

TARTU ÜLIKOOL
Arvutiteaduse instituut
Infotehnoloogia mitteinformaatikutele õppekava

Ulvi Kuusik

Ravijärgimus metoprolooli kasutavate kõrgvererõhktõve patientide hulgas kasutades Retseptikeskuse retseptide andmeid

"Magistritöö (15 EAP)

Juhendaja(d): Marek Oja, PhD

Tartu 2022

Ravijärgimus metoprolooli kasutavate kõrgvererõhktõve patsientide hulgas kasutades Retseptikeskuse retseptide andmeid

Lühikokkuvõte:

Ravi tulemuslikkus sõltub sellest, kuidas patsient jälgib raviskeemi- tarvitab ravimeid ja jälgib arsti poolt antud soovitusi. Eriti oluline on see krooniliste haiguste puhul, kus ravimeid tuleb võtta pikaajaliselt. Käesolevas töös uuriti kõrgvererõhktõve patsientide ravijärgimust Retseptikeskuse 2012- 2019 aasta retseptide andmete põhjal analüüsides metoprolooli retseptide väljaostmise määrasid. Valimis oli 7631 patsienti, kellele oli I10 diagnoosiga metoprolooli välja kirjutatud, neist 66 % olid naised ja 34% mehed. Töö tulemustest selgus, et hea ravijärgimusega patsientide ehk ravijärgijate osakaal on 63,6%. Ravijärgimust mõjutavate tegurite uurimisel võeti aluseks WHO raamistik, mis jaotab tegurid viide valdkonda: sotsiaalmajanduslikud, arstiabi osutajatest ja meditsiinisüsteemist lähtuvad tegurid, haigusseisundi iseloomuga seotud tegurid, ravimeetodi iseloomuga seotud tegurid ja konkreetse patsiendiga seotud tegurid. Tulemustest selgus, et vanus mõjutab ravijärgimust positiivselt, samas seos muutub kõrges vanuses - üle 80 aastate patsientide ravijärgimus on madalam kui 61- 80 aastaste patsientide ravijärgimus. Naiste ravijärgimus oli statistiliselt oluliselt parem meeste ravijärgimusest. Ravi kestus mõjutas ravijärgimust positiivselt. Statistiliselt oluline seos leiti nii ravi pikkusega (kestus kuudes) kui ka retseptide arvuga. Patsiendi diagnooside arv ei mõjutanud antud uuringus ravijärgimust. Ravijärgimus sõltub retseptile märgitud diagnoosist. Statistiliselt oluline erinevus leiti ravijärgimuses kahe grupi vahel, neil patsientidel, kellel on diagnoositud ainult tüsistusteta kõrgvererõhktõbi (I10) on metoprolooli väljaostumäärade põhjal madalam ravijärgimus kui neil, kellel on I10 diagnoos muutunud I11 diagnoosiks ja tekkinud tüsistused. Patsientidel, kelle ravijärgimus on kõigi teiste toimeainete puhul parem, on väljaostumäär kõrgem ka toimeaine metoprolooli puhul.

Võtmesõnad:

Ravijärgimus, retseptid, kõrgvererõhktõbi, metoprolool

CERCS: B110 Bioinformaatika, meditsiiniinformaatika, biomatemaatika, biomeetrika

Medication adherence among hypertensive patients taking metoprolol using prescriptions data from Estonian Medical Prescription Center

Abstract:

Poor adherence to prescribed medications is a major cause of treatment failure, particularly in chronic diseases such as hypertension. The Master's thesis analyzes the medical adherence of patients with a diagnosis of hypertension based on prescription data from the Estonian Medical Prescription Center by analyzing the prescription refill rates for the metoprolol. There were 7631 patients in the sample who were prescribed metoprolol with an I10 diagnosis, 66% of whom were women and 34% of men. The study results showed that the proportion of patients with good adherence was 63.6%.

The WHO framework was used to examine the factors influencing treatment adherence. It divides the factors into five areas: social and economic, health care system, health condition, therapy, and patient. The results showed that age had a positive effect on adherence to treatment, while the association changes with older age: adherence is lower in patients over 80 years of age than in those aged 61-80 years. Women were found to be significantly more

adherent than men. The duration of treatment has a positive effect on adherence: a statistically significant relationship was found with the length of treatment (duration in months) and also the number of prescriptions. The effect of the number of diagnoses on treatment adherence was not found in this study. The adherence to metoprolol treatment was statistically significantly different with some diagnoses. There was a statistically significant difference in the treatment adherence between the two groups of patients: where only uncomplicated hypertension (I10) was diagnosed, a lower adherence rate based on metoprolol purchase rates was detected than in those where an I10 diagnosis at some point became an I11 diagnosis. Patients who buy out better all other prescriptions also have a higher refill rate for the active substance metoprolol.

Keywords:

Adherence, prescriptions, hypertension, metoprolol

CERCS: B110 Bioinformatics, medical informatics, biomathematics, biometrics

Sisukord

Sissejuhatus	5
1. Mõisted ja lühendid	7
2. Teoreetiline taust	8
2.1 Ravijärgimuse mõiste ja olulisus	8
2.2 Ravijärgimuse hindamise meetodid	10
2.3 Ravijärgimust mõjutavad tegurid	15
2.4 Eestis läbi viidud ravijärgimuse uuringud	17
2.5 Arteriaalne hüpertensioon ehk kõrgvererõhktõbi	19
2.6 Metoprolool	21
2.7 Retseptikeskus ja retseptide andmed	23
3. Kasutatud andmed ja meetodika	25
3.1 Andmestiku kirjeldus	25
3.2 Analüüsi meetodika ja täpsustatud uurimisküsimused	29
4. Tulemused ja arutelu	33
4.1 Tulemused	33
4.2 Arutelu ja järeldused	42
5. Kokkuvõte	49
6. Viidatud kirjandus	50
Lisad	55
LISA Kõrgvererõhktõve ravis kasutatavad ravimirühmad [9]	55
II LISA Metoprolooli paiknemine ATC-koodide puul	56
III LISA RHK- 10 alampeatükk I10- I15 kõrgvererõhkaigused	57
IV LISA 20 enam kasutatud toimeainet ATC koodi alusel aastal 2020	58
V LISA Väljaostumäärad ATC koodide alusel	59
Litsents	61

Sissejuhatus

Ravi tulemuslikkus sõltub sellest, kuidas patsient järgib raviskeemi – tarvitab ravimeid ja järgib arsti poolt antud soovitusi. Raviskeemi mittejärgimine mõjutab negatiivselt ravi tulemuslikkust, ohutust kui ka ravi maksumust [1]. See põhjustab haiguse meditsiinilisi ja psühhosotsiaalseid komplikatsioone, vähendab patsientide elukvaliteeti ja raiskab tervishoiuresursse [2], suurendades ambulatoorse ravi osakaalu, erakorralise meditsiinosakonna visiidide ja haiglaravi vajadust [3].

Eriti avaldub see krooniliste haiguste puhul, kus ravimeid on vaja võtta pikaajaliselt, sageli elu lõpuni. On leitud, et krooniliste haiguste puhul ligikaudu 50% patsientidest ei võta ravimeid nii nagu ette nähtud [4] ja umbes 75% hüpertensiooni diagnoosiga haigetest ei ole ebaregulaarse ravimivõtmise tõttu vererõhk kontrolli all [2].

WHO on tõstatanud teema olulisuse 2003. aastal välja antud raportis leides, et ravijärgimuse parandamine avaldab tervisele palju suuremat mõju kui meditsiinilise ravi täiustused- uute ravimite arendamine ja kasutusele võtmine [2], [4]. Enne raviskeemi muutmist, tuleks veenduda kuidas patsient talle väljakirjutatud ravimeid võtab.

Käesolevas töös keskendutakse kõrgvererõhktõve patsientide ravijärgimuse uurimisele. Kõrgvererõhktõbi on haigus, kus patsiendid ei pruugi alguses mingeid sümptomeid tunda ja seetõttu on oht, et ravisse ei suhtuta piisava tõsidusega, mistõttu võib haigus süveneda ning omakorda põhjustada erinevate organsüsteemide haigusi ja tüsistusi [2]. Tüsistuste ärahoidmiseks on oluline tegeleda patsientide ravijärgimusega juba varases faasis. See on põhjus, miks selles töös keskendutakse kõrgvererõhktõve RHK- 10 kohaselt diagnoosile I10 ehk tüsistumata kõrgvererõhktõvele ja analüüsitakse selle diagnoosiga kõige sagedamini välja kirjutatud toimeaine metoprolooli väljaostumäärade kaudu ravijärgimust mõjutavaid tegureid.

Patsientide ravi järgimise kohta andmete saamiseks kasutatakse erinevaid meetodeid nii ühekaupa kui ka kombineeritult. Seoses elektrooniliste retseptide laialdase kasutuselevõtuga ja terviklikke andmeid sisaldavate terviseandmebaaside tekkimisega on järjest enam uuritud ravijärgimust ravimite väljakirjutamise ja apteegist väljaostmise põhjal.[5], [6], [7]

Käesoleva töö eesmärk on uurida kõrgvererõhktõve I10 diagnoosiga patsientide ravijärgimust Retseptikeskuse retseptide andmete põhjal, analüüsides ravimi metoprolooli retseptide väljaostmise määrasid. Magistritöö esimeses peatükis selgitatakse ravijärgimuse mõistet ja olulisust. Teises peatükis tutvustatakse ravijärgimuse hindamise erinevaid meetodeid,

tuuakse välja ravijärgimust mõjutavad tegurid ja ravijärgimuse oluline roll krooniliste haiguste puhul, keskendudes kõrgvererõhktõve diagnoosiga patsientidele ja ravimi metoprololi tarvitajatele. Kolmandas peatükis tutvustatakse kasutatud andmestikku, püstitatakse uurimisküsimused, mis tulenevad teoreetilises osas käsitletud materjalidest ja kasutatava andmestiku võimalustest ning kirjeldatakse uuringumetoodikat. Neljandas peatükis esitatakse töö tulemused ja arutletakse nende üle. Järgneb töö kokkuvõte ja viidatud kirjandus ning lisad. Lisades on esitatud ülevaade kõrgvererõhkhaiguse ravis kasutatavatest peamistest ravimrühmadest, metoprololi paiknemine ATC- koodide puul, RHK-10 alampeatükk I10- I15, 20 enamkasutatavat toimeainet ATC koodi alusel ning retseptide väljaostumäärad ATC- koodide alusel.

1. Mõisted ja lühendid

ATC kood	(ingl <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification</i>) anatoomilis-terapeutiline keemiline kood on inimestel kasutatavate toimeainete põhine klassifikatsioonisüsteem ja statistiline identifikaator [8]
Diastoolne vererõhk	rõhk, mida avaldab veri arterite seintele, kui süda on lõõgastumisfaasis [9]
DPD	(ingl <i>defined daily doose- DDD</i>) defineeritud päevadoos- kokkulepeline suurus, mis on WHO poolt välja töötatud enamiku kasutusel olevate ravimite jaoks ja mis tähistab ravimi tavalist ööpäevast annust täiskasvanul vastavalt peamisele kasutamishäidustusele [10]
LDL- C	(ingl <i>low density lipoprotein cholesterol</i>) madala tihedusega lipoproteiinide kolesterool [11]
MEMS	(ingl <i>medication event monitoring system</i>) ravimitarvitamise elektroonilised jälgimissüsteemid ehk elektroonsed ravimilugejad [2]
NEO- FFI	(ingl <i>Neuroticism- Extraversion- Openness Five-Factor Inventory</i>)viiefaktoriline isiksusemudeli mõõtmise küsimustik [12]
RHK- 10	Rahvusvahelise haiguste ja tervisega seotud probleemide statistilise klassifikatsiooni kümnes versioon [13]
Süstoolne vererõhk	Rõhk, mida avaldab veri arterite seintele südame kokkutõmbe ajal [9]
WHO	<i>World Health Organization</i> Maailma Terviseorganisatsioon

2. Teoreetiline taust

2.1 Ravijärgimuse mõiste ja olulisus

Ravijärgimust on erinevates allikates mitmeti defineeritud. Kasutusel on enam kui kümme terminit, mis kirjeldavad ravimite võtmise käitumist, sageli erineva tähendusega. Ehkki ravijärgimust on uuritud viimased viiskümmend aastat, ei ole ettenähtud raviskeemist kõrvalkaldumise kirjeldamiseks jätkuvalt ühtset terminoloogiat [14]. Paljudel terminitel pole ühest tõlget erinevates euroopa keeltes, mis põhjustab segadust ja väärarusaamist terminite praktikas kasutamises ja teaduslikes uuringutes [14].

Inglisekeelses terminoloogias kasutatakse ravijärgimuse mõistena *adherence*, *compliance*, *concordance*, *persistence*. Neid termineid kasutatakse teaduskirjanduses sageli sünonüümidena, kuid neil on patsiendi ja arsti vahelises suhtluses erinev tähendus [15]. Termin *compliance* tähenduses on nähtud negatiivset tähendusvarjundit, väljendades patsiendi allumist arsti korraldustele [14], kus patsient on passiivne ja kuulekas arsti ettekirjutuste täitja [2], kuid ei osale otsustusprotsessis [16]. Termin *concordance* rõhutab patsientide ja arstide vastastikuse koostöö olulisust raviplaani kokkuleppimisel lähtudes sellest, et patsientidel ja arstidel on ravi osas erinevaid seisukohti [14].

Varasemates teadusuuringutes on jäetud patsiendi roll tähelepanuta - patsient ei olnud osaline oma ravi otsustusprotsessis. Enamasti koostavad arstid raviplaani ja püüavad seda patsiendile vastuvõetavaks muuta, et patsient seda järgiks [16], hilisemad uuringud olid suunatud selgitamiseks patsiendi vaatenurki ravivalikutele ja ravijuhtimisele igapäevaelus [14]. Seoses sellega hakati termini *compliance* asemel rohkem kasutama *adherence*, mis oli suunatud rohkem arsti ja patsiendi koostööle, kus patsiendid peaksid olema tervishoiutöötajatele aktiivsed partnerid [2], [16] ning patsiendi ja tervishoiutöötaja omavaheline hea kommunikatsioon tagab efektiivse ravitulemuse [2]. On leitud, et üleminek *compliance* kasutamiselt *adherence* kasutamisele peegeldab põhjapanevat muutust patsientide ja arstide vaheliste suhete mõistmises [16]. 2001. aastast alates on ametliku mõistena kasutusel ravijärgimuse ingliskeelne vaste *adherence* [2].

Eestikeelses kirjanduses on kasutusel ka „ravisooatumuse“ mõiste [17]. Spetsialistid eelistavad siiski „ravijärgimuse“ kasutamist, sest see on ülevaatlikum kui „ravisooatumus“, mis hõlmab küll raviga nõusolekut, ent mitte patsiendi käitumist kogu ravi vältel [18].

Ravijärgimuse all mõistetakse patsiendi nõusolekut määratud raviga ning soovi arsti ettekirjutusi täita [2], [18], [19], [20] [21]. Ravijärgimust nähakse protsessina, mille käigus patsient võtab ravimeid vastavalt ettekirjutusele ja mis koosneb kolmest etapist: ravi alustamine (*initiation*), rakendamine (*implementation*) ja katkestamine (*discontinuation*)[14]. Protsess saab alguse kui patsient võtab esimese doosi väljakirjutatud ravimit ehk alustab raviga. Ravi alustamine on kindlalt piiritletud ajavahemik retsepti väljakirjutamisest kuni esimese annuse võtmiseni. Aluspunktiks on retsepti väljakirjutamine ja lõpp- punktiks esimene annus.[14] Protsess jätkub annustamisrežiimi järgimisega esimesest annusest kuni viimase doosi võtmiseni, kus vaadatakse kas patsiendi tegelik tarvitatav ravimiannus vastab ettekirjutatud annusele. Ravi katkestamine tähistab ravi lõppu, siis kui järgmine annus jäetakse ära ja rohkem annuseid enam ei võeta [14]. *Persistence* ehk raviskeemi järgimise aeg [17] on ajavahemik ravi alustamise ja viimase annuse vahel, mis vahetult eelneb ravi katkestamisele [14].

Raviskeemi mittejärgimine võib ilmneda kõikides ravimi võtmise etappides: ettenähtud ravi alustamisega hilinemine või mittealustamine, annustamisrežiimi ebaoptimaalne rakendamine või ravi varajane katkestamine [14], [22].

Varasemad uuringud on näidanud, et paljud patsiendid lõpetavad ravimite võtmise pärast esimese retsepti väljaostmist. [2] Nendes uuringutes põhineb ravijärgimuse uurimine sellel, kuidas patsient ostab retsepte välja, andes informatsiooni ravimite võtmise järjepidevusest [7]. Ameerika Ühendriikides 195 930 elektroonilise retsepti põhjal läbiviidud retseptide väljaostmise uuringus selgus, et 28% patsientidest ei ostnud välja ravi alustamiseks esmast uue toimeainega retsepti [7]. Teaduskirjanduses on seda nimetatud esmaseks ravijärgimuseks (*primary adherence*). Samas on õigeaegne ravi alustamine ülioluline nii ägedate kui ka krooniliste haiguste ravis [7].

Ettenähtud raviskeemi mitteoptimaalne igapäevane rakendamine- kõrgvererõhktõve ravi puhul üks kord päevas manustatava ravimi puhul, oli andmebaasi pikaajalistes uuringutes ebapiisava ravijärgimuse kõige levinumaid tegureid. Kohortuuringus, kus 16 907 patsiendile määrati haiguse raviks suukaudsed ravimid, jättis 10% patsientidest iga päev ettenähtud doosi võtmata, peaaegu 40% osalejatest oli ravi ühe aasta pärast katkestanud ja 4% ei alustanud kunagi ravi [19].

Teaduslikes uuringutes on erinevaid seisukohti selle kohta, kust läheb piir ravijärgimise ja mittejärgimise vahel [24]. Ravijärgimus võimaldab võrrelda patsientide käitumist, kuid tegelik piir piisava ja mitterahuldava ravijärgimuse vahel sõltub konkreetsest toimeainest, ehk

sellest, kui palju saab annusega varieerida, et raviefekt veel säiliks [18]. Raviskeemi järgimise määra mõõdab protsent, mis väljendab, kui suure osa moodustavad patsiendi tegelikult tarvitatud ravimi annused maksimaalsest vaadeldava aja jooksul ettenähtud ravimidooside arvust [17]. Enamasti peetakse ravijärgivaks sellist patsienti, kes on tarvitanud vähemalt 80% ettenähtud ravimist [2], [4], [6], [18], [17], [25].

Ebapiisav ravijärgimus on vana probleem. Hippokrates (400 eKr) oli esimene, kes märkis, et mõned patsiendid ei võta tegelikult neile väljakirjutatud ravimeid, aga kaebasid hiljem, et ravi ei aidanud [14]. Raviskeemi mittejärgimine on peamine põhjus, miks patsiendid ei saavuta krooniliste haiguste ravis niisuguseid tulemusi, nagu on näidatud kliinilistes uuringutes [26]. Ebaregulaarse ravimite võtmise tõttu on ravimite toime osaline, puudub üldse või põhjustab kasu asemel kahju nagu perioodiline efektiivsuse vähenemine, juhuslik toksilisus (*occasional toxicity*) ja lõpuks ravimresistentsuse väljakujunemine [23].

