu kaudu (21). Kuritarvitamise tagajärjel on kirjeldatud järgmisi riske nii meestel kui ka naistel: kõrgeenenud puhkeoleku pulsisagedus, kognitiivsete võimete langus, vaimse tervise probleemid, elutähtsate organite kahjustused ja tõuseb ka risk üledoosi tõttu surra. Naistel on pikaajalise opioidide tarvitamise puhul riskideks põhiliselt krooniliste peavalude teke, endokriinsüsteemi häired, viljatus, vastsündinute terviseriskid ning suurenenud ärevus ja depressioon (39).

Tabelis 1 esitatakse kokkuvõtlik ülevaade opioidravi soolisi erinevusi kirjeldanud teadustöödest.

Tabel 1. Ülevaade opioidide kasutamise soolisi erinevusi kirjeldavatest allikatest.

Autor	Andmete kogumise aasta ja riik	Kasutuse hindamise mõõdik	Uuritavate arv, vanus, sugu	Erinevused meeste/naiste opioidide kasutamise vahel
Back SE 2010 (40)	2006 USA	NSDUH ¹ küsitlus, uuritavate poolt raporteeritud kasutus, kohandatud šansside suhe	N=55 279 12+ a. Mehed n=26 746 Naised n=28 533	Meeste hulgas oli retseptiravimitena opioidide kuritarvitamine või sõltuvuse olemasolu 1,6 korda kõrgem kui naistel
Bäckryd E 2018 (12)	2006–2015 Rootsi	Riikliku tervishoiu- ja hoolekandeameti statistiline andmebaas, kasutust kirjeldavad tabelid	20+ a. Mehed Naised	2006–2015 opioidide väljakirjutamine on jäänud üldiselt stabiilseks, naiste puhul oli märgata pisikest erinevust perioodi lõpul rohkemale tarvitamisele, probleem peitub aga selles, et aina rohkem kirjutatakse välja nõrkade opioidide asemel tugevamaid
Campbell CI 2010 (35)	1997–2005 USA	Terviseandmed CONSORT ² andmebaasist, kohandatud šansside suhe	4 miljonit inimest 18+ a. Mehed Naised	Naiste seas oli retseptiravimitena opioidide tarvitamine suurem kui meestel. Vanematel naistel esines opioidide pikaajalist kasutamist kõige rohkem
Tso-Chou L 2017 (41)	2010 Taiwan	Küsitlusandmed, väljakirjutatud opioidide MME ³ doosid, hinnati annustamise seoseid depressiooniga	N=210 Mehed n=142 Naised n=68	Krooniliste valudega naistele kirjutati välja väiksemates annustes opioide (131,6 MME/päevas) võrreldes meestega (198,2 MME/päevas), aga ei leitud seost depressiooni ja ravimi annuste suhtes
Serdarevic M 2019 (42)	2011–2018 USA	Küsitlusandmed, kohandatud šansside suhe	N=9221 18+ a. Mehed n=3672 (40%) Naised n=5549 (60%)	Naised kasutavad suurema tõenäosusega retseptiravimitena opioide kui mehed. Riskiteguriteks olid vanuse tõus (naistel) ja vähki haigestumine

¹Riiklik uimastitarvite ja terviseuuring (The National Survey on Drug Use and Health)

²Autoreid abistav kontroll-loend (Consolidated Standards of Reporting Trials)

³Morfiini milligrammi ekvivalent (MME)

3. Eesmärgid

Käesoleva uurimistöö eesmärk on analüüsida retseptiravimitena väljastatud opioidide kasutamist 2017. aastal Eestis.

Alaeesmärgid:

1. Kirjeldada 2017. aastal retseptiravimina väljastatud opioidide kasutamist Eestis haiguste ja ravimirühmade lõikes ning koguseliselt.
2. Kirjeldada soolisi erinevusi retseptiravimina väljastatud opioidide kasutamisel.

4. Materjal ja metoodika

4.1 Andmestiku kirjeldus

Andmed pärinevad Eesti Haigekassa (EHK) ravikindlustuse retseptide andmebaasist perioodil 01.01.2017–31.12.2017. Analüüsiks kasutati kõigi sellel perioodil välja ostetud opioidide retseptide andmeid. Opioidide retseptid identifitseeriti ravikindlustatud, ravikindlustamata ning Eesti kodakondsuseta isikute poolt väljaostetud ravimi toimeaine ATC koodi alusel (vastavalt koodidele: N02AA01, N02AA05, N02AA08, N02AA55, N02AA80, N02AA81, N02AB02, N02AB03, N02AE01, N02AJ06, N02AJ13, N02AJ14, N02AX02, N02AX06 ja N02AX52). ATC koodide uuendamise tõttu liideti sama toimeainega koodid kokku juhindudes kõige uuemast WHO ATC klassifikatsioonist (43). Kombineeritud (mitme toimeainega) ravimid rühmitati sisaldunud opioididist lähtuvalt.

Eesti Haigekassa andmete taotlemiseks oli sõlmitud Tartu Ülikooli ja EHK vaheline andmete vahetusleping ning andmepäring esitati 01.02.2019. Analüüsiks kasutatud andmestikus oli isikut identifitseerimist võimaldav info (isikukood) pseudonüümitud kujul. Magistrandil ei olnud võimalust umbisikulisi koode tagasi kodeerida. Sellest tulenevalt ei olnud magistritöö koostamiseks vaja Andmekaitse Inspektsiooni luba delikaatsete isikuandmete käitlemiseks. Antud juhul reguleerib Eesti Vabariigis isikuandmete käitlemist „Isikuandmete kaitse seadus“ § 6, mille kohaselt võib teadusuuringu või riikliku statistika jaoks kasutada pseudonüümitud andmeid nõusolekuta (44).

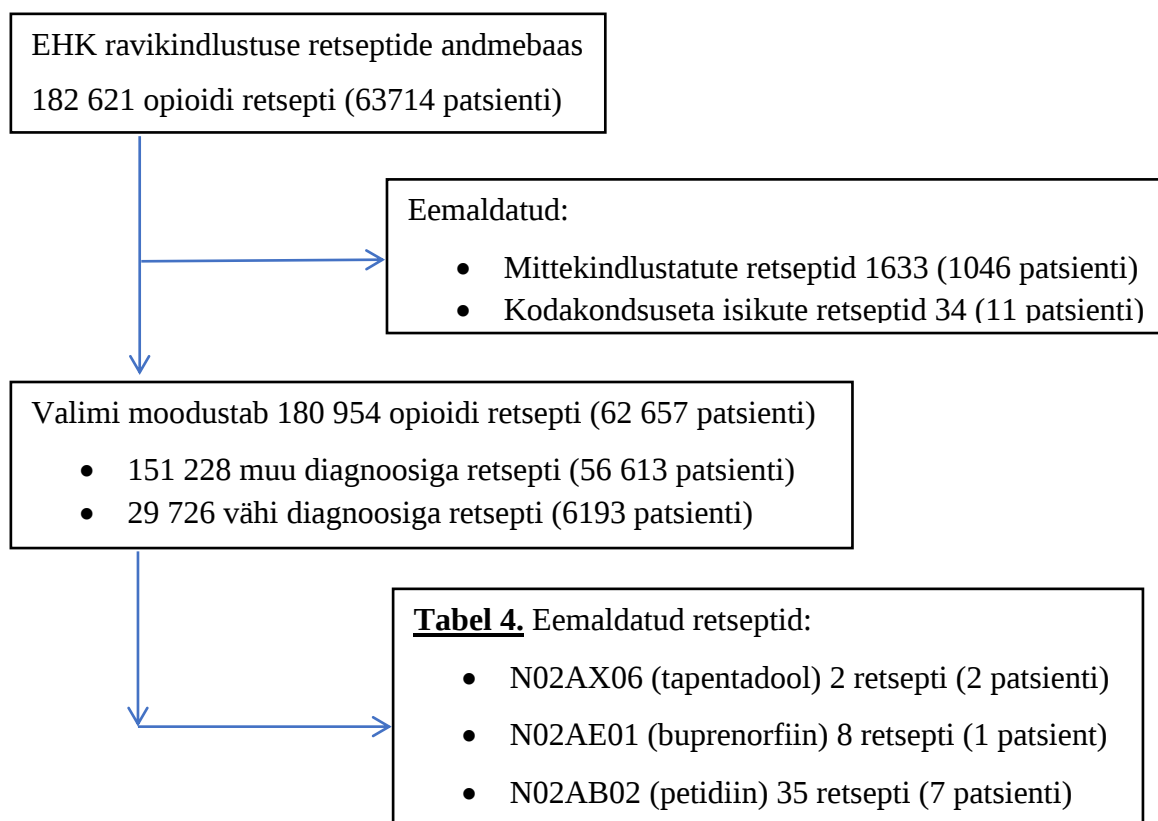
Andmete koosseis:

1. Diagnoosi kood (RHK-10);
2. Retsepti välja ostnud inimese umbisikuline kood, vanus (aastates), sugu;
3. Retsepti väljaostmise kuupäev;
4. Retsepti välja kirjutanud arsti eriala kood;
5. Väljakirjutatud opioidi ATC kood, toimeaine, preparaadi nimetus, annus, pakendis olev opioidi kogus milligrammides, realiseeritud pakendite arv.

4.2 Analüütilise andmebaasi koostamine

Andmete puhastamine ning koostamine hõlmas endas uute tunnuste moodustamist (peamine toimeaine defineeritud päevadoosides; peamine toimeaine morfiiniekvivalendina; andmestikus pahaloomulise kasvaja diagnoosi (Cxx või D0x–D4x olemasolu RHK-10 järgi), tunnuste kategoriseerimist (sugu, diagnoosi kood, vanuserühmad). Analüütilisest andmebaasist jäeti välja ravikindlustamata patsientide retseptid (1633 retsepti) ja kodakondsuseta inimeste retseptid (34 retsepti), kuna puuduva andmekoosseisu tõttu (puudus info isiku vanuse ja soo kohta) ei olnud võimalik magistritöös püstitatud eesmäärke täita. Toimeainepõhisest analüüsist jäeti välja lisaks 10 retsepti (toimeainetega, mida oli väljastatud vaid üksikjuhtudel) vähese väljakirjutamise tõttu. (Joonis 1)

Analüüsi kaasati kokku 180 954 opioidi retsepti, mis olid välja kirjutatud 62 657 patsiendile. Neist 29 726 retsepti olid väljastatud vähivaluraviks (Cxx või D0x–D4x diagnoosiga, 6193 patsienti) ning 151 228 vähist erineva haiguse valuravi diagnoosiga retsepti (56 613 patsienti).