Isemanustatavate ravimite puhul võtavad patsiendid tavaliselt ainult umbes poole ettenähtud annustest. Seetõttu on igasugused katsed patsientide ravijärgimust tõsta igati õigustatud, sest see suurendab ettenähtud ravimitest saadavat kasu [27]. WHO on 2003 aastal välja andnud raporti, milles keskendutakse ravijärgimuse probleemile pikaajalist ravi vajavate krooniliste haiguste puhul sh ka kõrgvererõhktõbi [2]. Kui ravijärgimus globaalselt jääb vahemikku 50- 70% siis krooniliste haigustega patsientide ravijärgimus on arenenud riikides keskmiselt vaid 50% ja arengumaades veelgi madalam [2]. Seda peetakse oluliseks rahvatervise probleemiks, kuna raviskeemi mittejärgimine põhjustab halbu ravitulemusi ja suurendab tervishoiukulusid. Seetõttu on raviskeemi järgimise parandamine väga oluline ja uuringutes on ilmnenu, et erinevad sekkumised võivad parandada ravimite tarvitamist [2].

2.2 Ravijärgimuse hindamise meetodid

Ravijärgimuse probleemi ulatuslikum ja süstemaatilisem teaduslik uurimine hoogustus 1970. aastatel, kui võeti kasutusele elektroonsed ravimitarvitamise jälgimissüsteemid (MEMS kasutuselevõtt 1977) [24] ning võimalikuks sai järjest põhjalikum raviasutustest ja apteekidest lähtunud infoanalüüs [17].

Teaduslikes uuringutes määratletakse ravijärgimust selle põhjal kui võrd tegelik ravimivõtmine vastab arsti poolt ettekirjutatud raviskeemile mingi perioodi jooksul ehk ravijärgimuse mõõtmine põhineb kahe aegrea võrdlusel (väljakirjutatud vs võetud ravimid) [24]. Sellisest ravijärgimuse määratlusest tulenevalt selgub, et paljudel senikasutatavatel uuringumeetoditel on puudused (vt Tabel1).

Tabel 1. Ravijärgimuse uurimisel kasutatavad meetodid ja nende puudused [2],[24],[21],[28], [29]

Meetod	Puudused
Tablettide ülelugemine	Patsiendi poolt lihtsasti manipuleeritav Ei anna informatsiooni selle kohta, millal tablett võeti Kaldub tegelikku ravimite tarvitamist üle hindama
Institutsionaalsete andmebaaside analüüs-retseptide väljaostmise määr	Ei anna informatsiooni selle kohta, millal tablett võeti ja kui korrapäraselt Ei anna informatsiooni, mis põhjusel ravi katkestatakse Puudub informatsioon arsti poolt ilma retseptita määratud ravimite kohta
Ravimi metaboliitide ja markerite määramine kehavedelikes (fenobarbitaal ja digoksiin)	Eetilised ja juriidilised vastuväited. Preparaadid peavad olema valideeritud farmakokineetiliste muutujate suhtes Tulemused võivad olla eksitavad, kuna on mõjutatud mitmesugustest individuaalsetest teguritest, sh toitumisest, imendumisest ja eritumise kiirusest Korduvad mõõtmised on vajalikud Ei avasta nn "valge kitli ravijärgimust"
Enesehindamise küsimustikud	Patsiendi poolt lihtsasti manipuleeritav Kaldub tegelikku ravimite tarvitamist üle hindama
Elektroonsed ravimilugejad	Elektroonsed ravimilugejad on kallid ja pole kättesaadavad. Ravimi pakendist väljavõtmine ei tähenda veel selle manustamist.

Üheks enamkasutatavaks ravijärgimuse uurimise meetodiks on enesehindamise küsimustikud. Sinna alla kuuluvad arsti/patsiendi intervjuud, enesekontrolli päevikuid [30], kus patsiendid ja arstid annavad subjektiivse hinnangu ravimite tarvitamisele. On leitud, et mõlemal juhul on nende usaldusväärsusega probleeme: arstid kalduvad patsientide ravimitarvitamist ülehindama. Patsiendid, kes tunnistavad, et nad ei ole ravi järginud, kirjeldavad oma käitumist objektiivselt, samas patsiendid, kes ei taha tunnistada, et ravi pole nõuetekohaselt jälgitud, vastavad nii nagu arst kuulda soovib [2]. Lisaks võib tulemuse täpsust mõjutada see, kui pika ajavahemiku kohta küsimusi esitatakse, nt vahelejäädud annuste arv viimase 24 tunni jooksul on parema usaldusväärsuse ja valiidsusega kui pikemaajalised ja üldisemad küsimustikud, nt ravijärgimus viimase kolme kuu jooksul [30].

Järelejäädud tablettide ülelugemisega kaasneb loendamise ebatäpsus ja selle meetodiga ei ole võimalik koguda informatsiooni annustamise aegade ja vahelejäädud annuste kohta [2] ning pole võimalik tuvastada isegi suuri kõrvalekaldeid annustamisgraafikust [24]. Tablettide ülelugemist manustatud tablettide arvu kindlaksmääramiseks on paljudes uuringutes peetud siiski usaldusväärseks meetodiks, ent on leitud, et selle meetodiga võib tegelikku

ravimite tarvitamist üle hinnata [28], [2]. Ravijärgimuse uuringus, kus võrreldi elektroonseid ravimilugejaid mitteelektroonsete ravijärgimuse mõõtmise vahenditega nagu tablettide ülelugemine, enesehinnangu küsimustikud (sh erinevat tüüpi küsimustikud ja intervjuud) leiti, et mitteelektroonsed ravijärgimuse mõõtmise vahendid kalduvad tegelikku ravimite tarvitamist üle hindama [28].

Ravimi metaboliitide ja markerite määramist kehavedelikes, kus mõnel juhul ravimitele lisatakse mittetoksilisi bioloogilisi markereid ja nende olemasolu veres või uriinis võib anda tõendeid selle kohta, et patsient on hiljuti saanud uuritava ravimi annuse. Selle meetodi puudusteks on see, et tulemused võivad olla eksitavad, kuna on mõjutatud mitmesugustest individuaalsetest teguritest, sealhulgas toitumisest, imendumisest ja eritumise kiirusest. [30] Määratud aine ravimiseire sõltub tundlike analüüsides olemasolust ja nõuab sageli korduvat vereproovi võtmist ning ei suuda tuvastada pikaajalist ebapiisavat ravijärgimust neil patsientidel, kelle ravijärgimus paraneb lühikese aja jooksul vahetult enne arsti vastuvõtule minekut (nn *white coat adherence*). Keemilised markerid, mida uuringuravimile lisatakse, nagu fenobarbitaal ja digoksiin, et mõõta ravijärgimust markeri kontsentratsiooni järgi plasmas, võivad tekitada eetilisi ja juriidilisi küsimusi ning nõuda dokumenteeritud farmakokiinetiliste omadustega ravimi spetsiaalseid koostisi [24].

Kõige täpsemateks meetoditeks peetakse ravimite kontsentratsiooni mõõtmist ja elektroonsete ravimilugejate kasutamist. Ravimitarvitamise elektroonset seiret on võimalik läbi viia erinevalt sõltuvalt ravimipakendist ja manustamisviisist, nt registreeritakse ravimi tarvitamine korgi eemaldamisel ja dosaatori ümberpöörämisel silmatilkade dosaatorites, aerosooli vabanemine inhalaatoritüüpi aplikaatorsüsteemides, samuti mullipakendi vabastamine või pakendi avamine tablettide puhul. Andmed kantakse elektroonilistest seadmetest arvutisse ja neid andmeid on võimalik hiljem analüüsida ja graafiliselt kujutada. [24] Peamine probleem selle meetodi puhul on mõõtmisvahendite kättesaadavus. Samas elektroonne monitooring täidab analüüsimiseks vajalikud nõuded, kuna võimaldab dokumenteerida doseerimise ajalugu [24] kuid see ei tõesta ravimi allaneelamist. Erinevates uuringutes on seetõttu kasutatud elektroonseid ravimilugejaid koos ravimi kontsentratsiooni mõõtmisega plasmas [31]. Pikaajalistes populatsiooniuuringutes pole selliseid meetodeid võimalik kasutada, kuna nad on väga ressursimahukad [32].

Institutsionaalsete andmekogude kasutamine ravijärgimuse analüüsimiseks retseptide väljaostmise põhjal on järjest laialdasemalt kasutatav ravijärgimuse meetod suurte populatsiooniuuringute läbiviimiseks [2],[7],[33],[30],[32],[40]. Selle meetodi puhul eeldatakse, et retseptide väljaostmise mustrid vastavad patsientide ravimite võtmise käitumisele ning ravimit

võetakse nii nagu ette nähtud, mistõttu ei saa selle meetodiga tuvastada osalist ravist kinnipidamist, kui patsiendid võtavad ainult osa ettenähtud ravimist [21]. See hindamismeetod sobib ravimite kasutamise pikaajaliseks jälgimiseks populatsiooniuringutes [32], ei ole invasiivne ega mõjuta ravijärgimust [34]. Selle meetodi kasutamiseks peab andmebaas olema hästi dokumenteeritud, ajakohane, kus on koos informatsioon nii väljakirjutatud kui ka väljaostetud retseptide kohta. Meetod annab informatsiooni ravi katkestamise kohta aga mitte katkestamise põhjuste kohta. Meetod võimaldab hinnata ravijärgimust mitmete ravimite puhul korraga ja tuvastada neid patsiente, kellel on risk ravi katkestada [21]. Meetodi puuduseks on ka see, et retsepti väljaostmine ei näita veel ravimi kasutamist [2], [30]. M. Viigimaa [17] on välja toonud, et “elektrooniliste seiresüsteemide rakendamine ja ravimi plasmakontsentratsiooni mõõtmine annavad küll kõige täpsemad ravisoostumuse andmeid, kuid need on kasutatavad ainult teadusuuringutes. Igapäevases praktikas hakkab digiretseptiajastul Eestis kõige täpsemaid andmeid saama ravimite väljakirjutamise ja apteegist väljaostmise põhjal. See annab meile võimaluse saada piisavalt täpseid andmeid ravisoostumuse kohta. Seni on valitsenud palju kaootilisem olukord, milles üks arst ei tea, mis ravimid ja kes on patsiendile juba välja kirjutanud ning millal peaks retsepte pikendama. Osa patsiente on aga pahatihti võtnud ainult neid ravimeid, mis neile enam on meeldinud, ja sedagi sageli ainult siis, kui on tekkinud sümptomid “.

Ravijärgimuse mõõtmise meetodeid jagatakse objektiivseteks või subjektiivseteks ning otsesteks või kaudseteks meetoditeks [21] (vt Tabel 2).

Tabel 2. Ravijärgimuse mõõtmise meetodite liigitamine [2], [14] [19] [22] [35]

	Objektiivsed	Subjektiivsed
Otsesed	Tablettide ülelugemine Elektroonsed ravimilugejad Ravimi metaboliitide ja markerite määramine kehavedelikes	Patsiendi küsitlus Enesehindamise küsimustikud Ravipäevikud
Kaudsed	Institutsionaalsete andmekogude kasutamine-retseptide väljaostmise määr	Arsti hinnang

Otsesed meetodid on elektroonsed ravimilugejad, tablettide ülelugemine ning patsiendi enesehindamise küsimustikud. Subjektiivsed meetodid selgitavad paremini patsiendi ravi mit-

tejälgimist samas kui objektiivsed meetodid keskenduvad patsiendi ravimite võtmise käitumise täpsele registreerimisele [2]. Subjektiivse meetodi üheks enamkasutatavaks näiteks on patsiendi küsitlus, mille teaduslikku usaldusväärsust ei peeta väga kõrgeks. Objektiivse meetodi näideteks on tablettide ülelugemine, institutsionaalsete andmekogude kasutamine, elektroonsed ravimilugejad ja ravimi konkreetsete farmakokineetiliste parameetrite hindamine patsiendi organismis [17], [21]. Ravijärgimuse mõõtmiseks ei ole olemas ühte standardset hindamismeetodit [21], [36]. Erinevate ravijärgimise protsessi etappide; ravi alustamise, rakendamise ja kestuse mõõtmiseks tuleks kasutada erinevate meetodite kombinatsiooni, mis tuleks patsiendile kohandada [37].

Parima tulemuse annab subjektiivsete ja objektiivsete meetodite kombineerimine. Nende kooskasutamine aitab nii dokumenteerida patsiendi ravimite tarvitamist kui ka annab informatsiooni, miks raviskeemi korralikult ei jälgita [30].

Caetano jt [38] on 2006 aastal kirjutanud ülevaateartikli, kus varem avaldatud artiklite baasil toodi välja viis mudelit, kus lähtudes retseptide väljaostmise andmetest, jagatakse patsiente ravi järgijateks ja mittejärgijateks:

- aastapõhine mudel;
- miinimumväljaostude mudel;
- väljaostumustri mudel;
- ravimitega kaetud päevade mudel;
- hübriidmudel.

Aastapõhise mudeli puhul ei analüüsita aasta jooksul välja kirjutatud retseptide väljaostmist vaid retseptide väljaostmist iga ühe aasta tagant. Patsient loetakse konkreetsetel aastal ravijärgijaks kui ta aasta lõpus ostab sel hetkel väljakirjutatud retsepti mõistliku aja jooksul välja. Vahepeal ostetud/ostmata jäetud retsepte arvesse ei võeta.

Miinimumväljaostude mudeli puhul loetakse patsient ravijärgijaks, kui ta ostab aasta jooksul välja minimaalse vajaliku koguse retsepte. Sellega sarnane on ravimiga kaetud päevade mudel, mille puhul vaadatakse, kas patsient on ostnud piisavalt ravimeid, et katta ära konkreetne fikseeritud raviperiood.

Väljaostumustri mudeli puhul on patsient ravijärgija aga niikaua, kuni tekib ravimite väljaostmises võrreldes tavamustriga liiga suur paus ning hübriidmudeli puhul kombineeritakse väljaostu ja ravimiga kaetud päevade mudelit [38].

2.3 Ravijärgimust mõjutavad tegurid

Kui varasemalt levis uskumus, et patsiendid vastutavad ainuisikuliselt ravimite korrapärase võtmise eest [4], siis nüüd lähenetakse ravijärgimusele kui multidimensioonilisele nähtusele [1] [2]. WHO toob välja viis valdkonda, mis koosmõjus mõjutavad seda, kui hoolikalt järgitakse raviskeemi:

- 1) sotsiaalmajanduslikud tegurid,
- 2) arstiabi osutajatest ja meditsiinisüsteemist lähtuvad tegurid,
- 3) haigusseisundi iseloomuga seotud tegurid,
- 4) ravimeetodi iseloomuga seotud tegurid,
- 5) konkreetse patsiendiga seotud tegurid [2].

Mõned tegurid võivad mõjutada tahtlikku ravi mittejärgimist (teadlik otsus mitte võtta ravimit nt kõrge omaosaluse tõttu), samas kui teised võivad mõjutada tahtmatut ravi mittejärgimist (nt unustamine) vaimse kaasuva haiguse tõttu [1]. Nende tegurite tundmine on oluline mitmel põhjusel. Esiteks, aitab see teave tuvastada patsiente, kellel on suur risk raviskeemi mittejärgimiseks. Teiseks, aitab see tuvastada võimalikke takistusi, mida on võimalik elimineerida. Kolmandaks, toetab see konkreetsele patsiendile kohandatud sekkumiste väljatöötamist [1]. Dimensioonid on lahti kirjutatud järgnevas tabelis.

Tabel 3. Ravijärgimust mõjutavad tegurid [2]

Sotsiaal- majanduslik	Meditsiinisüsteem	Haigusseisund	Ravimeetod	Patsient
vanus	halb arstiabi kättesaadavus	patsiendi haigusest tingitud nõudmised;	ravi kestus	uskumused
sugu	olematu/ebapiisav ravigi- kindlustus	sümptomite raskusaste, puude tase	varasem ebaõnnestunud ravi	teadmised
kaugus ravisutusest	ülekoormatud tervishoiuteenuse osutajad	haiguse progresseerumise kiirus/ raskusaste	pidev raviskeemi muutmine	hoiakud
rass	tagasiside puudumine ravigi- vitulemuslikkuse kohta	tõhusate ravimeetodite kättesaadavus	raviskeemi keerulisus	ootused
sotsiaalmajanduslik staatus	teadmiste puudumine ravigi- järgimuse kohta	kaasnevad haigused	kõrvaltoimed	motivatsioon
haridustase	hea arsti- patsiendi suhe	uimastite ja alkoholi kuritarvitamine	meditsiiniline abi kõrvaltoimetega toimetulekuks	psühhosotsiaalne stress

Viigimaa jt [17] on toonud välja kolm üldist ravijärgimust mõjutavat tegurit: 1) suhtlemisbarjäär (nt keelest, haridusest, haigustest tulenev), 2) sotsiaal- majanduslikud tegurid (ravi-kindlustuse olemasolu, töötus, vaesus) ning 3) arsti ja patsiendi motivatsioon (arusaamine haigusest, ravi vajalikkuse, kasu ja kestuse mõistmine, hirm kõrvaltoimete ees). Kui ravi-soostumust tahetakse parandada, tuleb ühel või teisel viisil mõjutada mõnda neist aspektidest.

Kroonilise haigusega täisealiste patsientide ravijärgimust mõjutavate faktorite süstemaatilises uuringus leiti, et depressioonil, kaasuvatel vaimsetel haigustel ja ravimi kõrgel omaosalusel on ravijärgimusele negatiivne mõju [1]. Haiguste arv seostub halvema ravijärgimusega samas kui enesetajutud hea tervislik seisund ja töö omamine seonduvad statistiliselt oluliselt hea ravijärgimusega [39]. Ravi pikkuse ja ravijärgimuse vahel statistiliselt olulist seost hüpertooniapatsientide puhul ei leitud [39], [40]. Kõrgem haridustase seostus ravijärgimusega positiivselt [41], [38]. Perekonnaseis mõjutab ravijärgimust, abielus või koos pereliikmetega elavatel patsientidel oli parem ravijärgimus kui üksielavatel, lahutatutel või leseks jäänutel [39]. Kõrgem sotsiaalmajanduslik staatus mõjutab ravijärgimust positiivselt [1].

Vanuse ja ravijärgimuse seoste osas on saadud erinevaid uuringutulemusi. Mitmetes uuringutes on leitud, et vanus mõjutab ravijärgimust positiivselt. [42] Madalam ravijärgimus on noorte hulgas, suureneb keskealiste hulgas ja langeb uuesti kõrge vanusega vanuserühmades [1] [6]. Vanuse puhul on soovitatud lähtuda erinevatest vanuserühmadest, laste ja noorukite ravijärgimus on vahemikus 43%- 100%, arenenud riikides keskmiselt 58%. Mitmed uuringud on näidanud, et noorukite ravijärgimus on väikelastest madalam, kuna imikute ja väikelaste ravist kinnipidamise määrab sageli vanema arusaamine ravi vajalikkusest. Kooliealised on iseseisvamad, neid mõjutavad enam eakaaslased ja sotsiaalne keskkond. Kognitiivsete ja funktsionaalsete häirete suur levimus eakatel patsientide hulgas suurendab nende halva ravijärgimuse riski. [2]

Sooliste erinevuste mõju ravijärgimusele on uuringutes saanud väga erinevaid tulemusi. Kõrgvererõhktõve patsientide ravimireseptide väljaostmise põhjal läbiviidud uuringus leiti, et meeste ravijärgimus on parem kui naistel [7], esmane ravijärgimus (esmakordne uue toimeainega ravimiresepti väljaostmise tõenäosus) on 5% parem võrreldes naistega. Samas on saadud vastupidiseid tulemusi [6],[43] ning leitud, et soolised erinevused ei oma mõju ravijärgimusele [11]. On leitud, et soolised erinevused hüpertensiooni ravis sõltuvad uuringu kontekstist ja uuritavate vanusest. Naistel on meestest madalam ravijärgimus nooremates vanuseklassides, erinevus väheneb aja jooksul järk- järgult ja vanemas eas on neil parem ravijärgimuse määr kui meestel [6].

Etnilisse vähemusse kuulumine omab ravijärgimusele negatiivset mõju [1] [42] [45].

On mõningaid uuringuid, kus leiti, et patsiendi isiksuseomadused mõjutavad ravijärgimust krooniliste haiguste puhul. Näiteks Rootsis läbiviidud uuringus 749 kroonilise haigusega patsiendil leiti NEO- FFI küsimustiku põhjal, mis kirjeldab isiksust viie põhilise isiksuseomaduse mõõtmel kaudu: sotsiaalsus, meelekindlus, ekstravertsus, neurootilisus ja avatus kogemustele, et kolm mõõdet- neurootilisus, sotsiaalsus ja meelekindlus mõjutasid ravijärgimust. Neurootilisusel oli ravijärgimusele negatiivne ja sotsiaalsusel ja meelekindlusel positiivne mõju [12].

Üheks oluliseks ravijärgimust mõjutavaks teguriks on unustamine, millega toimetulekuks on patsientidel soovitatud kasutada elektroonseid ravimilugejaid. Samuti on häid tulemusi andnud nn „andestava“ ravimi („*forgiving drug*“) kasutamine, mis aitab ravimi võtmise vahelejäämise mõju leevendada, [24] kuna tema toime kestus on pikem kui dooside vahe, mis võib kompenseerida vahelejäänud doosid, kui paus on lühem kui ravimi toime kestus. [45] Krooniliste haiguste ravis vajab ravist kinnipidamine käitumuslikku muutust, mis hõlmab ravimite võtmise käitumise omaksvõtmist ja säilitamist. On leitud, et kiitmine, meeldetuletused ja pere toetus uue käitumise tugevdamiseks on võtmetähtsusega krooniliste haiguste ravijärgimuses [2] [39]. Ettenähtud ravi mittejärgimise ühe põhjusena on välja toodud, et kroonilist haigust põdevad patsiendid ei ole piisavalt teadlikud haiguse üksikasjadest ja see viib haiguse ebapiisava kontrollimiseni [46]. Patsientide teadlikkuse tõstmine, aitab kaasa ravijärgimuse paranemisele [22] [47].

Ravijärgimuse uuringus, kus vaadeldi elektrooniliste retseptide väljaostmist erinevate ravimirühmade lõikes leiti, et eriti suur oli ravi mittejärgimine kõrgvererõhktõve, diabeedi ja hüperlipideemiaga patsientide hulgas, kui tegemist oli esmakordselt uuele toimeainele kirjutatud retseptiga oli nende väljaostmata jäämise tõenäosus eriti suur [7].

2.4 Eestis läbi viidud ravijärgimuse uuringud

Eestis on ravijärgimuse/ravisoostumuse kohta tehtud mitmeid uuringuid [11] [47][48]. Aastatel 1999- 2001 viidi 1823 patsiendi peal läbi juhulikustatud hormoonasendusravi uuring, kus uuriti ravijärgimust ja seda mõjutavaid tegureid. Uuringutulemustest selgus, et esimesel aastal katkestas ligi 50% uuringus osalejatest tabletravi. Katkestajad olid vanemad, madalama haridustasemega. Sagedasemad katkestamise põhjused olid kõrvaltoimed ja soov lõpetada tablettide võtmine. Demograafilistest näitajatest oli kõrgem ravijärgimuse

seotud noorema vanuse ja kõrgema haridustasemega ning osalejate ravijärgimus olenes uuringuhaiglast ja arstist [49].

Põhja-Eesti Regionaalhaigla düslipideemia patsientidel (n=2140) ajavahemikul 2013-2020 läbiviidud retrospektiivne uurimustöö, kus ravijärgimust mõõdeti kaudse meetodiga, milleks oli retseptide alusel ravimite väljaostmise määr. Viidi läbi mitmemõõtmeline lineaarne regressioonanalüüs hindamaks kas ravisoostumust mõjutavad patsiendi vanus, sugu, esmane diagnoos, kaasuvad haigused, LDL- C tase, väljakirjutatud ravimi toimeaine ja osakond, kus patsient viibis. [11] Ravisoostumust hinnati vahemike põhjal. Kõrge ravisoostumuse korral oli 80- 100% ravimitest kasutatud, keskmise korral 40- 79% ja madalaks hinnati alla 39%. Tulemuste põhjal oli 44% patsientidest olid kõrge ravisoostumusega. Vanus, diagnoos ja osakonnad mõjutasid ravisoostumust. Kõrgem ravisoostumus oli noorematel, vanusevahemikus 20- 34 aastat, skeleti- lihassüsteemi ja sidekoe haigustega ning infektsioonhaigustega ravil olnud patsientidel, madalam oli 65 aastastel ja vanematel ning seedesüsteemi haigustega inimestel. [11]

Tartu Tervishoiu Kõrgkooli ja Eesti Haigekassa koostöös läbiviidud uuring, kus uuriti täiskasvanud kõrgvererõhktõvega (RHK- 10) patsientide ravi katkestamise põhjuseid perioodil 01.01.2012-31.01.2012 küsitluse abil (valim 857 inimest). Leiti, et kõikidest vastajatest oli ravimite võtmise katkestajaid 40,4 %. Vanusegruppide järgi oli kõige nooremate seas (18–39) ravi katkestajate hulk suurim (50,0%). Töölasele aktiivsed inimesed katkestasid enam (45,6%) võrreldes mitteaktiivsetega (34, 4%), ning eestikeelsete vastajate seas on katkestajaid vähem (37,7%) võrreldes venekeelsete vastajatega (46,3%). Väljatoodud põhjused: unustamine (32%), ebameeldiv kõrvaltoime (24,3%), unustati uuendada retsepti (19,3%). Katkestamise ühe põhjusena toodi välja, et kui enesetunne paraneb, siis ei pea ravimeid enam kasutama. Naiste seas oli enam neid, kes katkestasid ravimi manustamise põhjusel, et organismil ei ole kasulik ravimeid võtta ning infolehel oli väga palju kõrvaltoimeid. Rahalistel põhjustel katkestamist oli kõige enam alg- ja põhiharidusega inimeste seas ja kõige vähem kõrgharidusega inimeste seas. Töölasele mitteaktiivsete seas oli enam neid, kes katkestasid ravimite manustamise infolehel olevate kõrvaltoimete tõttu. Uurides patsientide teadlikkust vererõhu kontrolli all hoidmise teguritest, siis kõige tähtsamaks peeti arsti poolt määratud ravimite regulaarset tarvitamist (60,5%) [48].

2.5 Arteriaalne hüpertensioon ehk kõrgvererõhktõbi

Hüpertensioon ehk kõrgvererõhktõbi on kõige levinum südame- ja veresoonehaiguste riskitegur ning kõrge süstoolne vererõhk on suurim ülemaailmne suremuse põhjustaja, põhjustades 10,4 miljonit surmajuhtumit aastas [50]. Eestis on samuti südame- veresoonehaigused, sh hüpertensioon koos tüsistustega haigestumuse ja surmapõhjuste hulgas esikohal. Kõrge vererõhk on insuldi, müokardiinfarkti, südamepuudulikkuse, neerukahjustuse, kognitiivsete häirete ja enneaegse surma oluline riskitegur. Samas on kõrgenenud vererõhk üks olulisemaid mõjutatavaid riskitegureid südame-veresoonehaiguste ennetamisel. [51]

Vererõhk on surve, mida veresoontes voolav veri avaldab veresoonte seintele. Vererõhu mõõtühik on millimeeter elavhõbedasammast (mmHg). Vererõhk märgitakse kahe arvuna (nt 130/90 mmHg) [9]. Optimaalne vererõhk täiskasvanutel on 120/80 mmHg. Kõrgvererõhktõbi ehk hüpertensioon tekib kui vererõhu kontrollmehhanismid on häiritud ja vererõhk on püsivalt tõusnud, st süstoolne vererõhk on kõrgem kui 140 mmHg ja diastoolne vererõhk kõrgem kui 90 mmHg [9] [46]. Kõrgvererõhu diagnoosimiseks peab vererõhunäit olema korduvalt mõõtmisel üle 140/90 mmHg. [9], [52],[53]

Eristatakse primaarset ja sekundaarset hüpertensiooni. Primaarne ehk essentsiaalne ehk arteriaalne hüpertensioon on püsivalt normaalsest kõrgem vererõhk. RHK-10 kohaselt kuulub kõrgvererõhktõbi jaotise I10 alla (vt Lisa III). Sekundaarset hüpertensiooni defineeritakse kõrgvererõhuna, mille põhjuseks on mingi teine haigus [54]. RHK-10 järgi märgitakse seda I15.

Hüpertensiooni nimetatakse “vaikseks tapjaks“. Paljud kõrgvererõhktõbe põdevad inimesed pole oma haigusest teadlikud, kuna haigusel puuduvad sümptomid. Kui sümptomid tekivad, võivad nendeks olla hommikused peavalud, ninaverejooksud, südame rütmihäired, nägemishäired ja kohin kõrvades. Kui kõrget vererõhku kontrolli alla ei saada ehk ei saavutata kindla aja jooksul vererõhu eesmärkväärtused, siis võib see põhjustada tüsistusena elundite kahjustusi, nii südame kui ka neerude kahjustusi [2] [9]. RHK-10 kohaselt on siis tegemist I11 alla kuuluva südamekahjustusega hüpertooniatõvega, I12 neerukahjustusega hüpertooniatõbi või kui mõlemad kahjustused koos esinevad I13 südame- ja neerukahjustusega hüpertooniatõbi [13], [55].

Üldiselt on hüpertensiooni esinemissagedus 30- 45% elanikkonnast, mis suureneb järsult koos vananemisega [52]. Kuna vanus on oluline hüpertensiooni riskitegur, halvendab lääneriikide elanikkonna vananemine olukorda [56].

Eestis 2000 aastal läbiviidud südame- veresoonkonnahaiguste uuringus 65 aastaste ja vanemate patsientide hulgas selgus, et kõrgvererõhktõbi on kõige sagedasem südame- veresoonkonnahaigus, mis on diagnoositud 63% Eesti eakatest inimestest [57]. Naistel oli oluliselt kõrgem hüpertensiooni levimus kui meestel (51,2 % meestel vs 68,6% naistel) [58]. Rohkem kui pooltel eakatest (56,7%) oli südame isheemiatõve diagnoos, südame puudulikkuse diagnoos oli registreeritud 41,4% vanemaealistest ja südame rütmihäired diagnoositi 37,5% eakatest- naiste ja meeste vahel olulisi erinevusi ei leitud [57]. Teised uuringud on näidanud hüpertensiooni esinemissageduse tõusu vanemaealiste hulgas 31%- 66% aga erinevalt teistest uuringutest vanusespetsiifilist hüpertensiooni haigestumiste tõusu kuni 80 aastaste ja vanemate grupis ei leidnud kinnitust [58].

Professor Viigimaa on välja toonud, et “Kui asutasime 1995. a Eesti hüpertensiooniühingu, olid ca 40% kasutatavatest ravimitest tsentraalse toimega (reserpiin, klofeliin ja teiste sarnaste ainete kombinatsioonid). Määratud päevadoosides (*DPD*) tuhande elaniku kohta kasutasime ca 4 korda vähem hüpertensiooniravimeid kui praegu. Praeguseks oleme selle näitajaga jõudnud arvestatavale tasemele, kuid arenguruumi on jätkuvalt”. [17]

Maailmas on hinnanguliselt 1,4 miljardil inimesel kõrge vererõhk, kuid ainult 14% on see kontrolli all, hoolimata sellest, et on olemas efektiivsed ravivõimalused [58]. Kõrgvererõhktõve diagnoosi saanud patsientidest üle poole loobuvad ravimite kasutamisest ühe aasta jooksul pärast diagnoosi saamist [59], [19] ja nendest, kes jätkavad ravimite võtmist, ainult umbes 50% võtavad vähemalt 80% väljakirjutatud ravimist [2] [60]. Ebakorrapärase ravimi võtmise tõttu umbes 75% kõrgvererõhktõve diagnoosi saanud patsientidest ei saavuta optimaalset vererõhu taset [2]

Hea ravijärgimus seostub parema vererõhu kontrolli all hoidmisega ja hüpertensiooni tüsistuste vähenemisega [2], vähendades insuldi riski ligikaudu 30% ja müokardiinfarkti ohtu ligikaudu 15% [4]. Ehkki kõrgvererõhktõve raviga kontrolli all hoidmine vähendab oluliselt isheemiatõve riski, siis pikaajaliste uuringute tulemused näitavad, et ravijärgimus on halb isegi nende patsientide hulgas, kel on varasemalt diagnoositud kardiovaskulaarne haigus [4]. Uuringus, kus patsiendid ei järginud beetablokaatorite ravi oli südame isheemiatõve tüsistuse tõenäosus 4,5 korda suurem kui ravijärgijatel [2].

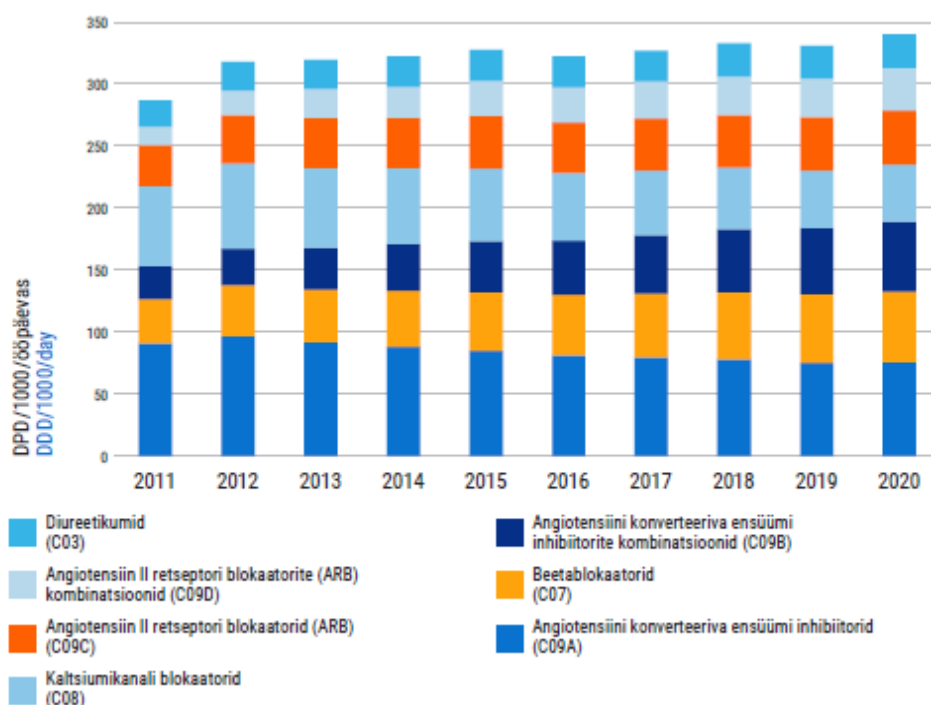
Kõige sagedasem olukord, millega arstid kõrgvererõhktõve ravis silmitsi seisavad, et kas need patsiendid, kelle ravi ei allu ravimitele on halva ravijärgimusega või antud ravim sellel patsiendil ei toimi. Seega võib halb ravijärgimus põhjustada valesid raviotsuseid [24].

Kõrgvererõhktõve ravis kasutatakse nii monoteeraapiat kui ka mitme eraldi tableti manustamist. Vaid üks kolmandik kõrgvererõhktõve patsientidest võtab vererõhu kontrolli all hoidmiseks ainult ühe tableti, üks kolmandik kaks tabletti ja ülejäänud kolm või enam tabletti [61]. Erinevates uuringutes on leitud, et kõrgvererõhktõvega patsiendi raviskeemi lihtsustamisel on positiivne mõju ravijärgimusele [61]. Seitsme retrospektiivse vaatlusuuringu metanalüüsis uuriti, kas ühe tableti strateegia mõjutab ravijärgimust ja leiti, et nendel patsientidel, kes said ühes tabletis kombinatsioonravimit oli 13% suurem ravijärgimus kui neil kes võtsid mitut eraldi toimeainega tabletti [62].

2.6 Metoprolool

Kõrgvererõhktõve farmakoteeraapia eesmärgiks on hüpertensiooni tüsistuste vältimine ja südame- veresoonehaiguste üldise riski vähendamine. Peamised ravimirühmad, mida selleks kasutatakse on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid (AKEI- d), angiotensiini retseptorite blokaatorid (ARB- d), kaltsiumkanalite blokaatorid (KKB- d), tiasiid- ja tiasiidisarnased diureetikumid ning beetaadrenoblokaatorid (BB) [9] (Lisa nr I).

Kardiovaskulaarravimite kasutamine Eestis on 2011- 2020 aasta lõikes suurenenud (vt Joonis 1). Kardiovaskulaarravimite seas on omakorda beetablokaatorite kasutamine 2011- 2020 aastate lõikes suurenenud ja määratud päevadoos 1000 elaniku kohta on 56,8 DPD/1000/ööpäevas. Defineeritud päevadoos tuhande elaniku kohta ööpäevas (DPD/1000/ööpäev) näitab ravimi kasutamise intensiivsust populatsioonis– mitu inimest tuhandest võis iga päev kasutada seda ravimit tavalises annuses. Näiteks suurus 10 DPD/1000/ ööpäevas viitab sellele, et keskmiselt 10 inimest tuhandest ehk 1% elanikkonnast kasutab antud ravimit igapäevaselt [10].