Joonis 1. Andmevoodiagramm. Eestis, retseptiravimina 01.01.2017 kuni 31.12.2017 väljaostetud opioiidide kasutuse kirjeldamiseks analüütilise andmebaasi koostamine

4.3 Analüüsis kasutatud tunnused

Magistritöös kasutati tunnuseid ravisaaja, ravitava haiguse, ravi ordineerija ja saadud opioidravi kirjeldamiseks:

Sugu: tunnus oli defineeritud mees/naine retsepti väljakirjutamise hetkel.

Vanus: oli andmestikus esitatud aastates ja rühmitati analüüsiks vastavalt: 0–40, 41–50, 51–60, 61–70 ja 71–80, 80+ aastat.

Ravimid: vastavalt ATC klassifikatsioonile:

N närvisüsteemi ravimid → N02 analgeetikumid → N02A opioidid →

N02AA looduslikud oopiumi alkaloidid (nt morfiin)

N02AB fenüülpiiperidiini derivaadid (nt fentanüül)

N02AE oripaviini derivaadid (nt buprenorfiin)

N02AJ opioidide kombinatsioonid mitteopiidsete analgeetikumidega
(nt. paratsetamool kodeiiniga)

N02AX teised opioidid (nt tramadool)

Toimetugevuse alusel jaotatakse opioidid nõrkadeks (kodeiin, dihidrokodeiin ning tramadool) ja tugevateks (buprenorfiin, fentanüül, metadoon, morfiin, petidiin ja oksükodoon) (10).

Arsti eriala kirjeldamiseks moodustati tunnus kategooriatega enim opioidide retsepte väljastanud erialade kaupa: anestesioloogia, erakorraline meditsiin, hematoloogia, peremeditsiin, psühhiaatria, reumatoloogia, sisehaigused, üldarstiabi, kirurgia ja teised erialad. Tunnus „teised“ sisaldab endas arste järgmistelt erialadelt: allergoloogia-immunoloogia, pediaatria, vaskulaarkirurgia, dermatoveneroloogia, endokrinoloogia, gastroenteroloogia, geneetika, hambaravi, infektsioonhaigused, kardioloogia, kardiovaskulaarkirurgia, laborimediitsiin, lastekirurgia, nefroloogia, neurokirurgia, neuroloogia, oftalmoloogia, otorinolarüngoloogia, pediaatria, plastika- ja rekonstruktiivkirurgia, pulmonoloogia, radioloogia, restauratiivne hambaravi, näo- ja lõualuukirurgia, sünnitusabi ja günekoloogia, taastusravi ja füsiatria, torakaalkirurgia, töötervishoid, uroloogia.

Maakonna tunnus oli määratletud retsepti realiseerimisel apteegi asukoha järgi.

Haigus: retseptidel olevate diagnoosi koodide järgi jaotati valim RHK-10 järgi kaheks. Pahaloomulise kasvaja (Cxx või D0x-D4x diagnoosi olemasolu retseptil) valu raviks ordineeritud ning teiste haigustega seotud valu raviks väljastatud retseptid.

Defineeritud päevadoos (DDD): metoodiline tunnus, mis kirjeldab päevast eeldatavat keskmist säilitusannust täiskasvanud patsientidel (43).

Morfiini milligrammi ekvivalent: retseptidega väljastatud opioidravi paremaks võrdluseks standardiseeriti erinevate retseptide toimeained morfiini milligrammi ekvivalentdoosiks (MME). MME leiti ravimi toimeaine koguse korrutamisel vastava koefitsiendiga, võttes arvesse kõiki võimalikke ravimivorme. Antud meetod muudab võimalikuks võrrelda erinevate toimeainete ja ravimivormide vahelisi erinevusi (45,46).

Tabel 2. Analüüsis kasutatud morfiini milligrammi ekvivalendi koefitsiendid vastavalt ravimivormile, toimeainepõhiselt (46)

Toimeaine (mg)	MME koefitsient
Fentanüül	
Bukaaltablett	100
Keelealune tablett	100
Plaaster	112,5
Morfiin	
Tablett	1
Prolongeeritud tablett	1
Prolongeeritud graanulid	1
Süstelahus	3
Oksükodoon	
Tablett	1,5
Prolongeeritud tablett	1,5
Tramadool	
Tablett	0,2
Kapsel	0,2
Modifitseeritud tablett	0,2
Prolongeeritud tablett	0,2
Suposiit	0,2
Süstelahus	0,24
Tilgad	0,2
Kodeiin	
Tablett	0,1
Dihüdrokodeiin	
Prolongeeritud tablett	0,1

4.4 Andmeanalüüs

Opioidide tarvitajaid kirjeldati retsepti saajate arvu ja protsentidena soo ning vanuserühma lõikes. Tarvitamist kirjeldati keskmise retseptide arvuga isiku kohta aastas koos 95% Poissoni usaldusvahemikuga. Opioidravi retseptipõhist kasutust kirjeldati retsepti ning aasta keskmise DDD ja morfiini milligrammi ekvivalentides, millele esitati keskväärtused, mediaanid, minimaalsed ja maksimaalsed väärtused ning kvartiilid.

Rühmade vaheliste erinevuste hindamiseks kasutati Wilcoxon'i astaktesti ja hii-ruut testi, p-väärtuseid korrigeeriti võrdluste arvuga Bonferroni paranduse meetodil. Statistiliselt oluliseks loeti korrigeeritud p-väärtust $<0,001$. Soolise jaotuse paremaks kirjeldamiseks ambulatoorset opioidravi saanud uuritavate hulgas kasutati otsest standardimist Euroopa 2013. a rahvastiku järgi (47).

Analüüsis oli sõltuvaks tunnuseks uuritavatele aasta jooksul väljakirjutatud retseptide keskmine opioidi kogus morfiiniekvivalentdoosides, mis annab hea võimaluse hinnata soolist erinevust opioidide kasutamisel, jättes välja erinevused ravimivormi ning toimeainete suhtes.

Morfiiniekvivalentdoosides hinnatud keskmise opioidi koguse seoste analüüsiks kasutati juhuslikke efektidega mitmest lineaarset regressiooni (48), mis võimaldas kohandamist segavatele teguritele. Mitmesesse lineaarsesse regressioonmudelisse valiti tunnused sugu, vanus, arsti eriala, ravim ja haigus. Esitatud on rühmade vahelised keskmised erinevused koos 95% usaldusvahemikega (*confidence interval, CI*).

Andmeanalüüs teostati statistikaprogrammi STATA versioon 14.2 abil.

5. Tulemused

5.1 Valimi kirjeldus

Magistritöö valimi moodustasid kokku 62 806 retseptiravimina opioidi saanud patsienti, kellest olid 22 822 (36,3%) mehed ning 39 984 (63,7%) naised. Keskmine ravimit välja ostnud patsiendi vanus oli 59,9 aastat (SD 16,8). Opioidravi saanud meeste keskmine vanus oli oluliselt madalam, kui naistel (55,8 vs 62,2 aastat, $p<0,001$). Tabelis 3 esitatakse Eesti 2017. aastal opioidravi saanud patsientide demograafilised tunnused sugude lõikes EHK ravikindlustuse andmekogu retseptiandmete põhjal.

Opioidide kasutamises esinesid olulised vanuselised erinevused. Vanuse kasvades tõusis naispatsientide osakaal (49,7%-st kuni 40aastaste hulgas kuni 78,8% üle 80aastaste hulgas). Kaks kolmandikku (62,2%) kõigist väljaostetud opioididest kasutasid inimesed vanuses 51 kuni 80 eluaastat. Opioidide kasutamine nooremate kui 40 aastaste seas oli vähene (0–10aastastel 38 retsepti, 11–20aastastel 998 retsepti, 21–30aastastel 6372 retsepti ja 31–40aastastel 11 568 retsepti) ning selles vanuserühmas ei olnud opioidide tarvitajate hulgas soolist erinevust (50,3% vs 49,7%).

Kõige enam ostsid opioide välja 61–70aastastele patsiendid ($n=13\,393$; 21,3%), kelle hulgas oli 63,4% naisi. Opioide saanute hulgast oli 51–60aastaseid patsiente 13 011 (20,7%), neist naisi 60,1%. 71–80aastaseid patsiente oli 12 681 (20,2%) ning nende hulgas oli osakaal 74,2%. Vanuserühmas 80+ aastat oli opioidravi saanud naiste osakaal kõige kõrgem (78,8%).

Euroopa 2013. aasta rahvastikule standarditult on meeste hulgas opioidravi saajaid 415/10 000 kohta (95% CI: 409,3–420,4) ja naiste hulgas 512/10 000 kohta (95% CI: 507,2–517,4), naiste hulgas on ravi saajaid viiendiku võrra rohkem ($RR=1,2$, $p<0,005$).

Analüüsis selgus, et veidi üle kolmandiku kõigist opioidravi saanud patsientidest elas Harjumaal 24 619 (39,4%), millele järgnesid Ida-Virumaa 9796 (15,7%) ning Tartumaa 7 437 (11,9%). Eesti maakondade lõikes sai ambulatoorset opioidravi 10 000 inimese kohta Harjumaal 423 (95% CI: 417,4–428,0), Ida-Virumaal 698 (95% CI: 684,0–711,7), Tartumaal 498 (95% CI: 486,9–509,6), Lääne-Virumaal 603 (95% CI: 583,4–622,8) ja Pärnumaal 415 (95% CI: 401,2–428,5) inimest.

Tabel 3. Ambulatoorset opioidravi saanud patsientide demograafilised tunnused EHK ravikindlustuse andmekogu retseptiandmete põhjal Eestis, 2017. aastal

Tunnused	Mehed n (%) ¹	Naised n (%) ¹	Kokku N (%) ²	p-väärtus
Isikute arv ¹	22 822 (36,3)	39 984 (63,7)	62 806	-
Keskmine vanus (SD)	55,8 (16,8)	62,2 (16,5)	59,9 (16,8)	<0,001
Vanuserühmad				<0,001
0–40 aastat	4 621 (50,3)	4 573 (49,7)	9 194 (14,6)	
41–50 aastat	3 481 (42,9)	4 628 (57,1)	8 109 (12,9)	
51–60 aastat	5 191 (39,9)	7 820 (60,1)	13 011 (20,7)	
61–70 aastat	4 905 (36,6)	8 488 (63,4)	13 393 (21,3)	
71–80 aastat	3 265 (25,8)	9 416 (74,2)	12 681 (20,2)	
80+ aastat	1 359 (21,2)	5 059 (78,8)	6 418 (10,2)	
Maakond³				<0,001
Harjumaa	8 934 (36,3)	15 685 (63,7)	24 619 (39,4)	
Ida-Virumaa	3 305 (33,7)	6 491 (66,3)	9 796 (15,7)	
Tartumaa	2 800 (37,6)	4 637 (62,4)	7 437 (11,9)	
Lääne-Virumaa	1 388 (38,1)	2 254 (61,9)	3 642 (5,8)	
Pärnumaa	1 287 (36,0)	2 286 (64,0)	3 573 (5,7)	

¹ reaprotsent; ² veeruprotsent, ³maakonnad, milles enim retsepti saanud isikuid, kokku 78,5% kõigist ravisaanuist

5.2 Ambulatoorne opioidravi

2017. aastal osteti välja 180 954 opioidi retsepti 62 806 patsiendi poolt, mis teeb keskmiselt 2,88 retsepti isiku kohta (SD 4; vahemik 1–179) ja teisendub perioodlevimuseks 4,8%. Meestele väljastati 64 961 retsepti ja naistele 115 993. Meestele keskmiselt 2,85 retsepti (SD 4,3; vahemik 1–179) ning naistele 2,90 retsepti (SD 3,8; vahemik 1–81, $p<0,001$) aastas. Tabelis 4 kirjeldatakse opioidravi aastast ning retseptipõhist kasutust morfiini milligrammi ekvivalendina (MME) sugude lõikes EHK ravikindlustuse andmekogu retseptiandmete põhjal.

Retsepti kohta oli keskmiselt defineeritud päevadooside arv 10,9 (mediaan 8,8; Q1–Q3 6,7–14,4). Meestele vastavalt 11,1 (mediaan 8,8; Q1–Q3 6,7–14,4) päevadoosi ning naistele 10,8 (mediaan 8,8; Q1–Q3 6,7–13,7) päevadoosi ($p<0,001$). Keskmiselt kirjutati opioidravi saanud patsientidele aastas 31,4 päevadoosi (mediaan 9,3; Q1–Q3 6,7–26,6), meestele keskmiselt 31,6 päevadoosi (mediaan 8,8; Q1–Q3 6,7–26,3) ning naistele 31,2 päevadoosi (mediaan 9,6; Q1–Q3 6,7–27,8) ($p<0,001$).

Analüüsides opioidide väljakirjutamist morfiini milligrammi ekvivalentdoosis (MME) selgus, et keskmiselt osteti ühe retsepti kohta välja 483,6 MME (mediaan 222,0; Q1–Q3 133,2–

527,0) opioidi. Meeste hulgas oli retsepti keskmine MME oluliselt suurem naiste omast ($p<0,001$), vastavalt meestel 549,9 MME (mediaan 351,3; Q1–Q3 133,2–527,0) ning naistel 446,5 MME (mediaan 222,0; Q1–Q3 131,8–527,0). Aasta jooksul väljakirjutatud keskmine MME oli 1393,3 (mediaan 242,3; Q1–Q3 66,6–860,6) (naistel oluliselt kõrgem kui meestel; 1565,2 vs 1295,2; $p<0,001$).

Tabel 4. Opioidiravi kastutust kirjeldav tabel EHK ravikindlustuse andmekogu retseptiandmete põhjal Eestis, 2017. aastal

Tunnused	Mehed	Naised	Kokku	p-väärtus
Retseptide arv (%) ¹	64 961 (35,9)	115 993 (64,1)	180 954	-
Retsepti isiku kohta (SD; vahemik)	2,85 (4,3; 1–179)	2,90 (3,8; 1–81)	2,88 (4,0; 1–179)	<0,001
Keskmine defineeritud päevadooside arv	11,1 8,8	10,8 8,8	10,9 8,8	<0,001
retsepti kohta, mediaan, (Q1–Q3), (vahemik)	(6,7–14,4) (0,1–300,0)	(6,7–13,7) (0,1–230,4)	(6,7–14,4) (0,1–300,0)	
Keskmine defineeritud päevadooside arv	31,6 8,8	31,2 9,6	31,4 9,3	<0,001
aastas, mediaan, (Q1– Q3), (vahemik)	(6,7–26,3) (0,3–2905,0)	(6,7–27,8) (0,1–2140,8)	(6,7–26,6) (0,1–2905)	
MME retsepti keskmine, mediaan, (Q1–Q3), (vahemik)	549,9 351,3 (133,2–527,0) (13,5–40 500)	446,5 222,0 (131,8–527,0) (13,5–25 920)	483,6 222,0 (133,2–527,0) (13,5–40 500)	<0,001
MME aasta keskmine, mediaan, (Q1–Q3), (vahemik)	1295,2 266,4 (105,4–888,0) (21,1–311 577)	1565,2 222,0 (66,6–810) (13,5–283 306)	1393,3 242,3 (66,6–860,6) (13,5–311 577)	<0,001

¹ reaprotsent, (MME) morfiini milligrammi ekvivalentdoos

Kõikidest väljakirjutatud retseptidest moodustasid 5,6% tugevatoimeliste opioidide retseptid. Meestele ordineeritud valuravis oli tugevatoimeliste opioidide osakaal kõrgem kui naiste hulgas (7,1% vs 4,8%) ($p < 0,005$). Tabelis 5 kirjeldatakse tugevatoimelise opioidravi aastast ning retseptipõhist kasutust morfiini milligrammi ekvivalentkoguses toimeainepõhiselt sugude lõikes.

Toimeainepõhiselt vaadatuna oli kõige sagedamini kasutatud tugevatoimeliseks opioidiks oksükodoon, mida ordineeriti 2368 patsiendile. Oksükodooni said 1052 meest ning 1316 naist. Oksükodooni puhul ei olnud märgata soolisi erinevusi välja kirjutatud retseptide hulgas, mis oli nii meestel kui ka naistel keskmiselt 4,3 retsepti isiku kohta. Aasta jooksul tarvitati oksükodooni keskmiselt 6946 MME ning retsepti keskmine annus oli 1508 MME. Võrreldes oksükodooni tarvitamist naistel ja meestel oli märgata erinevust retseptiga väljastatud keskmise annuse osas. Mehed tarvitasid keskmiselt retsepti kohta 1667 MME ning naised 1381 MME ($p < 0,001$). Aastane keskmine oksükodooni annus ei olnud meestel ning naistel statistiliselt oluliselt erinev ($p = 0,2$).

Morfiini ordineeriti kokku 1174 patsiendile, kellest pooled (49,5%, $n = 581$) olid mehed. Keskmiselt kirjutati patsiendi kohta 3,8 morfiini retsepti aastas. Mehed keskmiselt 4,2 ning naised 3,4 retsepti ($p < 0,001$). Erinev oli ka retsepti keskmine morfiini doos – meestel 1059 MME ning naistel 976 MME ($p < 0,001$). Aasta jooksul ostetud kogust hinnates selgus, et meestele kirjutati morfiini välja suuremates annustes kui naistele (meestele ja naistele keskmiselt aastas vastavalt 4421 MME ja 3345 MME, $p < 0,001$).

Fentanüüli tarvitamine meestel ja naistel ei erinenud. Kokku ostsid ravimit välja 580 inimest (261 meest vs 319 naist). Keskmine retseptide kogus oli 4,6 retsepti inimese kohta, retsepti keskmine MME oli 2467 ning aasta keskmine kogus 11 358 MME.

Tabel 5. Tugevatoimeliste opioidide kasutamist kirjeldav tabel EHK ravikindlustuse andmekogu retseptiandmete põhjal Eestis, 2017. aastal

	Tunnused	Mehed	Naised	Kokku
Tugevatoimeliste osakaal %		7,1	4,8	5,6
Fentanüül	Isikuid (n)	261	319	580
	Retsepti isiku kohta (<i>mediaan, SD</i>)	4,5 (2;7,9)	4,6 (2;6,5)	4,6 (2;7,1)
	MME retsepti keskmine, <i>mediaan, (Q1–Q3)</i>	2521 2025 (1012–4050)	2423 2025 (1012–4050)	2467 2025 (1012–4050)
	MME aasta keskmine, <i>mediaan, (Q1–Q3)</i>	11 495 3037 (1012–8775)	11 245 2600 (1012–10 125)	11 358 3037 (1012–9112)
Morfiin	Isikuid (n)	581	593	1174
	Retsepti isiku kohta (<i>mediaan, SD</i>)	4,2 (2;5,2)	3,4 (2;4,3)	3,8 (2;4,8)
	MME retsepti keskmine, <i>mediaan, (Q1–Q3)</i>	1059 684 (450–1350)	976 675 (450–1350)	1021 675 (450–1350)
	MME aasta keskmine, <i>mediaan, (Q1–Q3)</i>	4421 1350 (450–4275)	3345 900 (450–3150)	3877 1125 (450–3636)
<u>Oksükodoon</u>	Isikuid (n)	1052	1316	2368
	Retsepti isiku kohta (<i>mediaan, SD</i>)	4,3 (2;6,4)	4,3 (2;6,0)	4,3 (2;6,2)
	MME retsepti keskmine, <i>mediaan, (Q1–Q3)</i>	1667 810 (675–1620)	1381 810 (405–1620)	1508 810 (405–1620)
	MME aasta keskmine, <i>mediaan, (Q1–Q3)</i>	7170 911 (405–4395)	5958 810 (378–4495)	6496 810 (405–4455)

*Paksus kirjas märgitud $p < 0,001$, (MME) morfiini milligrammi ekvivalent
(Tabel 5 jätkub järgmisel leheküljel)

Tabel 5 (jätk). Tugevatoimeliste opioidide kasutamist kirjeldav tabel EHK ravikindlustuse andmekogu retseptiandmete põhjal Eestis, 2017. aastal

	Tunnused	Mehed	Naised	Kokku
Tugevatoimelisi opioide kokku	Isikuid (n)	1612	1933	3545
	Retsepti isiku kohta (<i>mediaan, SD</i>)	5,0 (2;7,3)	4,8 (2;6,6)	4,9 (2;6,9)
	MME retsepti keskmine, <i>mediaan, (Q1–Q3)</i>	1460 900 (450–1800)	1611 810 (450–1620)	1531 810 (450–1620)
	MME aasta keskmine, <i>mediaan, (Q1–Q3)</i>	8134 1492 (450–6061)	6938 1012 (405–5462)	7482 1012 (450–5715)

*Paksus kirjas märgitud $p < 0,001$, (MME) morfiini milligrammi ekvivalent

Nõrgatoimelised opioidid moodustasid kõikidest retseptidest 94,4%. Naised ostsid välja rohkem nõrgatoimelisi opioide kui mehed (95,2% vs 92,9%). Tabelis 6 kirjeldatakse nõrgatoimelise opioidravi aastast ning retseptipõhist kasutust morfiini milligrammi ekvivalentkoguses sugude lõikes.