Joonis 1. Kardiovaskulaarravimite (C03,C07,C08,C09) kasutamine 2011- 2020 [10]

Beetablokaatorite hulka kuulub ka metoprolol, mida on kasutatud alates 1975. aastast. Metoprolol on tõestanud oma efektiivsust kardiovaskulaarsete haiguste ja suremuse vähendamisel hüpertensiooni ja südame isheemiatõvega patsientidel [63]. Metoprololi ATC- kood on „C07AB02“ (vt Lisa II).

Ravimiameti statistika aastaraamatus on välja toodud, et metoprolol on 2020 aastal Eestis 20 enamkasutatava toimeaine hulgas kuuendal kohal (vt Lisa IV) [10]. Metoprololi kasutamine on 2016- 2020 aasta jooksul igal aastal kasvanud ja selektiivsete beetablokaatorite hulgas on ta enimkasutatav toimeaine.

Tabel 4. Selektiivsete beetablokaatorite kasutamine 2016- 2020 [8]

ATC kood	ATC rühm/toimeaine	DPD/1000/ööpäeva					Muutus (%)
		2016	2017	2018	2019	2020	
C07AB	Selektiivsed beetablokaatorid	46,34	49,07	51,93	52,78	54,43	+3
C07AB02	metoprolol	23,65	24,83	26,15	26,29	27,30	+4
C07AB03	atenolool	0,79	0,7	0,59	0,54	0,51	-5
C07AB07	bisoprolol	1,78	2,22	2,77	3,06	3,69	+21
C07AB09	esmolool				<0,01	<0,01	
C07AB12	nebivolool	20,12	21,31	22,42	22,89	22,93	

50- aastaste ja vanemate metoprolooli tarvitajate peal läbiviidud uuringus, uuriti 6- 12 kuuse ajavahemiku jooksul seost ravijärgimuse ja tervishoiuteenuste kasutamise vahel. Uuringu tulemusena leiti, et korrapärane raviskeemi järgimine, mida antud uuringus mõõdeti elektroonsete ravimilugejatega ja ravimi sisalduse mõõtmisega plasmas, seostub erakorralise meditsiinosakonna visiitide ja haiglaravi vajaduse vähenemisega [31].

2.7 Retseptikeskus ja retseptide andmed

Retseptikeskus on retseptide ja meditsiiniseadme kaartide väljakirjutamiseks ja töötlemiseks ning ravikindlustuse seaduses sätestatud tingimustel kindlustatud isikutele ravimihüvitise ja meditsiiniseadmehüvitise võimaldamiseks asutatud andmekogu, mille eesmärk on tagada retseptiravimeid kasutavate isikute tervise kaitse ja järelevalve ravimite väljastamise õigsuse ja põhjendatuse üle ning luua riigile võimalused ravimistatistika tegemiseks [64].

Retsept kirjutatakse välja elektroonilisel kujul (edaspidi digiretsept) või paber kandjale (edaspidi paberretsept) [65]. Digiretsept on elektrooniline ravimiretsept või digitaalne meditsiiniseadmeretsept, mille arst patsiendile arvutis välja kirjutab. Digiretsepti ei trükita paberil välja, vaid saadetakse arsti arvutist interneti teel otse retseptikeskusesse.[66]

Ravimi väljakirjutamisel kantakse retseptile patsiendi andmed, ravimpreparaadi või toimeaine nimetus, toimeaine sisaldus ja ravimi koguhulk, ravimi kasutamisujuhend, retsepti väljastaja andmed, väljakirjutamise kuupäev ja retsepti kehtivusaeg. Ühele retseptile võib kirjutada ja ühe retsepti alusel võib väljastada ainult ühe ravimi, v.a Euroopa Liidu retsepti korral. Ravim kirjutatakse välja vastava näidustuse olemasolul ja määratud ravi peab kajastuma tervishoiuteenuse osutamist tõendavas dokumendis koos retsepti numbriga äramärgimisega.[65]

Retseptide liigitatakse järgmiselt: retsept ravimi ühekordseks väljastamiseks, korduvretsept ja narkootilise ravimi retsept. Mittenarkootilise ravimi retsept on kehtiv 60 päeva, narkootilise ravimi retsept 14 päeva ja korduvretsept 180 päeva pärast väljakirjutamist, kui retseptil ei ole näidatud lühemat kehtivusaega [65]. Ühele retseptile kirjutatakse ravimit koguses, mis on vajalik ägeda haigestumise korral ühe ravikuuri läbimiseks ning kroonilise või pikaajalise haiguse korral kahe- kuni kolmekuulise ravi jaoks. Kroonilise või pikaajalise haiguse korral võib ravimit välja kirjutada vähem kui kahekuuliseks raviks vajaliku koguse vaid ravi alustamisel või muutmisel.[65] Krooniliste haiguste puhul kus ravimi võtmise järjepidevus on väga oluline, kirjutatakse sageli välja korruga esmane retsept ja kaks korduvretsepti. Retsepti ravimi kahe- või kolmekordseks väljastamiseks (edaspidi *korduvretsept*) võib kirjutada

ainult juhul, kui ravimi väljakirjutaja on vastavat ravimit selle saaja ravis varem edukalt kasutanud [65].

Ravimi väljastamisel kannab väljastaja retseptile järgmised andmed: väljastatud ravimpreparaadi nimetus, toimeaine sisaldus ja kogus pakendis, väljastatud ravimi pakendi hind, väljastatud pakendite arv ja ravimi hind kokku, ravimi saaja poolt makstud hinnaosa, soodustusega ravimi väljastamisel soodustuse summa, ravimi väljastamise kuupäev ja väljastaja allkiri [65].

3. Kasutatud andmed ja metoodika

3.1 Andmestiku kirjeldus

Käesolevas uurimistöös kasutati Retseptikeskuse 2012- 2019 aasta andmeid. Andmed on moodustatud 10% juhusliku valiku teel Eesti elanikest. Kasutatavad patsientide isikuandmed olid andmestikus pseudonüümitud. Töö on läbi viidud Tartu Ülikooli inimuringute eetikakomitee loal nr 332/M-9.

Andmed olid viidud PostgreSQL andmebaasi, millest tehti SQL- päringuid kasutajaliidese DataGrip 2022.1 kaudu. Andmebaas sisaldas pseudonüümitud patsiendi andmeid (unikaalne patsiendi id, sünniaasta, sugu), retseptide andmeid (unikaalne retsepti number, väljakirjutamise ja väljaostmise kuupäeva, kehtivuse kuupäev, tühistamise põhjus, retsepti liik, raviarvel esitatud diagnoosi, retsepti esitanud arsti eriala, anonümiseeritud arsti koodi, teravishoiuteenuse osutaja registrikoodi) väljakirjutatud ja väljaostetud ravimite info (unikaalne retsepti number, toimeaine, ATC kood, ühikute arv pakis. pakkide arv, mitu pakki osteti, ravimi hulk (osalised andmed), mitmeks päevaks ravimeid on).

Andmestikus oli kokku 9 289 527 väljakirjutatud retsepti, neist vaatlusalusel perioodil oli välja ostmata 1 733 379 retsepti. Andmestik sisaldas retseptide väljaostmist kuni 11.03.2020. Osad retseptid veel kehtisid ja nende väljaostmise/väljaostmata jätmise kohta andmed puuduvad. Tabelis nr 5 on välja toodud retseptide tühistamise põhjused ja osakaalud.

Tabel 5. Väljaostmata retseptide tühistamise põhjused ja osakaalud

Tühistamise põhjused	Arv	Retsepti tühistamise põhjuse seletus	Osakaal
AN98	1487883	Süsteemne annulleerimine: kehtivuse kaotamine	85,84%
*NULL	149266		8,61%
AN06	49272	Ekslik vormistamine	2,84%
AN99	28130	*Süsteemne annulleerimine: patsiendi surm	1,62%
AN04	8970	Ravi dubleeriv retsept	0,52%
AN01	4380	Raviskeemi muudatus: soovimatu koos- või kõrvaltoime	0,25%
AN02	2864	Raviskeemi muudatus: puudub oodatud ravitulemus	0,17%
AN03	2303	Raviskeemi muudatus: täpsustunud diagnoos	0,13%
AN05	311	Ravi/MS kasutamise lõpetamine: tervenemine	0,02%
Kokku	1733379		

*tühistamise põhjus puudub – retsept veel kehtib

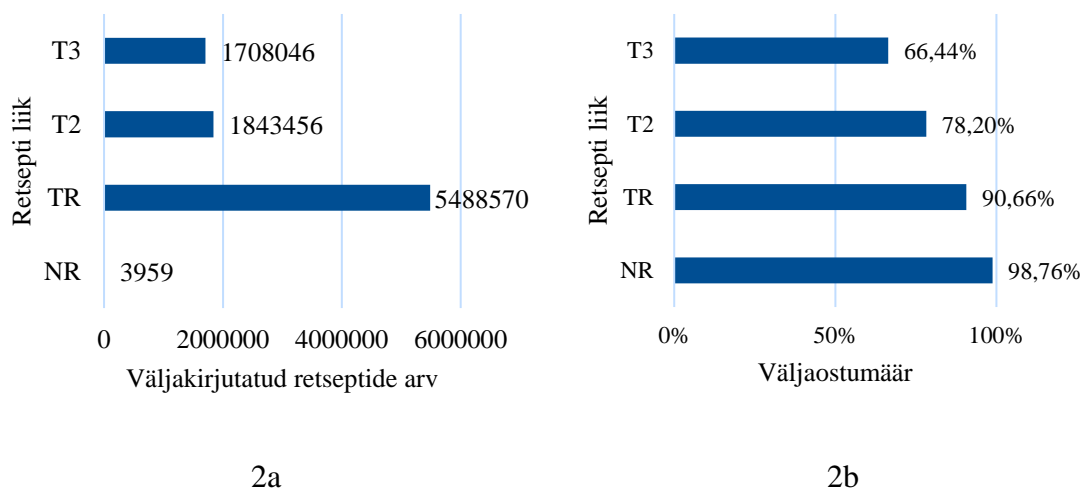
Tabelist nr 5 on näha, et 85,84% retseptidest tühistati nende kehtivuse kaotamise tõttu, mis tähendab, et jäeti patsientide poolt õigel ajal välja ostmata. Käesolevas töös jäetakse edaspidi vaatluse alt välja kõik kuupäevaks 11.03.2020 väljaostmata retseptid, mille tühistamise põhjus pole AN98. Seega, edaspidi:

- Väljakirjutatud retseptid = väljaostetud retseptid + väljaostmata retseptid, mille tühistamise põhjus on AN98;
- Väljaostumäär = Väljaostetud retseptid / Väljakirjutatud retseptid * 100%.

Kõigi andmebaasis kajastuvate retseptide väljaostumäär oli 83,6%. ATC koodide kaupa (3 esimest sümbolit) väljaostumäärad on toodud töö lisas nr VI.

Andmestikus on välja toodud retseptid liikide kaupa: ravimi ühekordseks väljastamiseks (edaspidi TR), korduvretsept (edaspidi T2, T3) ja narkootilise ravimi retsept (edaspidi NR).

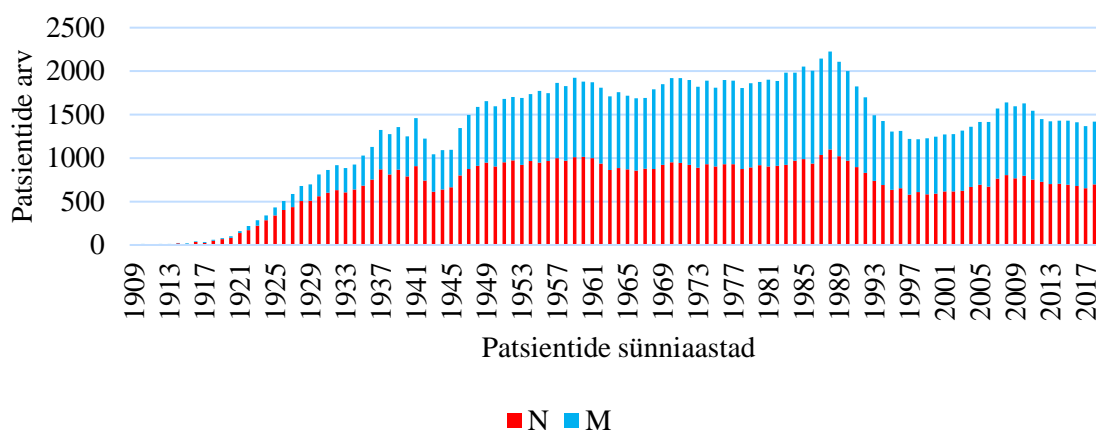
Retseptide jaotumine liikide kaupa on kujutatud joonisel 2a ja väljaostumäärad joonisel 2b.



Joonis 2. Retseptide arv (2a) ja väljaostumäärad (2b) retsepti liikide alusel.

Jooniselt 2 on näha, et kõige rohkem on välja kirjutatud esmaseid retsepte (TR), mille väljaostumäär on 90,66%. Kordusretseptide (T2 ja T3) väljaostumäärad on oluliselt madalamad.

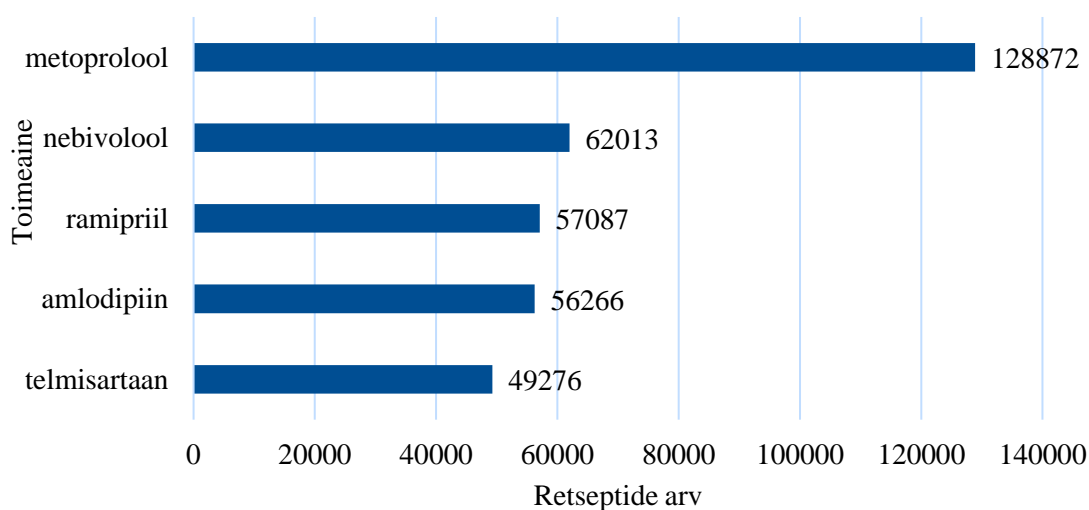
Andmestik sisaldas 147 480 patsiendi andmeid, neist 76 863 naised (52%) ja 68 652 (47%) mehed, 1965 (1%) juhul oli sugu märkimata. Patsientide sooline jaotumine sünniaastate kaupa on toodud joonisel 3.



Joonis 3. Patsientide sooline jaotumine sünniaastate kaupa.

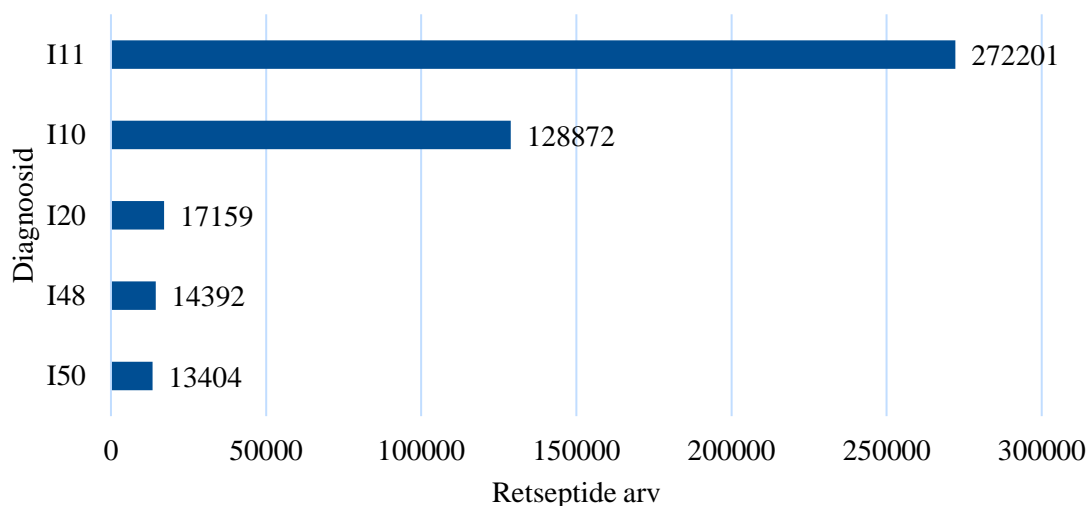
Kasutatud andmestikus oli ravimeid välja kirjutatud kokku 1563 erineva diagnoosiga, millest 288 diagnoosi puhul oli väljaostumäär 100% ja 17 diagnoosi puhul 0%.

Käesolevas töös keskendutakse kõrgvererõhktõve diagnoosiga (edaspidi I10) välja kirjutatud toimeaine metoprolooli retseptidele. I10 diagnoosiga retsepte on välja kirjutatud 276 erineva toimeainega kokku 738 673 korda. Nendest viis enim välja kirjutatud toimeainet on metoprolool, nebivolool, amlodipiin, ramipriil ja telmisartaan. Joonisel 4 on kujutatud nimetatud toimeainetega väljakirjutatud retseptide arvud vaadeldaval perioodil.



Joonis 4. Viie kõige enam I10 diagnoosiga väljakirjutatud toimeainetega retseptide arvud.

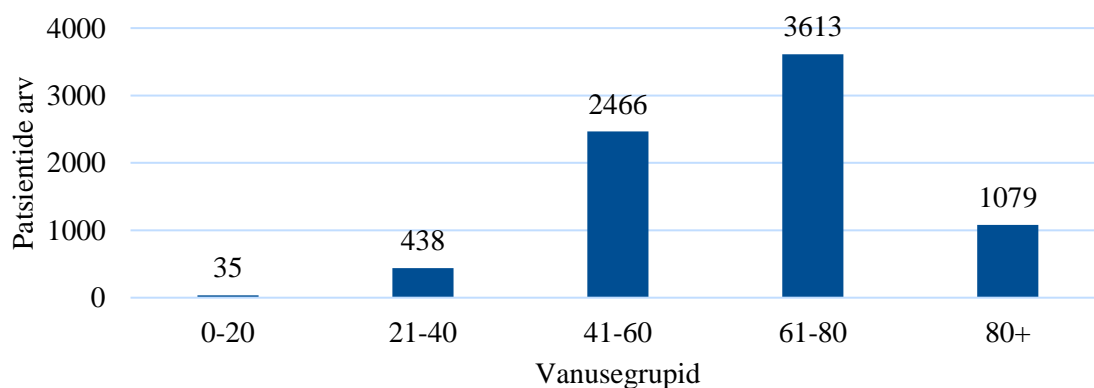
Joonisel 4 on näha, et kõige rohkem kirjutatakse I10 diagnoosiga välja retsepte toimeainele metoprolool (128 872 tk). Metoprolooli on lisaks I10 diagnoosile välja kirjutatud 475 erineva diagnoosiga kokku 477 082 korda. Retseptide arvud viie peamise diagnoosiga (3 esimest sümbolit) on toodud joonisel 5.