Kõige sagedamini kasutatud nõrgatoimeliseks opioidiks oli kodeiin, mida ordineeriti kokku 35 499 patsiendile. Üks kolmandik kodeiini kasutajatest olid mehed (33,6%, $n=11\,932$). Erines ka retseptide keskmine arv isiku kohta: meestel vastavalt 1,8 ning naistel 2 retsepti ($p < 0,001$). Retsepti keskmises toimeaine koguses soolisi erinevusi ei olnud. Kokku kirjutati retsepti kohta keskmiselt 122 MME opioidi. Oluline sooline erinevus oli aasta jooksul kasutatud kodeiini koguseks. Naistele oli väljakirjutatud 242 MME ning meestel 222 MME ($p < 0,001$).

Lisaks kodeiinile oli üheks enimkasutatud nõrgatoimeliseks opioidiks tramadool. Tramadooli ordineeriti kokku 32 463 inimesele, kellest 38,5% olid mehed. Tulemustest selgub, et ka tramadooli kasutuse osas esineb soolisi erinevusi. Aastas väljastati meestele keskmiselt 2,7 ning naistele 2,9 retsepti ($p < 0,001$). Ühe retseptiga väljastatud keskmine tramadooli kogus oli meestel suurem (584 MME vs 557 MME, $p < 0,001$).

Võrreldes teiste nõrgatoimeliste opioididega oli dihüdrokodeiini kasutus vähene. Ravimit ostis kokku 1270 inimest, kellest kolmandik (32,0%) olid mehed. Dihüdrokodeiini puhul ei esinenud soolisi erinevusi retseptide arvu, retsepti keskmise annuse ning aasta keskmise annuse lõikes. Keskmiselt ostsid patsiendid 2,7 retsepti isiku kohta, retsepti keskmine opioidi kogus oli 132 MME ja isikule aastane keskmine väljakirjutatud ravimikogus oli 353 MME.

Tabel 6. Nõrgatoimeliste opioidide kasutamist kirjeldav tabel EHK ravikindlustuse andmekogu retseptiandmete põhjal Eestis, 2017. aastal

	Tunnused	Mehed	Naised	Kokku
Nõrgatoimeliste osakaal %		92,9	95,2	94,4
<u>Kodeiin</u>	Isikuid (n)	11 932	23 567	35 499
	Retsepti isiku kohta (<i>mediaan, SD</i>)	1,8 (1;2,1)	2,0 (1;2,1)	1,9 (1;2,1)
	MME retsepti keskmine, <i>mediaan, (Q1–Q3)</i>	121 67 (67–222)	123 67 (67–222)	122 67 (67–222)
	MME aasta keskmine, <i>mediaan, (Q1–Q3)</i>	222 67 (67–222)	242 133 (67–222)	235 67 (67–222)
<u>Dihüdrokodeiin</u>	Isikuid (n)	406	864	1270
	Retsepti isiku kohta (<i>mediaan, SD</i>)	2,6 (1;4,3)	2,7 (1;3,3)	2,7 (1;3,6)
	MME retsepti keskmine, <i>mediaan, (Q1–Q3)</i>	130 121 (40–161)	133 121 (40–241)	132 121 (40–201)
	MME aasta keskmine, <i>mediaan, (Q1–Q3)</i>	336 80 (40–241)	361 100 (40–281)	353 80 (40–241)
<u>Tramadool</u>	Isikuid (n)	12 485	19 978	32 463
	Retsepti isiku kohta (<i>mediaan, SD</i>)	2,7 (1;3,6)	2,9 (1;3,6)	2,8 (1;3,6)
	MME retsepti keskmine, <i>mediaan, (Q1–Q3)</i>	584 527 (198–790)	557 527 (198–527)	567 527 (198–527)
	MME aasta keskmine, <i>mediaan, (Q1–Q3)</i>	1586 527 (198–1405)	1620 527 (198–1581)	1607 527 (198–1581)

*Paksus kirjas märgitud $p < 0,001$, (MME) morfiini milligrammi ekvivalent
(Tabel 6 jätkub järgmisel leheküljel)

Tabel 6 (jätk). Nõrgatoimeliste opioidide kasutamist kirjeldav tabel EHK ravikindlustuse andmekogu retseptiandmete põhjal Eestis, 2017. aastal

	Tunnused	Mehed	Naised	Kokku
Nõrgatoimelisi opioide kokku	Isikuid (n)	22 585	39 671	62 256
	Retsepti isiku kohta (<i>mediaan, SD</i>)	2,5 (1;3,5)	2,7 (1;3,4)	2,6 (1;3,4)
	MME retsepti keskmise, <i>mediaan, (Q1–Q3)</i>	398 222 (133–527)	359 222 (67–527)	373 222 (80–527)
	MME aasta keskmise, <i>mediaan, (Q1–Q3)</i>	1000 242 (67–725)	967 222 (67–703)	979 222 (67–703)

*Paksus kirjas märgitud $p < 0,001$, (MME) morfiini milligrammi ekvivalent

Tabelis 7 kirjeldatakse opioidravi aastast ning retseptipõhist kasutust morfiini milligrammi ekvivalentkogustes pahaloomuliste kasvajatega patsientidel sugude lõikes.

Vähi valuravi analüüsist selgub, et opioide ordineeriti kokku 5090 patsiendile, neist 2560 meest ning 2530 naist. Keskmise vanus pahaloomulise kasvajaga valuravi saajal oli 65,1 aastat, kusjuures mehed oli veidi nooremad (64,3 vs 66,0 aastat, $p < 0,001$). Vähiga patsientide hulgas oli märgata erinevust väljaostetud retseptide arvu osas: meestel keskmiselt 4,6 ning naistel 4,3 retsepti isiku kohta aastas ($p < 0,001$).

Vähi diagnoosiga patsientide retsepti keskmist kasutamist hinnates selgus, et naistele kirjutati välja suuremates annustes opioide (vastavalt keskmiselt 999 ja 966 retsepti kohta, $p < 0,001$). Aasta jooksul kasutatu osas ületasid mehed naised: meestele kirjutati välja aastas keskmiselt 4415 MME ning naistele 4311 MME ($p < 0,001$).

Kasvajate ambulatoorse valuravi ordineerijad olid kõige sagedamini perearstid (9429 retsepti; 41,7%), kellele järgnesid onkoloogid (5333 retsepti; 23,6%), anestesiololoogid (2591 retsepti; 11,5%), hematoloogid (1199 retsepti; 5,3%) ja üldarstid (976 retsepti, 4,3%).

Vähki põdevatel meestel oli sagedamini esinevateks vähivormideks, mille puhul opioide ordineeriti, eesnäärme (C61; 18,5%), bronhi ja kopsu (C34; 17,4%), mao (C16; 5,8%), pärasoole (C20; 5,5%) ja käärsoole (C18; 5,3%) pahaloomulised kasvaja. Naistel raviti sagedamini rinna (C50; 19,3%), bronhi ja kopsu (C34; 7,1%), käärsoole (C18; 7,1%), emakakaela (C53; 6,4%) ning hulgimüeloom ja plasmarakulisi (C90; 5,7%) pahaloomulisi kasvaja.

Tabel 7. Kasvajate valuravi kasutamist kirjeldav opioidravi tabel EHK ravikindlustuse andmekogu retseptiandmete põhjal Eestis, 2017. aastal

	Mehed ¹	Naised ¹	Kokku ¹	p-väärtus
Kasvajate valuravi				
Isikuid (n, %)	2560 (50,3)	2530 (49,7)	5090	-
Keskmine vanus, (SD)	64,3 (11,5)	66,0 (12,3)	65,1 (11,9)	<0,001
Retsepti isiku kohta (95% CI)	4,6 (1,6–11,7)	4,3 (1,1–10,2)	4,4 (1,1–10,2)	<0,001
Sh tugevatoimelised, isikute arv, retsepti isiku kohta, (95% CI) ²	897 5,4 (4,9–5,9)	851 5,4 (4,9–5,9)	1748 5,4 (5,1–5,7)	0,372
Sh nõrgatoimelised, isikute arv, retsepti isiku kohta, (95% CI) ²	2169 3,2 (3,0–3,3)	2141 2,9 (2,8–3,1)	4310 3,1 (2,9–3,2)	0,001
MME retsepti keskmine, mediaan, (Q1–Q3)	966 527 (222–1054)	999 527 (222–1054)	982 527 (222–1054)	<0,001
MME aasta keskmine, mediaan, (Q1–Q3)	4415 958 (351–3212)	4311 703 (222–2635)	4363 810 (266–3048)	<0,001
Sagedamini ravi ordineerinud eriala (%)				<0,001
Peremeditiin	4946 (42,3)	4483 (41,1)	9429 (41,7)	
Onkoloogia	2827 (24,2)	2506 (23,0)	5333 (23,6)	
Anestesioloogia	1120 (9,6)	1471 (13,5)	2591 (11,5)	
Hematoloogia	527 (4,5)	672 (6,2)	1199 (5,3)	
Üldarstiabi	557 (4,8)	419 (3,8)	976 (4,3)	
Muu	1722 (14,6)	1365 (12,4)	3087 (13,6)	
Ravitud haigused (5 sagedasemat RHK-10 diagnoosi retseptidel) (%)	C61 (18,5) C34 (17,4) C16 (5,8) C20 (5,5) C18 (5,3)	C50 (19,3) C34 (7,1) C18 (7,1) C53 (6,4) C90 (5,7)	C34 (12,5) C61 (9,6) C50 (9,6) C18 (6,2) C90 (5,5)	-

¹ veeruprotsent, (MME) morfiini milligrammi ekvivalent

² tugevatoimeliste ja nõrgatoimeliste ravimite saajate koguarv on suurem kui patsientide koguarv, sest osad patsiendid said mõlemat ravimit

Tabelis 8 kirjeldatakse mitte-vähi valuravi puhul opioidravi aastast ning retseptipõhist kasutust morfiini milligrammi ekvivalentkogustes sugude lõikes EHK ravikindlustuse andmekogu retseptiandmete põhjal.

Muude haiguste valuravi analüüsist selgub, et opioide ordineeriti kokku 58 778 patsiendile, kellest 35,3% olid mehed. Ravisaaja keskmine vanus oli 61,8 aastat (meestel 56,4 ning naistel 64,5, $p < 0,001$). Meestele kirjutati välja keskmiselt 2,6 ning naistele 2,8 retsepti isiku kohta ($p < 0,001$) aastas.

Teiste diagnoosidega patsientide retsepti keskmist kasutamist hinnates selgus, et meestele kirjutati välja suuremates annustes opioide (458 MME vs 389 MME, $p < 0,001$). Kogu aasta keskmise MME puhul ei olnud märgata soolist erinevust.

Analüüsist selgus veel, et muude haiguste valuravi korral kirjutasid nii naistele kui ka meestele enam retsepte peremeditsiini eriala arstid (118 131 retsepti; 74,6%), kellele järgnesid ortopeedid (5750 retsepti; 3,6%), anestesioloogid (5370 retsepti; 3,4%), üldarstid (3464 retsepti; 2,3%) ja üldkirurgid (2669 retsepti, 1,7%).

Meestel oli sagedamini esinevateks haigusteks, mille puhul opioide ordineeriti seljavalu (M54; 22,6%), mujal klassifitseerimata valu (R52; 9,2%), muude lülivaheketaste haigusseisundid (M51; 7,1%), põlveliigese artroos (M17; 4,6%) ja puusaliigese artroos (M16; 4,5%). Naistel esinesid sagedamini seljavalu (M54; 21,4%), põlveliigese artroos (M17; 9,3%), polüartroos (M15; 8,8%), mujal klassifitseerimata valu (R52; 8,0%) ning puusaliigese artroos (M16; 5,9%).

Tabel 8. Muude haiguste kasutamist kirjeldav opioidravi tabel EHK ravikindlustuse andmekogu retseptiandmete põhjal Eestis, 2017. aastal

	Mehed ¹	Naised ¹	Kokku ¹	p- väärtus
Muude haiguste valuravi				
Isikuid (n, %)	20 779 (35,3)	37 999 (64,7)	58 778	-
Keskmine vanus (SD)	56,4 (16,1)	64,5 (15,5)	61,8 (16,2)	<0,001
Retsepti isiku kohta (95% CI)	2,6 (0,6–8,8)	2,8 (0,6–8,8)	2,7 (0,6–8,8)	<0,001
Sh tugevatoimelised, isikute arv, retsepti isiku kohta, (95% CI) ²	748 4,4 (3,9–4,9)	1118 4,1 (3,8–4,5)	1866 4,2 (3,9–4,5)	0,967
Sh nõrgatoimelised, isikute arv, retsepti isiku kohta, (95% CI) ²	20 416 2,4 (2,4–2,5)	37 530 2,7 (2,6–2,7)	57 946 2,6 (2,6–2,6)	<0,001
MME retsepti keskmine, (mediaan, Q1–Q3)	458 222 (133–527)	389 222 (67–527)	412 222 (105–527)	<0,001
MME aasta keskmine, (mediaan, Q1–Q3)	1175 222 (67–703)	1076 222 (67–710)	1111 222 (67–703)	0,508
Sagedamini ravi ordineerinud eriala (%)				<0,001
Peremeditiin	37 864 (71,1)	80 267 (76,4)	118 131 (74,6)	
Ortopeedia	2211 (4,1)	3539 (3,4)	5750 (3,6)	
Anestesioloogia	1802 (3,4)	3568 (3,4)	5370 (3,4)	
Üldarstiabi	1463 (2,9)	2001 (2,0)	3464 (2,3)	
Üldkirurgia	1279 (2,4)	1390 (1,3)	2669 (1,7)	
Muu	8643 (16,1)	14 312 (13,5)	22 955 (14,4)	
Ravitud haigused (5 sagedasemat RHK-10 diagnoosi retseptidel) (%)	M54 (22,6) R52 (9,2) M51 (7,1) M17 (4,6) M16 (4,5)	M54 (21,4) M17 (9,3) M15 (8,8) R52 (8,0) M16 (5,9)	M54 (21,8) R52 (8,4) M17 (7,7) M15 (7,1) M51 (5,9)	

¹ veeruprotsent, (MME) morfiini milligrammi ekvivalent

² tugevatoimeliste ja nõrgatoimeliste ravimite saajate koguarv on suurem kui patsientide koguarv, sest osad patsiendid said mõlemat ravimit

5.3 Ambulatoorse opioidraviga seotud tegurid

Mitmese lineaarse regressioonanalüüsil hinnatuna oli keskmine retseptiga väljakirjutatud opioidi kogus seotud nii patsiendi (sugu, vanus), haiguse, arsti eriala kui ka kasutatud ravimiga. Tabelis 9 on esitatud mitmese lineaarse regressioonanalüüsi tulemused retseptiga väljastatud keskmise opioidi kogusega (morfiini milligrammi ekvivalentdoosis) seotud tunnuste kohta.

Retsepti kohta välja kirjutatud opioidi kogus oli suurem meestel 30,8 MME võrra (95% CI: 9,0–52,6) ning vähivalu ravi saajatel 120,3 MME võrra (95% CI: 67,1–173,6).

Võrreldes kõige noorema vanusrühmaga (alla 41aastased) oli opioidi annus kõrgem vanuses 41 kuni 70 eluaastat. Ka kõige eakamatel ravisaajatel (vanusega üle 71 eluaasta) oli raviannus suurem kui alla 40aastastel, kuid see erinevus ei olnud statistiliselt oluline.

Erialati olid välja kirjutatud opioidi kogused erinevad. Võrreldes perearstidega kasutavad kõige kõrgemaid doose anesthesioloogid (273,1 MME, 95% CI: 163,6–382,6) ja psühhiaatrid (183,7 MME, 95% CI: 91,8–275,5) ning kõige madalamaid doose ortopeedid (202,6 MME, 95% CI: 187,0–218,2) ja erakorralise meditsiini arstid (146,0 MME, 95% CI: 132,7–159,4).

Ravimite võrdluses selgus, et võrreldes kodeiiniga ordineeriti oluliselt suuremates annustes morfiini 711,3 MME (95% CI: 634,5–788,2), tramadooli 430,0 MME (95% CI: 423,4–436,5), fentanüüli 2138,6 MME (95% CI: 1891,1–2386,0) ja oksükodooni 1265,8 MME (95% CI: 1140,0–1391,6). Väiksemates annustes said patsiendid dihüdrokodeiini 35,9 MME (95% CI: 16,4–55,4).

Tabel 9. Retseptiga väljastatud morfiini milligrammi ekvivalent (MME) seosed ravimit, patsienti ja ordineerivat arsti kirjeldavate teguritega EHK ravikindlustuse andmekogu retseptiandmete põhjal Eestis, 2017. aastal

	Seosemõõdik (keskmine standard erinevus, mõõdetud MMEdes)	95% CI	p-väärtus
Sugu (vrld naine)			
Mees	30,8	9,0 – 52,6	0,006
Vanus (vrld 0–40a)			
41–50 aastat	50,1	4,4 – 95,8	0,032
51–60 aastat	61,8	26,1 – 97,5	0,001
61–70 aastat	61,1	24,3 – 97,8	0,001
71–80 aastat	22,1	-9,4 – 53,6	0,169
80+ aastat	14,4	-17,1 – 46,0	0,371
Eriala (vrld peremeditsiin)			
Anestesioloogia	273,1	163,6 – 382,6	<0,001
Hematoloogia	218,9	-145,0 – 582,9	0,238
Onkoloogia	66,2	-65,0 – 197,4	0,323
Psühhiaatria	183,7	91,8 – 275,5	<0,001
Reumatoloogia	68,6	46,6 – 90,6	<0,001
Erakorraline meditsiin	-146,0	-159,4 – (-132,7)	<0,001
Ortopeedia	-202,6	-218,2 – (-187,0)	<0,001
Sisehaigused	-97,9	-165,1 – (-30,8)	0,004
Üldarstiabi	-120,1	-140,6 – (-99,7)	<0,001
Üldkirurgia	-106,3	-157,4 – (-55,2)	<0,001
Muu	-82,9	-98,0 – (-67,7)	<0,001
Haigus (vrld muud haigused)			
Vähi diagnoos	120,3	67,1 – 173,6	<0,001
Ravim (vrld kodeiin)			
Dihüdrokodeiin	-35,9	-55,4 – (-16,4)	<0,001
Morfiin	711,3	634,5 – 788,2	<0,001
Tramadool	430,0	423,4 – 436,5	<0,001
Fentanüül	2138,6	1891,1 – 2386,0	<0,001
Oksükodoon	1265,8	1140,0 – 1391,6	<0,001

*Tulemused on kohandatud kõikidele tabelis olevatele tunnustele

6. Arutelu

Käesoleva uuringu eesmärk oli kirjeldada retseptiravimitena väljastatud opioidide kasutamist 2017. aastal Eestis. Kokku osteti välja 2017. aastal 137,4 retsepti 1000 isiku kohta ning ambulatoorset opioidravi sai 4,8% rahvastikust (Hollandis sai 2017. aastal 6% rahvastikust opioidravi) (49). Võrreldes tulemusi 2011. aasta Eesti andmetega, kui osteti välja 110 020 retsepti (82,9 retsepti 1000 isiku kohta), on märgata olulist kasutamise tõusu (50). Oluliselt on tõusnud ka opioidravi saajate hulk. Magistritöö tulemustest selgub, et Eestis tarvitas 2017. aastal opioide 47,7 inimest 1000 elaniku kohta. Võrdluses 2011. aasta andmetega on märgata 71% kasutamise tõusu (50).

Rahvusvahelistest uuringutest selgub, et opioidide tarvitamine on ka erinevates Euroopa riikides oluliselt tõusnud ajaperioodil 1998–2018 (51–53). Hollandis oli opioidide tarvitajaid 2017. aastal 74,9 inimest 1000 elaniku kohta, kuid 2008. aastal oli see vaid 41,1 inimest 1000 kohta (52).