Joonis 5. Toimeaine metoprolooli retseptide arv viie peamise diagnoosi lõikes.

Diagnoosiga I10 oli vaadeldaval perioodil metoprolooli välja kirjutatud 7631 patsiendile, neist 66% olid naised ja 34% mehed. Naiste osakaal oli I10 diagnoosiga metoprolooli retsepte saanud patsientide hulgas suurem võrreldes kogu andmebaasiga, kus see oli 52%.

Kuna vaatlusperioodi pikkus oli 8 aastat, siis arvutati igale patsiendile keskmine vanus, tulenevalt patsiendi vanusest erinevate retseptide välja kirjutamise hetkel. Joonisel 6 on välja toodud saadud valimi jaotumine vanuse alusel.



Joonis 6. Patsientide, kellele on kirjutatud välja I10 diagnoosiga metoprolooli retsepte, jaotumine vanuse alusel

Jooniselt on näha, et kõige rohkem on patsiente vanusgrupis 61- 80. Patsientide keskmine vanus on 63,9 aastat, naistel 65,7 ja meestel 60,2. Kõige noorema patsiendi keskmine vanus oli 5 aastat ja kõige vanemal 100 aastat.

3.2 Analüüsi metoodika ja täpsustatud uurimisküsimused

Analüüsi aluseks olevad andmed olid viidud PostgreSQL andmebaasi, millest SQL- päringute tegemiseks kasutati kasutajaliidest DataGrip. Andmeid töödeldi Jupyter Notebookis, kasutades Pythoni andmetöötlemiseks mõeldud moodulit pandas. Muutujatevaheliste seoste väljaselgitamiseks viidi läbi dispersioonanalüüs ja regressioonanalüüs.

Ravijärgimust mõõdeti retseptide alusel ravimite väljaostmise määra põhjal, mida võib vastavalt tabelile 2 liigitada kaudseks objektiivseks meetodiks ja mida on ravijärgimuse uurimiseks teaduskirjanduses laialdaselt kasutatud [2], [7], [30], [31],[36],[11].

Alapunktis 2.3 käsitleti erinevaid tegureid, mis mõjutavad ravijärgimust. Kõige süsteemsem ja laiem käsitlus oli välja toodud WHO raportis [2], mille järgi jagunevad ravijärgimust mõjutavad tegurid viieks: sotsiaalmajanduslikud, meditsiinisüsteemist lähtuvad, haigusseisundiga seotud, ravimeetodiga seotud ja konkreetse patsiendiga seotud tegurid. Selle käsitluse alla on võimalik jaotada ka ülejäänud uuringutes välja toodud tegurid. Sama raamistikku on kasutatud erinevates teadusartiklites[1], [42] ja ka käesolevas töös võetakse WHO raamistik aluseks.

Sotsiaalmajanduslikest teguritest on andmebaasis olemas andmed patsientide vanuse ja soo kohta. Töö teoreetilises osas on viidatud uuringutele, kus on saadud erinevaid tulemusi ravijärgimuse, soo ja vanuse seoste või nende puudumise kohta. Eelnevast lähtudes saab tõstatada järgmised uurimisküsimused:

1.a. Kas vanus mõjutab ravijärgimust ehk kas vanus mõjutab I10 diagnoosiga patsientide metoprolooli ravimite väljaostumäära?

1.b. Kas sugu mõjutab ravijärgimust ehk kas sugu mõjutab I10 diagnoosiga patsientide metoprolooli ravimite väljaostumäära?

Ravimeetodiga seonduvate tegurite all oli WHO käsitluses toodud ühe faktorina välja ravi kestus. Käesolevas töös kasutatud andmebaas võimaldab vaadata retseptide väljaostmist kaheksa aastase perioodi jooksul. Ravi kestuse arvutamiseks lahutati viimase metoprolooli retsepti väljakirjutamise kuupäevast esimese retsepti väljakirjutamise kuupäev ja saadud tule-

mus taandati kuu tasemele (kui oli välja kirjutatud vaid üks retsept või mitu retsepti paari-päevaste vahedega, siis loeti ravi pikkuseks üks kuu). Maksimaalne ravi kestus sai olla u 97 kuud (teadmata on, kui pikalt oli patsient enne seda vaatlusperioodi ravi saanud). See võimaldas tõstatada järgmise uurimisküsimuse:

2.a. Kas pikema ravikestusega patsiendid on parema ravijärgimusega ehk kas patsientidel, kelle ravi on kestnud kauem, on I10 diagnoosiga metoprolooli ravimite väljaostumäär suurem kui neil, kelle ravi kestus on lühem?

Selleks, et välistada võimalus, et mitme aasta jooksul ei kirjutata välja ühtegi retsepti, võeti vaatluse alla väljakirjutatud retseptide arv. Pikaajaliste haiguste korral kirjutatakse ravimit ühe retseptiga välja 2- 3 kuuks [65]. Aastas on sama diagnoosi ja toimeainega võimalik välja kirjutada 4- 6 retsepti ja ravi pikkuse mõõdikuna kasutada väljakirjutatud retseptide arvu. Siit saab tõstatada järgmise uurimisküsimuse;

2b. Kas ravijärgimus sõltub väljakirjutatud retseptide arvust ehk kas patsientidel, kellele on I10 diagnoosiga metoprolooli ravimeid rohkem välja kirjutatud, on I10 diagnoosiga metoprolooli ravimite väljaostumäär suurem kui neil, kellele on konkreetset ravimit välja kirjutatud vähem kordi?

Ravimeetodiga seonduvate tegurite alla kuuluvad ka ravi kõrvaltoimed ja raviskeemi muutmine. Käesolevas töös kasutatud andmestikus kõrvaltoimete kohta andmeid puuduvad. Kasutades olemasolevat infot erinevate toimeainete kohta, mida konkreetse diagnoosiga on patsientidele välja kirjutatud saab tõstatada järgmise uurimisküsimuse:

2.c. Kas ravijärgimus sõltub väljakirjutatud retseptide toimeainest ehk kas kõik patsiendid ostavad kõiki I10 diagnoosiga välja kirjutatud erinevate toimeainetega ravimeid sarnaselt või on ravimite väljaostmises tulenevalt toimeainest erinevused?

Haigusseisundiga seotud tegurid hõlmavad WHO käsitluse järgi muuhulgas kaasuvate haiguste olemasolu ja haigusseisundit. Käesolevas töös kasutatud andmestikus on olemas andmed erinevate patsiendile omistatud diagnooside kohta. Sellest tulenevalt on võimalik püstitada järgmised uurimisküsimused:

3.a. Kas ravijärgimus sõltub retseptile kirjutatud diagnoosist ehk kas kõik patsiendid, kellele on erinevate diagnoosidega metoprolool välja kirjutatud, ostavad seda välja sarnaselt?

Kõrgvererõhktõve korral diagnoos I10 tähendab tüsistumata kõrgvererõhktõbe. Kui kõrget vererõhku kontrolli alla ei saada, siis võib see põhjustada tüsistusena elundite kahjustusi [2].

Kui on tekkinud südamekahjustus, siis RHK-10 kohaselt on tegemist I11 alla kuuluva südamekahjustusega hüpertooniatõvega [13]. Lähtudes sellest saab uurida, kas ravijärgimuses on erinevusi võrreldes I10 diagnoosiga patsiente nende patsientidega kellel on lisaks I10 diagnoosiga retseptidele välja kirjutatud ka I11 diagnoosiga retsepte ehk kelle haigusseisund on muutunud tõsisemaks tüsistuste tekkimise tõttu. Seega sai esitada järgmise küsimuse:

3b. Kas ravijärgimus sõltub haiguse raskusastmest, ehk kas neil patsientidel, kellel on diagnoos metoprolooli retseptidel olnud ainult I10 on erinev ravijärgimus kui neil, kellel on I10 diagnoos mingil hetkel muutunud I11 diagnoosiks?

Kolmandaks saab selle tegurite grupi all välja tuua kõikide erinevate diagnooside arvu, mida ühele patsiendile on omistatud. Kaasatud olid nii põhi- kui kaasuvad diagnoosid. Võib eeldada, et patsientidel, kellele on omistatud rohkem erinevaid diagnoose, on rohkem terviseprobleeme kui neil, kellel on vähem erinevaid diagnoose. Sellest tulenevalt saab küsida:

3.c. Kas ravijärgimus sõltub patsiendi erinevate diagnooside arvust ehk kas need kõrgvererõhktõve I10 diagnoosiga patsiendid, kellel on rohkem erinevaid diagnoose, ostavad metoprolooli välja sarnaselt nendega, kellel on vähem erinevaid diagnoose?

Konkreetses patsiendiga seotud tegurite alla liigitusid WHO käsitluse järgi patsiendi uskumused, hoiakud, motivatsioon, ootused ja teadmised. Retseptide väljaostmise meetod otseselt ei sobi nende tegurite uurimiseks. Nende uurimiseks peaks neid tegureid patsientidelt otse küsima. Küll aga võib eeldada, motivatsiooni ja hoiakuid väljendab kaudselt patsiendi üldine käitumine - patsientidel, kes ostavad välja teisi ravimeid korralikumalt võiksid olla vastav hoiak ja motivatsioon ka metoprolooli välja ostmiseks. Sellest tulenevalt saab esitada järgmise uurimisküsimuse:

4.a. Kas patsiendi üldine ravijärgimus mõjutab ravijärgimust konkreetse ravimi puhul? Kas need I10 patsiendid, kelle retseptide väljaostumäär on kõrgem, ostavad välja ka metoprolooli korrektsemalt?

Samuti võiks inimese hoiakuid ja motivatsiooni näidata ravimite välja ostmise muster- kas ravimeid ostetakse välja üldjuhul pidevalt ja ainult üksikutel kordadel jääb ravim mingil põhjusel välja ostmata või suhtutakse ravimite välja ostmisse hooletult ja neid ostetakse välja juhuslikult. Sellest tulenevalt saab tõstatada järgmise uurimisküsimuse:

4.b. Kuidas mõjutab eelmise esmase retsepti (TR) väljaostmine järgmise esmase retsepti väljaostu?

Tegurite olulisust kontrolliti üldjuhul ühefaktorilise dispersioonanalüüsiga (*one-way ANOVA*) ja mõju hindamiseks viidi läbi regressioonanalüüs. Vanuse (1a), soo (1b), ravi pikkuse (2b), haiguse raskusastme (3b), erinevate diagnooside arvu (3c) ja üldise ravijärgimuse (4a) mõju oli võimalik analüüsida mitmemõõtmelise regressiooniga (ravi pikkuse puhul võeti multikollineaarsuse vältimiseks sisse vaid üks näitaja- retseptide arv). Toimeaine (2c), diagnoosi (3a) ja eelmise retsepti väljaostmise (4b) mõju analüüsiti paarisregressiooniga, kuna nende valimid olid erinevad.

4. Tulemused ja arutelu

4.1 Tulemused

Selles alapunktis tuuakse välja eelnevalt püstitatud uurimusküsimustele vastused.

1.a. Kas vanus mõjutab ravijärgimust ehk kas vanus mõjutab I10 diagnoosiga patsientide metoprolooli ravimite väljaostu määra?

Järgnevas tabelis nr 6 on toodud I10 patsientide jagunemine metoprolooli retseptide väljaostumäära alusel erinevatesse gruppidesse, kus näiteks gruppi A kuuluvad inimesed, kes vaadeldava perioodi jooksul on ostnud välja üle 80% välja kirjutatud metoprolooli retseptidest.

Tabel 6. Patsientide jagunemine ravijärgimuse alusel ja gruppide keskmine vanus

Ravijärgimuse grupp		Jagunemine väljaostumäära alusel		Keskmine vanus	ANOVA p-väärtus			
Tähis	Väljaostumäär	n	%		B	C	D	E
A	81%-100%	4853	63,60%	64,5	0,06	0,00*	0,00*	0,00*
B	61%-80%	1128	14,80%	65,4		0,00*	0,00*	0,00*
C	41%-60%	662	8,70%	62,7			0,41	0,00*
D	21%-40%	554	7,30%	62				0,00*
E	0%-20%	434	5,70%	57,5				
Keskmine	78,36%	7631	100%	63,9				

*erinevus on statistiliselt oluline olulisuse nivool $\alpha=0,05$

Tabelist nr 6 on näha, et I10 diagnoosiga metoprolooli on välja kirjutatud 7631 patsiendile, kelle keskmine vanus on 63,9 aastat ja keskmine ravimi väljaostumäär on 78%. Vaadeldavatest patsientidest 63,6% ostsid endale välja kirjutatud metoprolooli retseptidest välja üle 80% ehk kuuluvad hea ravijärgimusega gruppi.

Dispersioonanalüüsi tulemusena selgus, et A ja B gruppide keskmised vanused ja C ja D gruppide keskmised vanused ei erine üksteisest statistiliselt oluliselt. Grupis B võrreldes grupiga C on keskmine vanus statistiliselt oluliselt erinev. Grupi E keskmine vanus on võrreldes teiste gruppidega statistiliselt oluliselt madalam.

Patsientide jagunemine vanuse alusel gruppidesse ja metoprolooli väljaostumäär erinevates vanusgruppides on toodud tabelis nr 7:

Tabel 7. Patsientide jagunemine vanusegruppidesse ja I10 diagnoosiga metoprolooli retsetide väljaostu määr

Vanusegrupp		Jagunemine vanuse alusel		Keskmine väljaostuprotsent	ANOVA p-väärtus			
Tähis	Vanus	n	%		B	C	D	E
A	80+	1079	14,10%	78,90%	0,02*	0,00*	0,00*	0,00*
B	61-80	3613	47,30%	80,90%		0,00*	0,00*	0,00*
C	41-60	2466	32,30%	75,90%			0,01*	0,00*
D	21-40	438	5,70%	71,60%				0,03*
E	0-20	35	0,50%	58,30%				
Keskmine vanus	63,9	7631		78,36%				

*erinevus on statistiliselt oluline olulisuse nivool $\alpha=0,05$

Tabelist nr 7 on näha, et väljaostumäär kõigis erinevates vanusegruppides on statistiliselt oluliselt erinev. Keskmine väljaostumäär tõuseb vanuse kasvades kuni 80 eluaastani, siis keskmine väljaostumäär veidi langeb.

1.b. Kas sugu mõjutab ravijärgimust ehk kas sugu mõjutab I10 diagnoosiga patsientide metoprolooli ravimite väljaostu määra?

Tabelis 8 on toodud I10 diagnoosiga metoprolooli väljaostumäärad tulenevalt patsiendi soost. Tabelist on näha, et kui keskmine väljaostumäär on 78,4%, siis naistel on see keskmisest veidi kõrgem ja meestel madalam. Dispersioonanalüüsi tulemusena võib öelda, et keskmiste ostumäärade erinevus sugude lõikes on statistiliselt oluline.

Tabel 8. Patsientide jagunemine soo ja I10 diagnoosiga metoprolooli retseptide väljaostumäära põhjal

Sugu	n	Väljaostumäär	ANOVA p-väärtus
Mees	2572	75,5%	0,000*
Naine	5059	79,8%	
Kokku	7631	78,4%	

*erinevus on statistiliselt oluline olulisuse nivool $\alpha=0,05$

2.a. Kas pikema ravikestusega patsiendid on parema ravijärgimusega ehk kas patsientidel, kelle ravi on kestnud kauem, on I10 diagnoosiga metoprolooli ravimite väljaostumäär suurem kui neil, kelle ravi kestus on lühem?

Ravi pikkuse hindamiseks kasutati väljakirjutatud retseptide arvu ja ravi kestust kuudes, arvestades esimese ja viimase I10 diagnoosiga metoprolooli retsepti väljakirjutamise kuu-päeva vahet. Keskmise ravi kestus erinevates ravijärgimuse gruppides on toodud järgnevas tabelis 9.

Tabel 9. Keskmise ravi kestus erinevates ravijärgimuse gruppides

Ravijärgimuse grupp	n	Kestvus	ANOVA p-väärtus				
			B	C	D	E	
A	81%-100%	4853	38,2	0,01*	0,01*	0,00*	0,00*
B	61%-80%	1128	41,3		0,00*	0,00*	0,00*
C	41%-60%	662	34,2			0,00*	0,00*
D	21%-40%	554	14,1				0,00*
E	0%-20%	434	5,8				
Kokku/Kesk miselt		7631	34,7				

*erinevus on statistiliselt oluline olulisuse nivool $\alpha=0,05$

Tabelist 9 on näha, et keskmine ravi pikkus kogu valimis on 34,7 kuud ja see erineb statistiliselt oluliselt erinevates ravijärgimuse gruppides. Madalama ravijärgimusega gruppides on keskmine ravipikkus lühem kui kõrgema ravijärgimusega gruppides. Hea ravijärgimusega ehk ravijärgijate grupis A on keskmine ravi pikkus lühem võrreldes grupiga B.

2.b. Kas ravijärgimus sõltub väljakirjutatud retseptide arvust ehk kas patsientidel, kellele on I10 diagnoosiga metoprolooli ravimeid rohkem välja kirjutatud, on I10 diagnoosiga metoprolooli ravimite väljaostumäär suurem kui neil, kellele on konkreetset ravimit välja kirjutatud vähem kordi?

Keskmine I10 diagnoosiga metoprolooli retseptide arv erinevates ravijärgimuse gruppides on toodud tabelis 10. Tabelist on näha sarnane tulemus võrreldes ravi pikkusega kuudes – parema ravijärgimusega gruppides on keskmiselt rohkem retsepte patsiendi kohta. Gruppide vahelised erinevused on statistiliselt olulised, välja arvatud grupi A ja B puhul.

Tabel 10. I10 diagnoosiga metoprolooli retseptide keskmine arv erinevates ravijärgimuse gruppides

Ravijärgimuse grupp		n	Retsepte	ANOVA p-väärtus			
				B	C	D	E
A	81%-100%	4853	19,4	0,24	0,00*	0,00*	0,00*
B	61%-80%	1128	18,7		0,00*	0,00*	0,00*
C	41%-60%	662	13,3			0,00*	0,00*
D	21%-40%	554	6,3				0,00*
E	0%-20%	434	2,9				
Kokku/Kesk- miselt		7631	16,9				

*erinevus on statistiliselt oluline olulisuse nivool $\alpha=0,05$

2.c. Kas ravijärgimus sõltub väljakirjutatud retseptide toimeainest ehk kas kõik patsiendid ostavad kõiki I10 diagnoosiga välja kirjutatud erinevate toimeainetega ravimeid sarnaselt või on ravimite väljaostmises tulenevalt toimeainest erinevused?