Antud analüüs näitab, et Eestis kasutatakse opioide valdavalt (>90%) vähiravivalust erinevate haigusega kaasneva valu raviks. Näiteks, Šveitsis tehtud uuringu kohaselt oli seal ajaperioodil 2006–2014 opioidide tarvitajate osakaal suhteliselt sarnane magistritöös kirjeldatud tulemustele, vastavalt 94% mitte-vähivalu raviks ning 6% vähivaluraviks (54). Eestis on võrreldes 2011. aasta tulemustega märgata mitte vähivaluraviks kasutatavate opioidide tarvitamise tõusu 75% (50). Mitmete uuringute kohaselt, ei ole krooniliste valude korral opioidide kasutamise efektiivsus oluliselt suurem võrreldes tavaliste (mitte-opioidsete) valuvaigistitega (55). Lisaks kaasnevad pikaajalise opioidide tarvitamise puhul erinevad kõrvaltoimed (nt kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine, treemor) ning suureneb komplikatsioonide tekkimise risk (nt üledoosid, sõltuvuse kujunemine) (2).

Magistritöö tulemustest selgus, et 2017. aastal kasutati Eestis opioid-valuvaigisteid kõige sagedamini seljavalu, mujal klassifitseerimata ja artroosiga kaasneva valu raviks. Vähivalu raviks kasutati opioide kõige sagedamini bronhi ja kopsu, eesnäärme, rinna, käärsoole ning hulgimüeloomi ja plasmarakuliste pahaloomuliste kasvajate korral. USA-s teostatud opioidide kasutamist kirjeldavast uuringust selgus ka Eestiga sarnaseid jooni. Sagedamini raviti seal opioididega seedetrakti, kopsu, rinna ning pea ja kaela piirkonna pahaloomulisi kasvajaid (56).

Tööst selgub, et 2017. aastal väljastati ühe retseptiga ravi keskmiselt 11 päevaks (10.9 DDD). Sel viisil hinnatuna oli ravikestus statistiliselt erinev meesetel ja naistel, kuid kliiniliselt oluliseks seda erinevust pidada ei saa. Eestis ühe retseptiga väljastatud ravimikogus

(hinnanguline ravipäevade arv) oli oluliselt väiksem kui USA-s (18 päevane ravikuur retsepti kohta) (29). Samas, opioidide kogus, väljendatuna MME retsepti kohta, ei erinenud USA-s tehtud uuringus kirjeldatust (2015. aastal MME retsepti kohta päevas 48,1) (57).

2017. aastal erines Eestis oluliselt vähi- ja muude haiguste puhul väljakirjutatud opioidi kogus. Keskmiselt osteti mitte-vähivalu raviks retsepti kohta 44,4 MME/päevas ja kasvajate valuravi korral 73,3 MME/päevas. Olulisena tuuakse välja mittevaluraviks keskmiselt kasutatud opioidi koguse lähenemise 50 MME/päevas. Opioidide väljakirjutamise puhul tuleks arvestada sellega, et üle 50 MME/päevas annuste korral on suurenenud risk opioidi üledoosiks ning tuleks hinnata riske ja saadavat kasu (2). Antud riskide paremaks hindamiseks ning vältimiseks on kirjanduses kirjeldatud MME märkimist pakendile, mille alusel oleks lihtsam retsepti väljakirjutaval arstil hinnata opioidi tugevust ja ennetada inimlikke eksimusi väljakirjutamisel (45).

Kõige sagedamini kasutatakse Eestis nõrgatoimelisi opioide ning nende kasutamise kasv on olnud kiire. Maailmas on tõusvaks trendiks nõrgatoimeliste opioidide kasutamine. Hispaanias (Valencias) tehtud uuringu kohaselt on kodeiini tarvitamine ajaperioodil 2010–2018 tõusnud 250% ning tramadooli kasutajate hulk on tõusnud 76% (2017. aastal tarvitas kodeiini 1262 ja tramadooli 1421 inimest 10 000 kohta) (53). Meil samal perioodil (2011–2017) on kodeiini tarvitamine suurenenud ligikaudu 5 korda ning tramadooli tarvitamine 44% (2017. aastal tarvitas kodeiini 270/10 000 ja tramadooli 246/10 000 kohta) (50).

Käesolevas analüüsis oli kõige sagedamini kasutatud tugevatoimeliseks opioidiks oksükodoon. Oksükodooni puhul on mujal maailmas märgata olulist kasutamise tõusu. Näiteks, kasvas Hollandis ajaperioodil 2008–2017 oksükodooni kasutamine peaaegu 4 korda. Kui 2008 aastal tarvitati oksükodooni 57/10 000 kohta, siis 2017. aastaks oli see tõusnud 257/10 000 (52). Võrreldes antud tulemusi Eestis tehtud uuringuga (50), on selge ka oksükodooni kasutamise tõus. Samas on selle tugevatoimelise opioidi kasutus Eestis oluliselt madalam (2017. aastal 18/10 000 kohta) kui Hollandis ja Hispaanias.

Ambulatoorse opioidiravi soolise erinevuse analüüs oli magistritöö peamine eesmärk. 2017. aastal oli 64% väljaostetud ravist ordineeritud naistele. Kui võtsime arvesse ka vanuse mõju, vähenes meeste ja naiste ambulatoorse opioidiravi kasutamise erinevus oluliselt. Intrigeerivaks on tulemus, et vähiravivalus meeste ja naiste ambulatoorse opioidiravi kasutusel sisulisi erinevusi ei ole (statistilised erinevused on nii retseptide kui ka väljastatud opioidikoguste poolest meestel suuremad). Huvitav on ka see, et opioidiravi kasutuse trende

kirjeldavas Eesti uuringus on märgata vähivavis opioidide kasutamise langust 2% perioodil 2011–2017 (50).

Olulised erinevused ilmnevad mitte-vähi valuravis, kuid ka ainult ravisaavate isikute ja neile väljastatud retseptide arvus (mitte-vähi valuravisaajate hulgas on naised oluliselt rohkem, neile väljastatakse rohkem retsepte) ning mitte-vähivaluravi saavad naised on meestest keskmiselt 8 aastat vanemad.

Lisaks ilmnes ka erineva tugevusega opioidide kasutamine naistel ja meestel. Tugevatoimelisi opioide ordineeriti oluliselt suuremates annustes meestele nii retsepti keskmiselt kui ka aasta keskmist väljaostmist vaadates. Nõrgatoimeliste opioidide kasutamine oli aga hoopis vastupidine. Naised ostsid välja suuremates annustes nõrgatoimelisi opioide retsepti keskmiselt ja aasta keskmiselt. Erandiks oli ainult tramadool, mille puhul ostsid mehed välja retsepti keskmiselt suuremates annustes ravimit.

Käesoleva uuringu tulemused viitavad praktikale, et naistele ja meestele ordineeritakse valuravi jaoks opioide erinevalt. Naised tarvitavad ravimit pikema aja vältel summaarselt suuremates annustes, aga väiksemates annustes retsepti kohta. Sarnasusi saab tuua ka USA-s läbi viidud uuringus, milles spekuleeriti, et naistel on mitmete füsioloogiliste iseärasuste tõttu suurem risk krooniliste valude tekkeks ning neile kirjutatakse välja opioide sagedamini, kui meestele (11,38).

Meestele kirjutati välja rohkem retsepte ja suuremaid annuseid, mis võib viidata sellele, et meestel on suurem risk opioidide kuritarvitamisele (21). Samas ei saa alahinnata seda, et raviotsused tehakse individuaalselt ning erinevused kogustes on põhjendatud (nt kehakaal, mille järgi raviannust määratakse).

Lisaks soole oli välja ostetud retsepti opioidikogus seotud veel patsiendi vanuse, haiguse kui ka kasutatud ravimiga. Vähi diagnoosiga patsientide puhul oli võrdluses muude haigustega keskmine tarvitamiskogus suurem (keskmine erinevus 120,3 MME). Selline erinevus on vähihaigete puhul ootuspärane kuna patsiendid saavad suuremates kogustes opioide kombineeritult ning lisaks ka läbilöögi valu korral.

Uuringu piirangud ja tugevused

Uuringus esinesid mitmed märkimisväärsed piirangud. Esiteks olid EHK administratiivses andmebaasis ainult patsientide poolt välja ostetud retseptid ja andmete koosseisu parandamiseks jäeti välja ravikindlustamata ning Eesti kodakondsuseta isikute retseptid. Arvestades kindlustuseta ja kodakondsuseta isikute väikest osakaalu on tõenäoline, et nende

andmete väljajätmine ei mõjuta oluliselt uuringu tulemusi. Autor spekuleerib, et ravikindlustamata ja välismaalaste ravikasutus ei erine kindlustatud patsientide omast. Piiranguteks võib veel tuua seda, et töösse oli kaasatud ainult ambulatoorne ravi, statsionaarne valuravi ei ole kaetud/kirjeldatud. Samuti ei olnud ka kaasatud käsimüügis olev opioidravi. Samuti on retseptiandmete analüüs üheks surrogaatmarkeriks ravimite tegeliku kasutamise hindamiseks (nt ei ole teada, kas patsient on neid ravimeid ka (ise) kasutanud).

Magistritöö analüüsis kasutati toimeainete teisendusi morfiini milligrammi ekvivalentdoosiks ja ravikestvuse teisendust defineeritud päevadoosideks, mistõttu on võimalik, et vähenes informatsiooni detailsus. Diagnoosi puhul lähtuti retseptil olevast diagnoosist, mis patsientide tervislike seisundite muutudes ei pruugi alati retseptil olla täpne ning vastata tegelikule diagnoosile.

Teaduskirjanduses leiab sagedast kajastamist opioidide kuritarvitamine ja väärkasutus (58,59), kuid vähi diagnoosiga patsientide opioidravi alakasutamist kirjeldavaid artikleid napib. Ka antud magistritööd tehes puudus võimalus hinnata opioidide väärkasutamist/kuritarvitamist.

Analüüsis kasutati andmeid, mis on esitatud retseptidel. Tõenäoliselt mõjutab inimese kehakaal talle väljastatava ravimi doosi, kuid kehakaalu info meil puudus. Olemasolevate andmetega ei olnud võimalik hinnata teiste (valu)ravimite (samaaegset) kasutust, individuaalseid võimalikke kõrvaltoimeid ja ravikestvust.

Kasutatud andmete tugevaks küljeks saab pidada seda, et andmestik oli suure valimiga (hinnangud on täpsed ja usaldusvahemikud kitsad) ja täielik, mis andis head eeldused tulemuste üldistatavusele ja võimaldas ka kirjeldada nõrku seoseid. EHK andmetega töötamise puhul oli hea see, et andmeid võib teatud piirangutega käsitleda kui rahvastikupõhiseid andmeid (Eesti elanikest on ravikindlustatud 94%) (60). Lisaks on retseptiandmete puhul tegemist rahaliste kuluandmetega ning elektroonilisse andmebaasi kogutud andmete korral on andmed küllaltki täielikud. Haigekassa retseptiandmete andmekvaliteet on kõrge (on väiksem risk väärklassifitseerimiseks). Antud magistritöös kasutati isiku identifitseerimist võimaldavat infot (isikukood) pseudonüümitud kujul, mis võimaldas isiku ravimikasutust ajas jälgida. Kuna andmed olid juba kogutud elektroonilisel kujul on palju kiirem ning odavam andmete töötlemine võrreldes uuringuga, kus kasutatakse esmast andmekogumist. Saadud tulemused annavad hea ülevaate 2017. aastal opioidide tarvitamisest ning annavad opioide ordineerivatele arstidele selle põhjal võimalused edaspidisteks muutusteks.

7. Järeldused

Käesoleva uurimistöö eesmärk on anda ülevaade ambulatoorsest opioidravist Eestis 2017. aastal. Lisaks analüüsida opioidide kasutamist vaadates erinevusi soo-, vanuse-, arsti eriala-, toimeaine ning haiguspõhiselt. Magistritöö tulemuste põhjal võib järeldada järgmist:

1. 2017. aastal sai Eestis opioidravi 4,8% rahvastikust (22 822 meest ja 39 984 naist).
2. Ambulatoorset opioidravi kasutati vähivaluraviks 8,7% ja muude haiguste valuraviks 91,3% juhtudest.
3. Valdavalt raviti opioididega mitte vähist tingitud kroonilist valu – nagu seljavalu, klassifitseerimata valu, põlveliigese artroosist ja polüartroosist tingitud valu.
4. Kasvajate valuravi sai 2017. aastal Eestis 0,4% rahvastikust. Sagedamini vajasisid valuravi kopsu, eesnäärme, rinna, käärsoole ja plasmarakuliste pahaloomuliste kasvajatega patsiendid.
5. Erialati on opioidravi annused oluliselt erinevad. Võrreldes perearstidega kasutavad kõige kõrgemaid opioidravi doose anesthesioloogid ja psühhiaatrid. Kõige madalamaid doose kirjutavad välja ortopeedid ja erakorralise meditsiini arstid.
6. Mehed ostsid retsepti kohta välja suuremates annustes opioide.

8. Kasutatud kirjandus

1. Back SE, Payne RL, Simpson AN, et al. Gender and prescription opioids: findings from the national survey on drug use and health. *Addict Behav* 2010;35:1001–7.
2. Dowell D, Haegerich TM, Chou R, et al. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain–United States. *J Am Med Assoc* 2016;315:1624–45.
3. Pintson M, Oselin K. Opioidide kasutamisest vähivalu ravis. *Eesti Arst* 2014;93:531–6.
4. Vähivalu ravijuhend. Eesti Haigekassa; 2004.
(<https://haigekassa.ee/uploads/userfiles/v%C3%A4hivalu%20ravijuhend2004.pdf>).
5. Rose ME. Are prescription opioids driving the opioid crisis? Assumptions vs facts. *Pain Med* 2018;19:793–807.
6. Serdarevic M, Striley CW, Cottler LB. Sex differences in prescription opioid use. *Curr Opin Psychiatry* 2017;30:238–46.
7. Amsterdam J, Brink W. The misuse of prescription opioids: a threat for Europe? *Curr Drug Abuse Rev* 2015;8:3–14.
8. Bosetti C, Santucci C, Radrezza S, et al. Trends in the consumption of opioids for the treatment of severe pain in Europe, 1990–2016. *Eur J Pain* 2019;23:697–707.
9. Opiaatide kasutamine Eestis. Ravimiamet; 2015.
(https://www.ravimiamet.ee/sites/default/files/Opiaatide_kasutamine.pdf).
10. Dzierzanowski T, Cialkowska-Rysz A. Accessibility of opioid analgesics and barriers to optimal chronic pain treatment in Poland in 2000–2015. *Support Care Cancer* 2017;25:775–81.
11. Mazure CM, Fiellin DA. Women and opioids: something different is happening here. *Lancet* 2018;392:9–11.
12. Bäckryd E. Gender differences in dispensed analgesics in Sweden during 2006–2015 – an observational, nationwide, whole-population study. *Int J Women's Health* 2018;10:55–64.
13. Cicero TJ, Wong G, Tian Y, et al. Co-morbidity and utilization of medical services by pain patients receiving opioid medications: data from an insurance claims database. *Pain* 2009;144:20–7.
14. Zin CS, Chen LC, Knaggs RD. Changes in trends and pattern of strong opioid prescribing in primary care. *Eur J Pain* 2014;18:1343–51.
15. Rosenblum A, Marsch LA, Joseph H, et al. Opioids and the treatment of chronic pain: controversies, current status, and future directions. *Exp Clin Psychopharmacol* 2008;16:405–16.
16. Ballantyne JC. Opioids for the treatment of chronic pain. *Anesth Analg* 2017;125:1769–78.
17. Obeng AO, Hamadeh I, Smith M. Review of opioid pharmacogenetics and considerations for pain management. *Pharmacotherapy* 2017;37:1105–21.
18. Stein C. Opioid Receptors. *Annu Rev Med* 2016;67:433–51.
19. Hsu ES. Medication Overuse in Chronic Pain. *Curr Pain Headache Rep* 2017;21:1–7.
20. WHO analgesic ladder: which weak opioid to use at step two? Geneva: WHO; 2008.
(https://bpac.org.nz/bpj/2008/december/docs/bpj18_who_ladder_pages_20-23.pdf).

21. Kaye AD, Jones MR, Kaye AM, et al. Prescription opioid abuse in chronic pain: an updated review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse. *Pain Physician Opioid Spec Issue* 2017;20:93–109.
22. Cheatle MD. Prescription opioid misuse, abuse, morbidity, and mortality: balancing effective pain management and safety. *Pain Med* 2015;16:3–8.
23. Volkow ND, Jones EB, Einstein EB, et al. Prevention and treatment of opioid misuse and addiction: a review. *JAMA Psychiatry* 2019;76:208–16.
24. Narkootiliste ja psühhotroopsete ainete ning nende lähteainete seadus, 20.05.2005. RT I 2005, 24, 180.
25. Narkootiliste ja psühhotroopsete ainete meditsiinilisel ja teaduslikul eesmärgil käitlemise ning sellealase arvestuse ja aruandluse tingimused ja kord ning narkootiliste ja psühhotroopsete ainete nimekirjad, 18.05.2005. RTL 57, 807.
26. Ravimpreparaatide klassifitseerimise tingimused ja kord, 17.02.2005. RTL 22, 303.
27. Pakendi infoleht: teave kasutajale. Ravimiregister; 2021. (https://www.ravimiregister.ee/Data/PIL/PIL_1018279.pdf).
28. Hui D, Bruera E. A personalized approach to assessing and managing pain in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1640–6.
29. Schieber LZ, Guy GP, Seth P, et al. Trends and patterns of geographic variation in opioid prescribing practices by state, United States, 2006–2017. *JAMA Netw Open* 2019;2:1–15
30. Fleming DA. Prescription opioid use, misuse, and use disorders in U.S. adults: 2015 national survey on drug use and health. *Ann Intern Med* 2017;167:293–301.
31. Dzierzanowski T, Cialkowska-Rysz A. Accessibility of opioid analgesics and barriers to optimal chronic pain treatment in Poland in 2000–2015. *Support Care Cancer* 2017;25:775–81.
32. Drug utilization studies: methods and uses. Geneva: WHO; 1993 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260517/9289013087-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>).
33. Harm reduction: evidence, impacts and challenges. EMCDDA; 2010. (https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/555/EMCDDA-monograph10-harm_reduction_final_205049.pdf).
34. Truter I. A review of drug utilization studies and methodologies. *Jordan J Pharm Sci* 2008;2:91–104.
35. LeResche L, Saunders K, Dublin S, et al. Sex and age differences in global pain status among patients using opioids long term for chronic noncancer pain. *J Women's Health* 2015;24:629–35
36. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth.* 2013;111:52–8.
37. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, et al. Sex, gender and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 2009;10:447–85.
38. Darnall BD, Stacey BR, Chou R. Medical and psychological risks and consequences of long-term opioid therapy in women. *Pain Med* 2012;13:1181–211.
39. Hemsing N, Greaves L, Poole N, et al. Misuse of prescription opioid medication among women: a scoping review. *Pain Res Manag* 2016;1:1–8.

40. Back SE, Payne RL, Simpson AN, et al. Gender and prescription opioids: findings from the national survey on drug use and health. *Addict Behav* 2010;35:1001–7.
41. Lin TC, Ho ST, Ger LP, et al. Gender difference in long-term use of opioids among Taiwan officially registered patients with chronic noncancer pain. *Medicine* 2018;97:1–6.
42. Serdarevic M, Striley CW, Gurka KK, et al. Sex differences in prescription opioid use patterns assessed through a community engagement program in Florida. *Drug Alcohol Depend* 2019;204:1–24.
43. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2021. Geneva: WHO; 2021. (https://www.whocc.no/filearchive/publications/2021_guidelines_web.pdf).
44. Isikuandmete kaitse seadus, 12.12.2018. RT I, 11.
45. Stone AB, Urman RD, Kaye AD, et al. Labeling morphine milligram equivalents on opioid packaging: a potential patient safety intervention. *Current Pain and Headache Reports* 2018;46:1–4.
46. Suzanne Nielsen, Louisa Degenhardt, Bianca Hoban NG. A synthesis of oral morphine equivalents (OME) for opioid utilisation studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:228.
47. Revision of the European standard population. Eurostat; 2013. (<https://ec.europa.eu/eurostat/documents/3859598/5926869/KS-RA-13-028-EN.PDF.pdf/e713fa79-1add-44e8-b23d-5e8fa09b3f8f?t=1414782757000>).
48. Li X, Wong W, Lamoureux EL, et al. Are linear regression techniques appropriate for analysis when the dependent (outcome) variable is not normally distributed? *Investigative ophthalmology and visual science* 2012;53:3082–3.
49. Bedene A, Lijfering WM, Niesters M, et al. Opioid prescription patterns and risk factors associated with opioid use in the Netherlands. *JAMA Netw open* 2019;2:1–17.
50. Uusküla A, Raag M, Kurvits K, et al. Trends in opioid prescribing in Estonia (2011–2017). *Pharmacol Res Perspect* 2020;8:1–6.
51. Curtis HJ, Croker R, Walker AJ, et al. Opioid prescribing trends and geographical variation in England, 1998–2018: a retrospective database study. *The Lancet Psychiatry* 2019;6:140–50.
52. Kalkman GA, Kramers C, Dongen RT, et al. Trends in use and misuse of opioids in the Netherlands: a retrospective, multi-source database study. *Lancet Public Heal* 2019;4:498–505.
53. Hurtado I, Garcia-Sempere A, Peiro S, et al. Increasing trends in opioid use from 2010 to 2018 in the region of Valencia, Spain: a real-world, population-based study. *Front Pharmacol* 2020;11:1–7.
54. Wertli MM, Held U, Signorell A, et al. Epidemiological study opioid prescription in Switzerland: appropriate comedication use in cancer and noncancer pain. *Pain Physician* 2019;22:537–48.
55. Welsch P, Sommer C, Schiltenswolf M, et al. Opioids in chronic noncancer pain – are opioids superior to nonopioid analgesics? *Schmerz* 2015;29:85–95.
56. Haider A, Zhukovsky DS, Meng YC, et al. Opioid prescription trends among patients with cancer referred to outpatient palliative care over a 6-year period. *Journal of Oncology Practice* 2017;13:972–81.
57. Zhang K, Lewis B, Losby J, et al. Vital signs: changes in opioid prescribing in the United States, 2006–2015. *Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:697–704.
58. Compton WM, Boyle M, Wargo E. Prescription opioid abuse: problems and responses. *Preventive Medicine* 2015;80:5–9.