I10 diagnoosiga patsientidele on kokku välja kirjutatud 276 erineva toimeainega retsepti. Tabelis 11 on toodud viie kõige rohkem välja kirjutatud toimeainega retseptide arv I10 diagnoosiga vaadeldava perioodi jooksul.

Tabel 11. I10 diagnoosiga väljakirjutatud 5 peamist toimeainet ja nende retseptide väljaostumäär.

Toimeaine	Retsepte kokku	Väljaostu protsent	ANOVA p-väärtus			
			Nebivolool	Amlodipiin	Ramipriil	Telmisartaan
Metoprolool	128872	78,36%	0,00*	0,53	0,00*	0,00*
Nebivolool	62013	73,16%		0,00*	0,00*	0,00*
Amlodipiin	56266	77,99%			0,05	0,00*
Ramipriil	57087	76,77%				0,00*
Telmisartaan	49276	80,28%				

*erinevus on statistiliselt oluline olulisuse nivool $\alpha=0,05$

Tabelist 11 on näha, et eri toimeainetega ravimite väljaostmises on statistiliselt olulised erinevused. Vaid amlodipiini väljaostumäär ei erine oluliselt metoprolooli ja ramipriili väljaostumääradest.

Toimeaine mõju I10 diagnoosiga retseptide väljaostmise kontrollimiseks kasutati regressioonanalüüsi. Valimisse võeti kõik patsiendid, kellele on vähemalt ühte tabelis 11 toodud toimeainet I10 diagnoosiga välja kirjutatud ($n= 25\ 330$). Regressioonanalüüsi tarbeks loodi 4 *dummy*'t:

D_1 – on 1, kui toimeaine on amlodipiin

D_2 – on 1, kui toimeaine on telmisartaan

D_3 – on 1, kui toimeaine on ramipriil

D_4 – on 1, kui toimeaine on nebivolool

Tulemused on toodud järgmises tabelis 12.

Tabel 12. Toimeaine mõju I10 diagnoosiga retseptide väljaostule

	coef	std err	t	P> t
const	0.7836	0.003	237.814	0.000*
D1	-0.0037	0.006	-0.667	0.505
D2	0.0192	0.006	3.295	0.001*
D3	-0.0159	0.005	-2.974	0.003*
D4	-0.0520	0.005	-10.125	0.000*

*teguri mõju on statistiliselt oluline olulisuse nivool $\alpha=0,05$

Mudel on statistiliselt oluline ($F=40,7$), kuid kirjeldab vähe $R^2 = 0,006$. Kuigi erinevused on väga väikesed, siis telmisartaan statistiliselt oluliselt suurendab ja nebivolool statistiliselt oluliselt vähendab väljaostu tõenäosust võrreldes metoprolooliga. Seega võib järeldada, et sama diagnoosi puhul välja kirjutatud ravimite ravijärgimus sõltub osaliselt väljakirjutatud ravimi toimeainest.

3.a. Kas ravijärgimus sõltub retseptile kirjutatud diagnoosist ehk kas kõik patsiendid, kellele on erinevate diagnoosidega metoprolool välja kirjutatud, ostavad seda välja sarnaselt?

Metoprolooli on välja kirjutatud 475 erineva diagnoosiga. Viis peamist diagnoosi, nendega välja kirjutatud metoprolooli retseptide arv ja väljaostumäärad on toodud tabelis.

Tabel 13. Metoprolooli toimeaine väljakirjutamisel märgitud 5 peamist diagnoosi ja nende retseptide väljaostumäär.

Diagnoos	Retsepte kokku	Väljaostumäär	ANOVA p-väärtus			
			I11	I48	I20	I50
I10	128872	78,36%	0,04*	0,00*	0,49	0,29
I11	272201	79,16%		0,00*	0,08	0,00*
I48	14392	81,13%			0,00*	0,06
I20	17159	77,78%				0,21
I50	13404	79,20%				

*erinevus on statistiliselt oluline olulisuse nivool $\alpha=0,05$

Tabelist on näha, et erinevused väljaostumääras on väga väikesed. Dispersioonanalüüsi alusel saab öelda et statistiliselt oluliselt erinevad metoprolooli retseptide väljaostumäärad I10

diagnoosi ja I11 ning I48 diagnooside puhul, samuti I11 diagnoosi ja I48 ja I50 puhul ning ka diagnooside I48 ja I20 puhul.

Et hinnata diagnoosi mõju metoprolooli retseptide väljaostmisele, kasutati regressioonanalüüsi. Valimisse võeti kõik patsiendid kellele on metoprolooli väljakirjutatud vähemalt ühe tabelis toodud diagnoosiga (n = 26052). Regressiooni jaoks loodi 4 dummy't:

D₁ – on 1, kui diagnoos on I11

D₂ – on 1, kui diagnoos on I48

D₃ – on 1, kui diagnoos on I20

D₄ – on 1, kui diagnoos on I50

Tulemused on toodud järgmises tabelis 14.

Tabel 14. Diagnoosi mõju metoprolooli toimeainega retseptide väljaostule

	coef	std err	t	P> t
const	0.7836	0.003	248.499	0.000
D1	0.0080	0.004	2.022	0.043*
D2	0.0277	0.007	3.966	0.000*
D3	-0.0058	0.008	-0.700	0.484
D4	0.0084	0.008	1.088	0.277

*teguri mõju on statistiliselt oluline olulisuse nivool $\alpha=0,05$

Mudel on statistiliselt oluline, kuid kirjeldustase on madal ($F = 4,7$, $R^2 = 0,001$). Mudelist on näha, et I10 diagnoosiga on metoprolooli väljaostu tõenäosus u 78%, tõenäosus on statistiliselt suurem diagnooside I11 ja I48 korral. Diagnooside I20 ja I50 puhul statistiliselt oluline erinevus puudub. Koefitsiente vaadates, on diagnooside mõjud väga väikesed. Eelnevast võib järeldada, et metoprolooli ravijärgimus sõltub osaliselt diagnoosist, mille puhul ravim välja kirjutatakse.

3b. Kas ravijärgimus sõltub haiguse raskusastmest, ehk, kas neil patsientidel, kellel on diagnoos metoprolooli retseptidel olnud kogu aeg ainult I10 on erinev ravijärgimus kui neil, kellel on I10 diagnoos mingil hetkel muutunud I11 diagnoosiks.

I10 diagnoosiga metoprolooli retsepte on kasutatud andmestikus kokku välja kirjutatud 7631 patsiendile. Neist 29,6% ehk 2262 patsiendil muutus mingil hetkel diagnoos I11-ks. Tabelis 15 toodud dispersioonanalüüsist on näha, et kahe grupi – nende, kellele on kirjutatud kogu perioodi jooksul metoprolooli retsepte ainult diagnoosiga I10 ja nende, kellele on kirjutatud ka I11diagnoosiga retsepte ravijärgimus on statistiliselt oluliselt erinev. Ravijärgimus on parem selles grupis, kus patsiendid on saanud mõlema diagnoosiga retsepte.

Tabel 15. Metoprolooli retseptide väljaostumäärad ainult I10 ning I10 ja I11 diagnoosiga patsientidel

Grupid	n	Keskmine väljaostumäär	ANOVA p-väärtus
I10	5369	0,775886	0,00*
I10 + I11	2262	0,792681	
Kokku	7631		

*erinevus on statistiliselt oluline olulisuse nivool $\alpha=0,05$

3.c. Kas ravijärgimus sõltub patsiendi erinevate diagnooside arvust ehk kas need kõrgvererõhktõve I10 diagnoosiga patsiendid, kellel on rohkem erinevaid diagnoose, ostavad metoprolooli välja sarnaselt nendega, kellel on vähem erinevaid diagnoose?

Diagnoosiga I10 metoprolooli oli vaadeldaval perioodil välja kirjutatud 7631patsiendile. Kõige rohkem unikaalseid diagnoose oli ühel patsiendil 93 ja kõige vähem 0. Diagnooside keskmine arv oli 16,89 ja mediaan 15. Tabelis 16 on toodud patsientide keskmine erinevate diagnooside arv ravijärgimusgruppide lõikes.

Tabel 16. Erinevate diagnooside arv erinevates ravijärgimusgruppides

Ravijärgimusgrupp	Jagunemine väljaostu alusel	Diagnooside arv	ANOVA				
			B	C	D	E	
A	81%-100%	4853	16,76	0,02*	0,04*	0,69	0,05
B	61%-80%	1128	17,62		0,83	0,07	0,00*
C	41%-60%	662	17,73			0,08	0,01*
D	21%-40%	554	16,56				0,22
E	0%-20%	434	15,64				
Kokku		7631	16,89				

*erinevus on statistiliselt oluline olulisuse nivool $\alpha=0,05$

Tabelis 16 toodud keskmised diagnooside arvud erinevates ravijärgimuse gruppides ei olnud üldjuhul statistiliselt oluliselt erinevad. Gruppides A ja E on diagnooside arv statistiliselt oluliselt väiksem kui gruppides B ja C.

4.a. Kas patsiendi üldine ravijärgimus mõjutab ravijärgimust konkreetse ravimi puhul? Kas need I10 patsiendid, kes järgivad ravi teiste ravimite puhul korrektsemalt, ostavad välja ka metoprolooli korrektsemalt?

Kasutatavas andmestikus oli vaadeldaval perioodil diagnoosiga I10 metoprolooli välja kirjutatud 7631 patsiendile. Neist 7579 patsiendile oli lisaks kirjutatud välja ka teiste diagnoosidega ravimiretsepte. Kõrvutades nende üldist ravimite väljaostu käitumist metoprolooli väljaostuga, saadi tabelis 17 toodud tulemused.

Tabel 17. Teiste ravimite väljaostumäärad erinevates ravijärgimusgruppides

	Ravijärgimusgrupp	Jagunemine ostu alusel	Teiste ravimite väljaostumäär	ANOVA			
				B	C	D	E
A	81%-100%	4853	85,15%	0,00*	0,00*	0,00*	0,00*
B	61%-80%	1128	80,06%		0,00*	0,00*	0,00*
C	41%-60%	662	77,15%			0,06	0,00*
D	21%-40%	554	75,52%				0,03*
E	0%-20%	434	72,91%				
Kokku		7631	78,16%				

*erinevus on statistiliselt oluline olulisuse nivool $\alpha=0,05$

Tabelist 17 tuleneb, et teiste ravimite väljaostumäär on erinevates ravijärgimusgruppides statistiliselt oluliselt erinev, välja arvatud gruppide C ja D vaheline erinevus. Parema ravijärgmusega gruppides on teiste ravimite väljaostumäär suurem.

4.b. Kuidas mõjutab eelmise esmase retsepti väljaostmine järgneva esmase retsepti (TR) väljaostu?

TR retseptide põhjal selgitati, kuidas mõjutab konkreetse TRi väljaostmist eelmise esmase retsepti väljaostmine. Arvesse võeti kõik I10 diagnoosiga välja kirjutatud esmased retseptid ($n=42111$). Regressioonvõrrandi sõltuvaks muutujaks on binaarne muutuja TR, mille väärtus on 1 kui see osteti välja ja 0 kui ei ostetud. Sõltumatuks muutjaks on samuti binaarne muutuja $TR_{(t-1)}$, mis tähistab eelmist TR retsepti, väärtustega 1 ja 0, kus 1 tähendab, et osteti välja ja 0 tähendab, et ei ostetud välja. LPM (*Linear Probability Model*) tulemused kajastuvad järgmises tabelis:

Tabel 18. Eelneva I10 metoprolooli esmase retsepti väljaostmise mõju järgmise esmase retsepti väljaostule

	coef	std err	t	P> t
const	0.7865	0.005	156.192	0.000*
TR_(t-1)	0.1678	0.005	32.553	0.000*

*teguri mõju on statistiliselt oluline olulisuse nivool $\alpha=0,05$

F= 1060; $R^2 = 0,025$

Tulemusest on näha, et eelmise TR retsepti väljaostmine mõjutab konkreetse TR retsepti väljaostutõenäosust 16,8 protsendipunkti. Siit võib järeldada, et ravijärgimus konkreetse retsepti osas ei ole päris juhuslik, vaid sõltub inimese varasemast käitumisest.

Vanuse, soo, ravi pikkuse (retseptide arvu põhjal), haiguse raskusastme, patsiendile omistatud diagnooside arvu ja üldise ravijärgimuse mõju I10 diagnoosiga metoprolooli retseptide väljaostumääradele uuriti mitmemõõtmelise lineaarse regressiooniga (*multiple linear regression model*). Kui dispersioonanalüüsi ajal võeti arvesse kõik 7631 patsiendid, kellele on I10 diagnoosiga metoprolooli retsepte välja kirjutatud, siis regressioonanalüüsi jaoks eemaldati valimist need, kellele ei ole vaadeldava ajaperioodi jooksul teisi ravimeid välja kirjutatud, mistõttu valimisse jäi 7579 patsienti. Regressioonimudelisse lisatud tegurite kirjeldused toodud tabelis 19.

Tabel 19. Regressioonimudelisse lisatud tegurid

	Ostumäär	Vanus	Sugu	Retsepte	Diagnoosid	Muu ost	I11
Count	7579	7579	7579	7579	7579	7579	7579
Mean	0,78	63,61		16,91	17,00	0,82	
Std	0,28	14,70		17,77	11,41	0,14	
Min	0,00	5,00	0	1,00	0,00	0,00	0
25%	0,67	54,00		3,00	9,00	0,75	
50%	0,91	64,00		9,00	15,00	0,85	
75%	1,00	75,00		29,00	23,00	0,92	
Max	1,00	100,00	1	117,00	93,00	1,00	1

Tabelis toodud tegurid tähistavad iga patsiendi, kellele on välja kirjutatud I10 diagnoosiga metoprolooli retsept, puhul:

- „Ostumäär“ – retseptide väljaostumäär;
- „Vanus“ – patsientide keskmine vanus vaadeldaval perioodil aastates;
- „Sugu“ – dihhotoomne tunnus, kus 0 tähistab meest ja 1 naist;
- „Retsepte“ – I10 diagnoosiga väljakirjutatud metoprolooli retseptide arv, mida kasutatakse ravi pikkuse mõõdikuna;
- „Muu ost“ – vaadeldaval perioodil väljakirjutatud kõigi muude retseptide väljaostumäär;
- „Diagnoosid“ – vaadeldava perioodi jooksul välja kirjutatud muude erinevate diagnooside arv;

- „I11“– dihhotoomne tunnus, kus 0 tähistab patsienti, kellele on metoprolooli välja kirjutatud ainult I10 diagnoosiga ja 1 patsienti, kellele on lisaks I10 diagnoosile kirjutatud retseptidele ka I11 diagnoos.

Regressioonanalüüsi tulemused on toodud tabelis 20.

Tabel 20. Mitmemuutujaga lineaarse regressiooni tulemused

	coef	std err	t	P> t
const	0.2426	0.022	11.033	0.000*
Vanus	0.0004	0.000	2.083	0.037*
Sugu	0.0215	0.007	3.289	0.001*
Retsepte	0.0029	0.000	16.320	0.000*
Muu ost	0.5364	0.022	24.541	0.000*
Diagnoosid	-0.0002	0.000	-0.743	0.458
I11	0.0378	0.007	5.454	0.000*
Model:	OLS	Method:	Least Squares	
R-squared:	0.127	F-statistic:	183.3	
Adj. R-squared:	0.126	Prob (F-statistic):	1.20e-218*	

* statistiliselt oluline olulisuse nivool $\alpha=0,05$

Tabelist 20 on näha, et mudel tervikuna on statistiliselt oluline ($F=183$), Prob (F-statistic 1.20e-218). Mudel kirjeldab 12,7% väljaostumäära muutustest. Tulemustest on näha, et kõige suurem mõju patsientide I10 diagnoosiga välja kirjutatud metoprolooli väljaostmise määrale on patsientide üldisel ravijärgimisel, andes 53 protsendipunkti, kui patsient ostab 100% teised ravimid välja. Ravijärgimust mõjutab ka haigusseisund – patsientidel, kellele on ka I11 diagnoosiga retsepte kirjutatud, on ravijärgimus 3,8 protsendipunkti parem võrreldes nendega, kellele on diagnoosina retseptile märgitud vaid I10. Vanus ja ravipikkus mõjutavad ravijärgimust positiivselt. Ka sugu omab mõju ravijärgimusele – naiste ravijärgimus on veidi parem meeste omast. Ainsana ei oma statistiliselt olulist mõju patsiendi ravijärgimusele teiste diagnooside arv.

4.2 Arutelu ja järeldused

Käesolevas töös uuriti I10 diagnoosiga kõrgvererõhktõve patsientide ravijärgimust mõjutavaid tegureid, kellele on välja kirjutatud retsepte toimeainele metoprolool. Ravijärgimuse probleem on teaduskirjanduse andmetel kõige teravam just krooniliste haiguste puhul, sealhulgas ka hüpertensioon, kus ravimeid on vaja võtta pikaajaliselt. RHK-10 kohaselt on I10

tüsistumata kõrgvererõhktõbi, mistõttu selle diagnoosiga patsientide ravijärgimuse uurimine annab informatsiooni ravijärgimuse kohta enne organsüsteemide haiguste tekkimist ning ravijärgimust mõjutavate tegurite tundmine, võimaldab sekkuda varajases faasis. Toimeaine metoprolol valiti, kuna see on 2020 aastal Eestis 20 enamkasutatava toimeaine hulgas kuuendal kohal ja metoprolooli kasutamine on 2016- 2020 aastate jooksul kasvanud [10]. Samuti selgus andmestiku esmasel analüüsil, et metoprolol oli kõige enam välja kirjutatud toimeaine kõrgvererõhktõve I10 diagnoosi korral.

Ravijärgimuse hindamiseks kasutatakse erinevaid meetodeid, kuid neil kõigil on omad puudused ja üht standardset meetodit pole leitud. Subjektiivsed meetodid (näiteks patsiendi küsitlemine) on lihtsasti manipuleeritavad ja ebatäpsed, objektiivsed meetodid tihti aga praktikas mittekasutatavad, kuna on liiga ressursimahukad (näiteks ravimi metaboliitide ja markerite määramist kehavedelikes, mis nõuab korduvate analüüside võtmist ning elektroonsed ravimilugejad, mis on kulukad ja mille kättesaadavus on piiratud). Käesolevas töös kasutati Retseptikeskuse 2012- 2019 aasta andmeid. Kasutatav andmestik on ainulaadne, sisaldades terviklikke andmeid 8 aastase perioodi kohta ja hõlmates 10% juhuvalimit Eesti rahvast. Töö autorile teadaolevalt ei ole nii pika perioodi ja representatiivse valimi peal varem ravijärgimuse uuringuid tehtud.

Ravijärgimuse hindamise meetodina kasutati retseptide väljaostumäära. Tegemist on objektiivse kaudse ravijärgimuse mõõtmise meetodiga, mis on populatsiooniuuringutes laialdaselt kasutatav ja teaduskirjanduses aktsepteeritud [2],[7],[30],[35],[11]. Selle meetodi puhul eeldatakse, et retseptide väljaostmise mustrid vastavad patsientide ravimite võtmise käitumisele. Lisaks eeldatakse, et ravimit võetakse nii nagu ette nähtud, mistõttu ei saa selle meetodiga tuvastada osalist ravist kinnipidamist, kui patsiendid võtavad ainult osa ettenähtud ravimist [21].