59. Webster LR. Risk Factors for Opioid-Use Disorder and Overdose. *Anesth Analg*. 2017;125(5):1741–8.
60. Eesti Haigekassa aastaraamat 2017. Eesti Haigekassa; 2018.
(https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/2018-06/HK_AR_2017_web.pdf).

Outpatient Opioid Treatment in Estonia in 2017

Roland Rulli

Summary

The goal of this Master's thesis was to analyse outpatient opioid treatment based on the opioids dispensed as prescription medicines in Estonia in 2017. The sub-goals were to describe the use of opioids, assessing the use based on the patient's gender, age, illness, prescribing physician's speciality, and active substance.

The data originate from the database of the Estonian Health Insurance Fund (EHIF) on pharmaceuticals reimbursement in the period from 1 January 2017 to 31 December 2017. The analyses were performed using the data of all the prescriptions for opioids purchased during this period. Opioid prescriptions were identified based on the active substance of the medicine purchased by persons covered with health insurance, not covered with health insurance, and by non-citizens of Estonia. To provide a better description of the gender distribution of outpatient use of opioids among the patients studied, direct standardisation to the European population 2013 was used.

Opioid consumers were described as counts and percentages by gender and age groups of the patients issued with the prescription. The consumption was described as the average number of prescriptions per person per year with a 95% Poisson confidence interval by gender. The prescription-based use of opioid treatment was described as the average defined daily dose (DDD) and morphine milligram equivalent (MME) per prescription and per year, for which means, medians, minimum and maximum values, and quartiles were presented. The dependent variable in the analysis was the average opioid quantity, in morphine equivalent doses, of the prescriptions written out during the year to the patient studied. Associations of the average opioid quantity assessed in morphine equivalent doses were analysed using random-effects multiple linear regression, which allowed adjustment for confounders. The variables selected for the multiple linear regression model were gender, age, physician's speciality, medicine, and illness.

The sample for the Master's thesis comprised in total 62,806 patients (4.8% of the population) who had received an opioid as a prescription medicine, of whom 22,822 (36.3%) were men and 39,984 (63.7%) were women. The results of the study indicate that the duration of treatment dispensed per prescription was, on average, 10.9 days and the annual average duration of treatment was 31.4 days. The average quantity of medicine written out per

prescription was 483.6 morphine milligram equivalent (MME) doses. The average dose per prescription among men was significantly higher than that among women (549 vs 446 MME). However, the average dose purchased during the year was significantly higher in the case of women (1,565 vs 1,295 MME).

Opioids were prescribed for pain management of cancer patients in total to 5,090 patients, of whom 50.3% were men. Men received opioid treatment for malignant neoplasm of prostate (18.5%), bronchus and lung (17.4%), stomach (5.8%), rectum (5.5%), and colon (5.3%). Women were more often treated for malignant neoplasm of breast (19.3%), bronchus and lung (7.1%), colon (7.1%), cervix uteri (6.4%) as well as multiple myeloma and malignant plasma cell neoplasms (5.7%).

Opioids were prescribed for pain management of illnesses other than cancer in total to 58,778 patients, of whom 35.4% were men. The average opioid quantity purchased by patients with a non-cancer pain diagnosis per prescription was larger in the case of men (458 MME vs 389 MME, $p < 0.001$). Men were more often treated with opioids for back pain (22.6%), pain, not elsewhere classified (9.2%), other intervertebral disc disorders (7.1%), osteoarthritis of knee (4.6%), and osteoarthritis of hip (4.5%). Women received opioid treatment for back pain (21.4%), osteoarthritis of knee (9.3%), polyosteoarthritis (8.8%), pain, not elsewhere classified (8.0%), and osteoarthritis of hip (5.9%).

The results of the multiple linear regression analysis revealed that the opioid quantity prescribed per prescription was larger in the case of men (30.8 MME) and those receiving treatment for cancer pain (120.3 MME). The opioid quantities used also differed by speciality. Compared to family physicians, the highest doses are used by anaesthesiologists (273.1 MME) and psychiatrists (183.7 MME) and the lowest doses are used by orthopaedists (-202.6 MME) and emergency medicine physicians (-146.0 MME).

In conclusion, it can be said that in 2017 in Estonia men consumed opioids in larger doses and opioids were mostly used to treat chronic non-cancer pain.

Tänuavaldus

Siirad tänusõnad:

- juhendajatele Anneli Uuskülale ja Heti Pisarevile toetava suhtumise ja väärtuslike nõuannete eest magistritöö koostamisel;
- tööandjale ja kolleegidele toetava suhtumise ja kaasaelamise eest õpingute ajal;
- perele toetuse ja mõistmise eest õpingute jooksul.

Curriculum vitae

I Üldandmed

- | | |
|---------------------------|--|
| 1. Ees- ja perekonnanimi: | Roland Rulli |
| 2. Sünniaeg ja -koht: | 25.09.1994, Jõhvi |
| 3. Kodakondsus: | Eesti |
| 4. E-post: | rolandrulli@hotmail.com |
| 5. Haridus: | |
| 2018–... | Tartu Ülikool, magistriõpe (rahvatervishoid) |
| 2013–2017 | Tartu Tervishoiu kõrgkool, rakenduskõrgharidus (õendus) |
| 2010–2013 | Tartu Kommertsgümnaasium, keskharidus |
| 6. Keelteoskus: | |
| eesti keel | emakeel |
| inglise keel | mõistmine C1, rääkimine B2, kirjutamine C1 |
| 7. Töökogemus: | |
| 2016–... | Tartu Ülikooli Kliinikum, psühhiaatriakliiniku akuutosakonna õde |
| 2014–2015 | Tartu Ülikooli Kliinikum, kardiokirurgia osakonna põetaja |

II Erialane enesetäiendus

- | | |
|-----------------------|---|
| 06.06–07.06.2017 | Toimetulek agressiivse käitumisega, Verge Eesti |
| 01.09.2017–31.01.2018 | Verge metoodika instruktor, Verge Eesti |
| 25.06–06.07.2018; | Staabiohvitseri sõjaline baaskursus, Kaitseväe |
| 13.08–25.08.2018 | Ühendatud Õppeasutused |

Kuupäev: 18.05.2021

Lisad

Lisa 1. Erialade kaupa opioidravi kasutamist kirjeldav tabel

Tabel 10. Erialade kaupa opioidravi kasutamist kirjeldav tabel EHK ravikindlustuse andmekogu retseptiandmete põhjal Eestis, 2017 aastal

Eriala	Mehed			Naised			p-väärtus
	N(%)	Retsepte (95% CI)	Rets. isiku kohta (95% CI)	N(%)	Retsepte (95% CI)	Rets. isiku kohta (95% CI)	
Anestesioloogia	851(3,0)	2922 (2817–3030)	3,4(3,3–3,6)	1515(3,1)	5039 (4901–5180)	3,3(3,2–3,4)	0,999
Erakorraline meditsiin	672(2,4)	738 (685–793)	1,1(1,0–1,2)	869(1,8)	951 (891–1013)	1,1(1,0–1,2)	0,999
Hematoloogia	166(0,6)	566 (520–615)	3,4(3,1–3,7)	166(0,4)	566 (669–775)	3,4(3,3–3,8)	0,999
Onkoloogia	771(2,7)	3030 (2923–3140)	3,9(3,8–4,1)	845(1,7)	2582 (2483–2683)	3,0(2,9–3,2)	<0,001
Ortopeedia	1838(6,6)	2233 (2141–2327)	1,2(1,2–1,3)	2909(6,0)	3554(3438–3672)	1,2(1,2–1,3)	0,999
Peremeditsiin	15076(53,8)	42 810 (42 405–43 217)	2,8(2,8–2,9)	29787(61,2)	84 750 (83 180–85 322)	2,8(2,8–2,9)	0,999
Psühhiaatria	207(0,7)	676 (626–729)	3,3(3,0–3,5)	192(0,4)	526 (482–573)	2,7(2,5–3,0)	<0,001
Reumatoloogia	259(0,9)	487 (445–532)	1,9(1,7–2,0)	1048(2,1)	2104 (2015–2196)	2,0(1,9–2,1)	0,999
Sisehaigused	495(1,8)	699 (648–753)	1,4(1,3–1,5)	759(1,6)	1005 (944–1069)	1,3(1,2–1,4)	0,999
Üldarstiabi	1521(5,4)	2020 (1933–2110)	1,3(1,3–1,4)	1780(3,7)	2420 (2324–2518)	1,3(1,3–1,4)	0,999
Üldkirurgia	1267(4,5)	1659 (1580–1741)	1,3(1,2–1,4)	1367(2,8)	1802 (1720–1887)	1,3(1,2–1,4)	0,999
Teised	3909(17,5)	7121 (6956–7288)	1,4 (1,4–1,5)	7383(15,1)	10539 (10339–10742)	1,4(1,4–1,4)	0,999

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, ROLAND RULLI (sünd. 25.09.1994),

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Ambulatoorne opioidravivi Eestis 2017. aastal”, mille juhendajad on Anneli Uusküla ja Heti Pisarev, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni;
2. annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni;
3. olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile;
4. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Tartus, 18. mai 2021