Hea ja halva ravijärgimuse piiriks on erinevate uuringutes kokkuleppeliselt võetud 80% [2], [18], [17], [4], [25], [6]. Patsiente, kes ostavad välja üle 80% neile kirjutatud ravimitest, peetakse ravijärgijateks. Caetano jt [27] käsitluse järgi võib seda liigitada miinimumväljaostude mudeli alla.

WHO on välja toonud, et ravijärgimus globaalselt jääb vahemikku 50- 70% ja krooniliste haigustega sh kõrgvererõhktõve diagnoosiga patsientidest ainult 50% võtavad vähemalt 80% ettenähtud ravimist [2] [60]. Töö tulemustest selgus, et patsientide hulgas, kellele on Eestis I10 diagnoosiga metoprolooli retsepte välja kirjutatud (n= 7631), on hea ravijärgimu-

sega patsientide ehk ravijärgijate osakaal 63,6%, mis tähendab, et selle valimi kõrgvererõhktõvega patsientide ravijärgimus on parem kui teaduskirjanduses keskmisena välja toodud 50%. Kõrgvererõhktõve diagnoosiga patsientide metoprolooli retseptide keskmine väljaostumäär oli 78%, mis on veidi madalam kõikide toimeainete keskmisest väljaostumäärast 83,6% (vt Lisa VII). Väljaostumäära mõjutavate tegurite analüüsimisel võeti aluseks WHO poolt välja pakutud raamistik, mis on piisavalt üldistav, et võimaldab süstematiseerida ja analüüsida erinevaid ravijärgimust mõjutavaid tegureid. Käesolevas töös kasutatav andmestik ei võimalda analüüsida kõikide WHO poolt väljatoodud tegurite mõju ravijärgimusele (näiteks, meditsiinisisüsteemist lähtuvaid tegureid). Kombineerides WHO raamistikku ja andmestiku võimalusi, töötati välja uurimisküsimused, millele leiti vastused dispersioonanalüüsi ja regressioonanalüüsi alusel.

Esmalt analüüsiti demograafiliste tunnuste, nagu vanuse ja soo mõju ravijärgimusele. Vanuse ja ravijärgimuse positiivset seost on välja toodud mitmetes uuringutes [35], [42], ent on soovitatud vanuse ja ravijärgimuse seoste uurimisel läheneda erinevate vanusegruppide kaupa, [2] kuna ravijärgimus on madalam noorte hulgas, suureneb keskealiste hulgas ja madal ravijärgimus on väga vanade vanuserühmades [1] [6]. Käesolevas töös saadud tulemused kinnitavad neid uurimistulemusi, kus leiti, et vanus mõjutab ravijärgimust positiivselt (uurimisküsimus 1.a) ning erinevates vanuserühmades on ravijärgimus statistiliselt oluliselt erinev (Tabel nr 7). Samas on tabelist 7 näha, kuidas see seos muutub kõrges vanuses – üle 80 aastate patsientide ravijärgimus on madalam kui 61- 80 aastaste patsientide ravijärgimus (retseptide väljaostumäär on statistiliselt oluliselt madalam). See võib olla ka üks põhjus, miks vanus ei ole mõneski varasemas uuringus osutunud oluliseks teguriks, suurendamaks tõenäosust kuuluda ravijärgijate gruppi [67]. Käesoleva töö tabelist 6 on näha, kuidas hea ravijärgimusega (üle 80%) grupi ning 61%-80% ravijärgimusega grupi keskmised vanused ei erine üksteisest statistiliselt oluliselt.

Sooliste erinevuste mõju ravijärgimusele on erinevates uuringutes saanud väga vasturääkivaid tulemusi. On leitud, et soolised erinevused ei mõjuta ravijärgimust [33], meeste ravijärgimus on parem kui naistel [7] ja ka vastupidi [6] [43]. Käesoleva töö tulemustest (uurimisküsimus 1.b) selgus sarnaselt Consolazio jt [6] ja Paraidathathu jt [39] saadud tulemusega, et sugu mõjutab ravijärgimust statistiliselt oluliselt. Naistel on retseptide väljaostumäär 4,3 protsendipunkti võrra kõrgem kui meestel, ulatudes keskmiselt kuni 79,8% (Tabel 8).

WHO käsitluse järgi on ravijärgimuse sotsiaalmajanduslike tegurite all välja toodud veel ka etnilisse vähemusse kuulumine, sotsiaalmajanduslik staatus, haridustase ja kaugus raviastutusest, mida olemasolevate andmestiku põhjal uurida ei saanud, ehkki erinevates uuringutes on leitud statistiliselt olulisi seoseid ravijärgimuse ja patsiendi haridustaseme [35],[49] ning etnilisse vähemusse kuulumise vahel [1], [41], [44].

Järgnevalt uuriti ravimeetoditega seotud tegurite mõju ravijärgimusele. WHO raamistikus on selle all välja toodud ravi kestus, raviskeemi muutmine, kõrvaltoimed ja varasema ravi õnnestumine või ebaõnnestumine. Ravi kestust arvutati kahel viisil. Ühe võimalusena lahutati viimase metoprolooli retsepti väljakirjutamise kuupäevast esimese retsepti väljakirjutamise kuupäev ja saadud tulemus taandati kuu tasemele. Maksimaalne ravi kestus sai olla umbes 97 kuud. Eeltoodud meetod ravi pikkuse hindamiseks on sarnane Caetano jt [38] aastapõhise mudeliga, mille puhul ravijärgimust mõõdeti selle põhjal, kas võrreldes esimese retseptiga aasta hiljem välja kirjutatud retsept osteti patsiendi poolt välja või mitte ja ei vaadata, kas vahepealsel perioodil on retsepte välja kirjutatud ja välja ostetud. Tegelikuses ei pruugi retseptide väljaostmine selline olla, eriti käesolevas töös kasutatud andmestiku puhul, kus vaatlusperiood oli kaheksa aastat. Seetõttu hinnati ravi kestust ka patsiendile vaatlusperioodi jooksul välja kirjutatud retseptide arvuga. Tulemustest selgus (tabelid 9 ja 10) et keskmine ravi kestus nii kuudes kui väljendatuna retseptide arvuna, on erinevates ravijärgimuse gruppides statistiliselt oluliselt erinev, olles pikem parema ravijärgimusega gruppides (uurimisküsimused 2.a ja 2.b). Regressioonanalüüsi tulemuse põhjal oli seos statistiliselt oluline ja positiivne: retseptide arvu suurenedes ravijärgimuse paraneb ja ravijärgimuse parandamiseks tuleks suuremat tähelepanu pöörata ravikuuri alguses olevatele patsientidele. See tulemus ei kinnita Kang jt [39] ja Mathes jt [40] poolt saadud tulemust, kus ravimite tarvitamise kestuse ja ravijärgimuse vahel statistiliselt olulist seost hüpertooniapatsientide puhul ei leitud. Samas Kang jt [39] uuringus vaadati patsientide kuulumise tõenäosust hea ravijärgimusega gruppi. Seda saab seletada dispersioonanalüüsi tulemustega tabelites 9 ja 10, kus on näha, et kuudes arvestatud ravi kestus oli hea ravijärgimusega grupis (A) hoopis madalam kui sellest järgmises grupis (B), retseptide arv oli küll suurem, kuid mitte statistiliselt oluliselt erinev võrreldes ravijärgimuse B grupiga. Seega võib järelda, et ravi pikkus küll mõjutab ravijärgimust positiivselt, kuid ei seleta patsientide kuulumist hea ravijärgimusega gruppi.

Ravimeetodite all käsitletakse ka kõrvaltoimeid ja raviskeemide muutmist. Käesolevas töös kasutatud andmestikus ei olnud andmeid kõrvaltoimete või arstide otsuste kohta erinevate

raviskeemide osas. Kuna kõrgvererõhktõve patsientidele on metoprolooli kõrval välja kirjutatud sama diagnoosiga ka muid toimeaineid, siis oli võimalik uurida, kuivõrd mõjutab väljakirjutatud toimeaine ravijärgimust. Dispersioonanalüüsi tulemustest selgus (tabel 11), et retseptide väljaostmine on erinevate toimeainete puhul statistiliselt oluliselt erinev. Vaatluse all olevatest toimeainetest vaid amlodipiini puhul võrreldes metoprolooli või ramipriiliga statistiliselt olulist erinevust väljaostumääras ei olnud.

Ka regressioonanalüüs kinnitas dispersioonanalüüsi tulemusi. Kuigi mudeli kirjeldusjõud on väike, võib siiski öelda, et ravijärgimus sõltub väljakirjutatud retseptide toimeainest. Käesoleva töö põhjal ei ole võimalik jõuda selle tulemuse põhjusteni. Erinevates teoreetilises osas käsitletud uuringutes on välja toodud rida põhjuseid alustades ravimite kõrvaltoimetest, lõpetades ravimi manustamise lihtsuseni, mis võivad mõjutada ravijärgimust. Kindlasti on see üks valdkond, mida on kõrgvererõhktõve patsientide ravijärgimuse suurendamiseks vaja edasi uurida.

Järgnevalt uuriti kõrgvererõhktõve patsiendi haigusseisundiga seotud tegureid. Kasutatud andmestikus on selle kohta võimalik informatsiooni saada patsiendile välja kirjutatud erinevate diagnooside põhjal. Eeldades, et erinevad diagnoosid toovad kaasa erinevaid haigusseisundeid uuriti, kas erinevate diagnooside puhul on sama ravimi väljaostumäär samadel patsientidel erinev (uurimisküsimus 3.a). Analüüsi kaasati 5 kõige sagedasemat diagnoosi, millega metoprolooli välja kirjutati. Dispersioonanalüüsi tulemustest selgus (tabel 13), et diagnoosidega I20 ja I50 metoprolooli retseptide väljaostumäär ei erine oluliselt diagnoosiga I10 välja kirjutatud metoprolooli ravimite väljaostumäärast. Samas diagnooside I11 ja I48 puhul on metoprolooli retseptide väljaostumäär statistiliselt oluliselt kõrgem võrreldes I10 diagnoosiga. I50 puhul on tabelist 13 näha, et väljaostumäär on võrreldav I11 väljaostumääraga, samas, valimis on I50 diagnoosiga retsepte oluliselt vähem, millest tulenevalt võib olla, et kui I11 puhul tuli erinevus statistiliselt oluline, siis I50 puhul mitte. Ka regressioonanalüüs kinnitas dispersioonanalüüsi tulemusi, et ravijärgimus teatud juhtudel sõltub diagnoosist.

Teoreetilises osas selgus, et I10 on tüsistumata kõrgvererõhktõbi, kus haigus ei ole veel kaasa toonud organite kahjustumist. Kui juba esineb südamekahjustus, muutub diagnoos I11-ks. Seetõttu oli võimalus uurida, kuidas erineb nende patsientide ravijärgimust, kelle metoprolooli retseptile on kogu vaatlusperioodi jooksul diagnoosiks märgitud ainult I10

nendest patsientidest, kellele on mingil hetkel retseptile märgitud ka diagnoos I11 (uurimisküsimus 3.b). Nii dispersioon- kui ka regressioonanalüüs kinnitasid, et neil, kes on saanud ka I11 diagnoosiga metoprolooli retsepte, on ravijärgimus statistiliselt oluliselt parem.

Patsiendi haigusseisundit hinnati andmestikus olevate erinevate diagnooside arvuga. (uurimisküsimus 3.c) Võib eeldada, et patsientidel, kellele on rohkem erinevate diagnoosidega ravimeid välja kirjutatud, on terviseprobleeme enam ja seetõttu võiks ravijärgimus nende puhul parem olla. Teaduskirjanduses on aga välja toodud, et patsiendi haiguste rohkus seostub madalama ravijärgimusega [39] [41]. Käesoleva töö tulemused ei kinnita kumbagi seisukohta. Regressioonanalüüsi tulemustest selgus (tabel 20), et erinevate diagnooside arv ei mõjuta kõrgvererõhktõve patsientidel I10 diagnoosiga välja kirjutatud metoprolooli retseptide väljaostu määra. Ka dispersioonanalüüsist (tabel 16) on näha, et keskmise diagnooside arvu erinevused ravijärgimusgruppide vahel ei ole statistiliselt olulised. Vaid hea ravijärgimusega grupi A patsientidel on muude diagnooside arv võrreldes grupiga B statistiliselt oluliselt väiksem.

Viimasena võeti vaatluse alla konkreetse patsiendiga seotud tegurid. Patsientide uskumuste ja hoiakute kohta kasutatud andmestikus andmeid ei olnud. Küll aga olid olemas andmed erinevate ravimite väljaostu kohta ja see võimaldab uurida, kas neil patsientidel, kelle ravijärgimus on kõigi teiste toimeainete puhul parem, on väljaostumäär kõrgem ka metoprolooli retseptide puhul (uurimisküsimus 4.a). Tulemustest selgus, et patsiendi üldine ravijärgimus mõjutab positiivselt konkreetse ravimi väljaostumäära. Inimestel, kellel on ülejäänud ravimite väljaostumäär kõrgem, on ka metoprolooli väljaostumäär kõrgem.

Lisaks analüüsiti kuidas eelmise esmase retsepti (TR) väljaost mõjutab järgmise TR retsepti väljaostu. Regressioonanalüüsi tulemustest (tabel 18) selgus, et eelmise TR retsepti väljaostmine mõjutab uue TR retsepti väljaostmise tõenäosust, mis tähendab, et teatud järjepidevus retseptide väljaostmisel on olemas.

Teema edasise uurimise mõttes oleks vaja uurida nende tegurite mõju ravijärgimusele, mida antud andmestik ei võimaldanud. Haridustaseme mõju ravijärgimusele, mille mõju on erinevates uuringutes välja toodud [41], [38] või patsiendi asukoha andmete olemasolul regionaalseid või linna ja maa erinevusi, samuti kauguse mõju raviasutusest või suurematest keskustest. Meditsiinisüsteemist lähtuvaid tegureid antud töös ei uuritud, kuna selle kohta andmed puudusid. Selle all oleks võimalik uurida ravimite hinna või omaosaluse määra mõju ravijärgimusele, kuna erinevates uuringutes on leitud, et ravimite kõrge omaosaluse määr

mõjutab ravijärgimust negatiivselt [1]. Olulist lisainformatsiooni lisaks retseptide väljaostmisele annaks ka küsitluse läbiviimine nende ravijärgimust mõjutavate tegurite kohta, mida andmebaasides ei ole.

Ühe probleemina kerkis andmete analüüsimisel esile arvetele märgitud diagnooside õigsus. Kui patsiendile on eelnevate aastate jooksul kirjutatud välja ainult I10 diagnoosiga ravimit metoprolol, siis paar korda I11 diagnoosiga sama ravimit ja järgneval aastal uuesti ainult I10 diagnoosiga ravimit, siis on tõenäoline, et diagnoosiga on vahepeal eksitud. Kuna I11 diagnoos tähendab südamekahjustusega hüpertensiooni ja kui patsiendil on tekkinud juba südamekahjustus siis I10, mis tähendab tüsistusteta hüpertensiooni, kasutamine on viga. Selliseid juhte on tekkinud näiteks siis, kui andmete põhjal on näha, et patsient on perearsti vahetanud või erinevad retseptid on tulnud erinevate teenusepakkujate käest. Aruandes „Ravijuhtude kodeerimise hindamine Haigekassa andmebaasi ning ravidokumentide põhjal“ on samale probleemile viidatud, et vereringehaiguste puhul esinesid kodeerimise probleemid nagu peamise seisundi valik, koodide hulgast täpseima koodi valik. Peamiseks koodiks tuleks valida see, mis põhjustas suurimat ressurside kasutust [55].

Tulemuste alusel saab teha ka praktilisi soovitusi. Ravijärgimuse parandamiseks tüsistumata kõrgvererõhktõve I10 diagnoosiga patsientidel, tuleb arstidel rohkem tähelepanu pöörata noorematele ja üle 80 aasta vanustele patsientidele, samuti rohkem meeste ravijärgimusele ning alles ravi alguses olevatele patsientidele. Kõige rohkem avaldab mõju aga üldine inimeste teadlikkuse ja hoiakute muutmine – neil patsientidel, kelle ravijärgimus kõigi erinevate retseptide puhul oli parem, oli ravijärgimuse parem ka metoprololi osas.

5. Kokkuvõte

Käesolevas töös uuriti kõrgvererõhktõve I10 diagnoosiga patsientide ravijärgimust mõjutavaid tegureid Retseptikeskuse retseptide 2012- 2019 aasta andmete põhjal, analüüsisides metoprolooli retseptide väljaostmise määrasid. Kasutatav andmestik oli ainulaadne, sisaldades terviklikke andmeid 8 aastase perioodi kohta ja hõlmates 10% juhuvalimit Eesti rahvast. Töö autorile teadaolevalt ei ole nii pika perioodi ja representatiivse valimi peal varem ravijärgimuse uuringuid tehtud.

Andmestik sisaldas 147 480 patsiendi andmeid. Väljakirjutatud retsepte oli kokku 9 289 527, neist vaatlusalusel perioodil oli välja ostmata 1 733 379 retsepti. Patsiente, kellele kasutatavas andmestikus oli diagnoosiga I10 metoprolooli vaadeldaval 8 aastasel perioodil välja kirjutatud, oli 7631, neist 66% olid naised ja 34% mehed ja nende keskmine retseptide väljaostumäär oli 78,36%. Ravijärgimuse hindamise meetodina kasutati retseptide väljaostumäära. Heaks ravijärgimuseks peetakse vähemalt 80% ravimi väljaostumäära. Töö tulemustest selgus, et patsientide hulgas on hea ravijärgimusega patsiente ehk ravijärgijate osakaal 63,6%, mis tähendab, et kõrgvererõhktõve diagnoosiga I10 patsientide ravijärgimus metoprolooli väljaostumismäärade põhjal on Eestis parem kui teaduskirjanduses keskmisena välja toodud 50% [2].

Ravijärgimust mõjutavate tegurite uurimisel võeti aluseks WHO raamistik. Tulemustest selgus, et vanus mõjutab ravijärgimust positiivselt, samas seos muutub kõrges vanuses- üle 80 aastate patsientide ravijärgimus on madalam kui 61- 80 aastaste patsientide ravijärgimus. Naiste ravijärgimus oli statistiliselt oluliselt parem meeste ravijärgimusest. Ravi kestus mõjutab ravijärgimust positiivselt. Statistiliselt oluline seos leiti nii ravi pikkusega (kestus kuudes) kui ka retseptide arvuga. Diagnooside arv ei mõjutanud antud uuringus ravijärgimust. Ravijärgimus sõltub retseptile märgitud diagnoosist – osade diagnoosidega leiti metoprolooli puhul ravijärgimuses statistiliselt olulised erinevused. Statistiliselt oluline erinevus leiti ravijärgimuses kahe grupi vahel, neil patsientidel, kellel on diagnoositud ainult tüsistusteta kõrgvererõhktõbi (I10) on metoprolooli väljaostumäärade põhjal madalam ravijärgimus kui neil, kellel on I10 diagnoos muutunud I11 diagnoosiks ja tekkinud tüsistused. Neil patsientidel, kelle ravijärgimus on kõigi toimeainete puhul parem, on väljaostumäär kõrgem ka toimeaine metoprolooli puhul.

6. Viidatud kirjandus

- [1] A. Gast and T. Mathes, 'Medication adherence influencing factors—an (updated) overview of systematic reviews', *Syst. Rev.*, vol. 8, no. 1, p. 112, Dec. 2019, doi: 10.1186/s13643-019-1014-8.
- [2] E. Sabaté and World Health Organization, Eds., *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva: World Health Organization, 2003. [Online]. Available: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1>
- [3] J. K. Lee, K. A. Grace, and A. J. Taylor, 'Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial', *JAMA*, vol. 296, no. 21, pp. 2563–2571, Dec. 2006, doi: 10.1001/jama.296.21.joc60162.
- [4] M. T. Brown and J. K. Bussell, 'Medication adherence: WHO cares?', *Mayo Clin. Proc.*, vol. 86, no. 4, pp. 304–314, Apr. 2011, doi: 10.4065/mcp.2010.0575.
- [5] N. R. Shah *et al.*, 'Predictors of First-Fill Adherence for Patients With Hypertension', *Am. J. Hypertens.*, vol. 22, no. 4, pp. 392–396, Apr. 2009, doi: 10.1038/ajh.2008.367.
- [6] D. Consolazio, M. E. Gattoni, and A. G. Russo, 'Exploring gender differences in medication consumption and mortality in a cohort of hypertensive patients in Northern Italy', *BMC Public Health*, vol. 22, no. 1, p. 768, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12889-022-13052-9.
- [7] M. A. Fischer *et al.*, 'Primary Medication Non-Adherence: Analysis of 195,930 Electronic Prescriptions', *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 25, no. 4, pp. 284–290, Apr. 2010, doi: 10.1007/s11606-010-1253-9.
- [8] 'WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology'. [Online]. Available: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
- [9] Ravijuhendite Nõukoda, 'Täiskasvanute kõrgvererõhktõve patsiendijuhend'. Eesti Haigekassa, 2019. [Online]. Available: ISBN 978-9949-585-80-9 (pdf)
- [10] 'Ravimiameti statistika aastaraamat'. 2021. [Online]. Available: <https://www.ravimiamet.ee/uudised/tutvu-ravimiameti-statistika-aastaraamatuga>
- [11] O. T. Awe, 'Lipiide langetatavate ravimite kasutamise düslipideemia patsientidel Põhja- Eesti regionaalhaiglas', 2021.
- [12] M. Axelsson, E. Brink, J. Lundgren, and J. Lötvall, 'The influence of personality traits on reported adherence to medication in individuals with chronic disease: an epidemiological study in West Sweden', *PloS One*, vol. 6, no. 3, p. e18241, Mar. 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0018241.
- [13] Rahvusvaheline haiguste ja nendega seotud terviseprobleemide statistiline klassifikatsioon, vol. 2. Eesti Sotsiaalministeerium, 1996. [Online]. Available: https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/E-tervis_ja_e-tervisetoend/kaesiraamat.pdf
- [14] B. Vrijens *et al.*, 'A new taxonomy for describing and defining adherence to medications: New taxonomy for adherence to medications', *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 73, no. 5, pp. 691–705, May 2012, doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x.
- [15] E. de Bock, K. Dolgin, B. Arnould, G. Hubert, A. Lee, and J. D. Piette, 'The SPUR adherence profiling tool: preliminary results of algorithm development', *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 38, no. 2, pp. 171–179, Feb. 2022, doi: 10.1080/03007995.2021.2010437.
- [16] J. Bernardini, 'Ethical issues of compliance/adherence in the treatment of hypertension', *Adv. Chronic Kidney Dis.*, vol. 11, no. 2, pp. 222–227, Apr. 2004, doi: 10.1053/j.arrt.2004.01.003.

- [17] M. Viigimaa, A. Irs, and A. Soosaar, 'Ravisoostumuse parandamine on arteriaalse hüpertensiooni suurim terapeutiline reserv', *Eesti Arst*, vol. 89, no. 7–8, pp. 513–520, 2010.
- [18] M. Rahu and S. Vorobjov, 'Ravijärgimus: hindamine ja mõjurid', *Eesti Arst*, p. Märts 2006, Mar. 2006, doi: 10.15157/EA.V0I0.10042.
- [19] R. P. Patel and S. D. Taylor, 'Factors affecting medication adherence in hypertensive patients', *Ann. Pharmacother.*, vol. 36, no. 1, pp. 40–45, Jan. 2002, doi: 10.1345/aph.1A046.
- [20] M. Deng, S. Zhai, X. Ouyang, Z. Liu, and B. Ross, 'Factors influencing medication adherence among patients with severe mental disorders from the perspective of mental health professionals', *BMC Psychiatry*, vol. 22, no. 1, p. 22, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12888-021-03681-6.
- [21] W. Y. Lam and P. Fresco, 'Medication Adherence Measures: An Overview', *Bio-Med Res. Int.*, vol. 2015, p. 217047, 2015, doi: 10.1155/2015/217047.
- [22] B. Vrijens, S. Antoniou, M. Burnier, A. de la Sierra, and M. Volpe, 'Current Situation of Medication Adherence in Hypertension', *Front. Pharmacol.*, vol. 8, Mar. 2017, doi: 10.3389/fphar.2017.00100.
- [23] T. F. Blaschke, L. Osterberg, B. Vrijens, and J. Urquhart, 'Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories', *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 52, pp. 275–301, 2012, doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011711-113247.
- [24] R. Düsing, K. Lottermoser, and T. Mengden, 'Compliance with drug therapy—new answers to an old question', *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 16, no. 7, pp. 1317–1321, Jul. 2001, doi: 10.1093/ndt/16.7.1317.
- [25] H. P. McDonald, A. X. Garg, and R. B. Haynes, 'Interventions to Enhance Patient Adherence to Medication Prescriptions: Scientific Review', *JAMA*, vol. 288, no. 22, p. 2868, Dec. 2002, doi: 10.1001/jama.288.22.2868.
- [26] R. B. Haynes, X. Yao, A. Degani, S. Kripalani, A. Garg, and H. P. McDonald, 'Interventions to enhance medication adherence', *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 4, p. CD000011, Oct. 2005, doi: 10.1002/14651858.CD000011.pub2.
- [27] R. B. Haynes, H. McDonald, A. X. Garg, and P. Montague, 'Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications', *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 2, p. CD000011, 2002, doi: 10.1002/14651858.CD000011.
- [28] M. El Alili, B. Vrijens, J. Demonceau, S. M. Evers, and M. Hiligsmann, 'A scoping review of studies comparing the medication event monitoring system (MEMS) with alternative methods for measuring medication adherence', *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 82, no. 1, pp. 268–279, Jul. 2016, doi: 10.1111/bcp.12942.
- [29] A. Lehmann *et al.*, 'Assessing medication adherence: options to consider', *Int. J. Clin. Pharm.*, vol. 36, no. 1, pp. 55–69, Feb. 2014, doi: 10.1007/s11096-013-9865-x.
- [30] M. Z. Vitolins, C. S. Rand, S. R. Rapp, P. M. Ribisl, and M. A. Sevick, 'Measuring Adherence to Behavioral and Medical Interventions', *Control. Clin. Trials*, vol. 21, no. 5, pp. S188–S194, Oct. 2000, doi: 10.1016/S0197-2456(00)00077-5.
- [31] W. Tu *et al.*, 'Association Between Adherence Measurements of Metoprolol and Health Care Utilization in Older Patients with Heart Failure*', *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 77, no. 3, pp. 189–201, Mar. 2005, doi: 10.1016/j.clpt.2004.10.004.
- [32] J. F. Steiner and A. V. Prochazka, 'The assessment of refill compliance using pharmacy records: Methods, validity, and applications', *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 50, no. 1, pp. 105–116, Jan. 1997, doi: 10.1016/S0895-4356(96)00268-5.

- [33] M. Hudson, E. Rahme, H. Richard, and L. Pilote, 'Comparison of measures of medication persistency using a prescription drug database', *Am. Heart J.*, vol. 153, no. 1, pp. 59–65, Jan. 2007, doi: 10.1016/j.ahj.2006.10.018.
- [34] F. Marquez-Padilla, 'When less is more: Can reduced health monitoring improve medication adherence?', *J. Health Econ.*, vol. 75, p. 102387, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.jhealeco.2020.102387.
- [35] B. Jimmy and J. Jose, 'Patient Medication Adherence: Measures in Daily Practice', *Oman Med. J.*, vol. 26, no. 3, pp. 155–159, May 2011, doi: 10.5001/omj.2011.38.
- [36] M. Liu *et al.*, 'Better Medications Adherence Lowers Cardiovascular Events, Stroke, and All-Cause Mortality Risk: A Dose-Response Meta-Analysis', *J. Cardiovasc. Dev. Dis.*, vol. 8, no. 11, p. 146, Nov. 2021, doi: 10.3390/jcdd8110146.
- [37] A. K. Gupta, S. Arshad, and N. R. Poulter, 'Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents: A Meta-Analysis', *Hypertension*, vol. 55, no. 2, pp. 399–407, Feb. 2010, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
- [38] P. A. Caetano, J. M. C. Lam, and S. G. Morgan, 'Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: Examples from research on statin and antihypertensive utilization', *Clin. Ther.*, vol. 28, no. 9, pp. 1411–1424; discussion 1410, Sep. 2006, doi: 10.1016/j.clinthera.2006.09.021.
- [39] C. D. Kang *et al.*, 'Determinants of medication adherence and blood pressure control among hypertensive patients in Hong Kong: A cross-sectional study', *Int. J. Cardiol.*, vol. 182, pp. 250–257, Mar. 2015, doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.064.
- [40] T. Mathes, T. Jaschinski, and D. Pieper, 'Adherence influencing factors – a systematic review of systematic reviews', *Arch. Public Health*, vol. 72, no. 1, p. 37, Dec. 2014, doi: 10.1186/2049-3258-72-37.
- [41] R. Oosterom-Calo *et al.*, 'Determinants of adherence to heart failure medication: a systematic literature review', *Heart Fail. Rev.*, vol. 18, no. 4, pp. 409–427, Jul. 2013, doi: 10.1007/s10741-012-9321-3.
- [42] S. M. Khayyat, S. M. S. Khayyat, R. S. Hyat Alhazmi, M. M. A. Mohamed, and M. Abdul Hadi, 'Predictors of Medication Adherence and Blood Pressure Control among Saudi Hypertensive Patients Attending Primary Care Clinics: A Cross-Sectional Study', *PloS One*, vol. 12, no. 1, p. e0171255, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0171255.
- [43] T. Paraidathathu, Azuana, and A. Nur Sufiza, 'Medication adherence among hypertensive patients of primary health clinics in Malaysia', *Patient Prefer. Adherence*, p. 613, Aug. 2012, doi: 10.2147/PPA.S34704.
- [44] J.-R. Wu, D. K. Moser, M. L. Chung, and T. A. Lennie, 'Predictors of Medication Adherence Using a Multidimensional Adherence Model in Patients With Heart Failure', *J. Card. Fail.*, vol. 14, no. 7, pp. 603–614, Sep. 2008, doi: 10.1016/j.cardfail.2008.02.011.
- [45] P. Assawasuwannakit, R. Braund, and S. Duffull, 'Quantification of the Forgiveness of Drugs to Imperfect Adherence', *CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol.*, vol. 4, no. 3, pp. 204–211, Mar. 2015, doi: 10.1002/psp4.4.
- [46] Department of Organization and Economics of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Medical University - Varna, Bulgaria. *et al.*, 'Adherence to Treatment among Hypertensive Patients as a Result of Specialised Pharmaceutical Care', *J. IMAB - Annu. Proceeding Sci. Pap.*, vol. 28, no. 1, pp. 4264–4269, Mar. 2022, doi: 10.5272/jimab.2022281.4264.

- [47] B. Vrijens, G. Vincze, P. Kristanto, J. Urquhart, and M. Burnier, 'Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories', *BMJ*, vol. 336, no. 7653, pp. 1114–1117, May 2008, doi: 10.1136/bmj.39553.670231.25.
- [48] E.-M. Sooväli, P. Simm, L. Animägi, E. Annusver, R. Saage, and R. Toim, 'Täiskasvanud kõrgvererõhktõve patsientide teadlikkus vererõhu riskiteguritest, ohjamisest, tüsistustest ja nende ennetamisest'. Tartu Tervishoiu Kõrgkool, 2014. [Online]. Available: ISSN 2228-3455
- [49] S. Vorobjov, 'Ravijärgimus juhulikustatud hormoonasendusravi uuringus', Tartu Ülikool Tervishoiu instituut, 2005.
- [50] S. Kulkarni and J. Graggaber, 'How to improve compliance to hypertension treatment', *E-J. Cardiol. Pract.*, vol. 22, no. 6, Mar. 2022.
- [51] Ravijuhendite nõukoda, 'Täiskasvanute kõrgvererõhktõve käsitus esmatasandil'. 2019. [Online]. Available: ISBN 978- 9949-585-78-6
- [52] G. Mancia *et al.*, '2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)', *J. Hypertens.*, vol. 31, no. 7, pp. 1281–1357, Jul. 2013, doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- [53] B. Williams *et al.*, '2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension', *Eur. Heart J.*, vol. 39, no. 33, pp. 3021–3104, Sep. 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- [54] E. M. Pöder, 'Ravimresistentne hüpertensioon', *Eesti Arst*, vol. 98, no. 8, pp. 461–467, 2019.
- [55] Eesti Haigekassa, 'Ravijuhtude kodeerimise hindamine Haigekassa andmebaasi ning ravidokumentide põhjal.' 2007.
- [56] M. E. Lacruz *et al.*, 'Prevalence and Incidence of Hypertension in the General Adult Population: Results of the CARLA-Cohort Study', *Medicine (Baltimore)*, vol. 94, no. 22, p. e952, Jun. 2015, doi: 10.1097/MD.0000000000000952.
- [57] K. Saks, H. Kolk, A. Soots, U. Takker, and M. Vask, 'Prevalence of cardiovascular disorders among the elderly in primary care in Estonia', *Scand. J. Prim. Health Care*, vol. 21, no. 2, pp. 106–109, Jan. 2003, doi: 10.1080/02813430310001716.
- [58] 'Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults'. World Health Organization 2021, 2021. [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf>
- [59] B. Vrijens, G. Vincze, P. Kristanto, J. Urquhart, and M. Burnier, 'Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories', *BMJ*, vol. 336, no. 7653, pp. 1114–1117, May 2008, doi: 10.1136/bmj.39553.670231.25.
- [60] L. Wagmann, A. C. Vollmer, L. Lauder, F. Mahfoud, and M. R. Meyer, 'Assessing Adherence to Antihypertensive Medication by Means of Dose-Dependent Reference Plasma Concentration Ranges and Ultra-High Performance Liquid Chromatography-Ion Trap Mass Spectrometry Analysis', *Molecules*, vol. 26, no. 5, p. 1495, Mar. 2021, doi: 10.3390/molecules26051495.
- [61] R. Düsing, 'Optimizing blood pressure control through the use of fixed combinations', *Vasc. Health Risk Manag.*, p. 321, May 2010, doi: 10.2147/VHRM.S9989.

- [62] B. Sherrill, M. Halpern, S. Khan, J. Zhang, and S. Panjabi, 'Single-Pill vs Free-Equivalent Combination Therapies for Hypertension: A Meta-Analysis of Health Care Costs and Adherence: Single-Pill vs Free-Equivalent Combination Therapies for Hypertension', *J. Clin. Hypertens.*, vol. 13, no. 12, pp. 898–909, Dec. 2011, doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00550.x.
- [63] D. P. Papadopoulos and V. Papademetriou, 'Metoprolol Succinate Combination in the Treatment of Hypertension', *Angiology*, vol. 60, no. 5, pp. 608–613, Nov. 2009, doi: 10.1177/0003319708326450.
- [64] 'Retseptikeskuse asutamine ja retseptikeskuse pidamise põhimäärus'. Riigi Teataja, Dec. 14, 2017. [Online]. Available: <https://www.riigiteataja.ee/akt/112032019054>
- [65] 'Ravimite väljakirjutamise ja apteekidest väljastamise tingimused ja kord ning retsepti vorm'. Riigi Teataja, 02 2005. [Online]. Available: <https://www.riigiteataja.ee/akt/123122010011>
- [66] 'Digiretsept'. Eesti Haigekassa. [Online]. Available: <https://www.haigekassa.ee/inimesele/ravimid/digiretsept>
- [67] K. Cholowski and R. Cantwell, 'Predictors of medication compliance among older heart failure patients', *Int. J. Older People Nurs.*, vol. 2, no. 4, pp. 250–262, Dec. 2007, doi: 10.1111/j.1748-3743.2007.00082.x.

Lisad

LISA Kõrgvererõhktõve ravis kasutatavad ravimirühmad [9]

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid (AKEI)	enalapriil, ramipriil, perindopriil, fosinopriil, kaptopriil,trandolapriil
Kaltsiumikanalite blokaatorid ehk kaltsiumantagonistid (KKB)	verapamiil, amlodipiin, felodipiin, latsidipiin, lerkanidipiin, nitredipiin
Angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB)	telmisartaan, olmesartaan, kandesartaan, eprosartaan, losartaan, valsartaan
Beetaadrenoblokaatorid	metoprolol , nebivolool, atenolool, nebivolool, karvedilool, bisoprolool, sotalool
Alfaadrenoblokaatorid	doksasosiin, prasosiin
Diureetikumid jaotatakse kolme alarühma:	1) tiasiiddiureetikumid (hüdroklorotiasiid, indapamiid)
	2) lingudiureetikumid (furosemiid, torasemiid)
	3) kaaliumit säästvad diureetikumid (spironolaktoon)

II LISA Metoprolooli paiknemine ATC-koodide puul

Humaanravimid	Veterinaarravimid
+ A SEEDEKULGLA JA AINEVAHETUS	
+ B VERI JA VERELOOMEORGANID	
+ C KARDIOVASKULAARSÜSTEEM	
+ C01 SÜDAMEHAIGUSTE RAVI	
+ C02 HÜPERTENSIOONIVASTASED AINED	
+ C03 DIUREETIKUMID	
+ C04 PERIFEERSED VASODILATAATORID	
+ C05 VASOPROTEKTORID	
- C07 BEETABLOKAATORID	
- C07A BEETABLOKAATORID	
+ C07AA Mitteselektiivsed beetablokaatorid	
- C07AB Selektiivsed beetablokaatorid	
C07AB01 praktolool	
C07AB02 metoprolool	
C07AB03 atenolool	
C07AB04 atsebutolool	
C07AB05 betaksolool	
C07AB06 bevantolool	
C07AB07 bisoproolool	
C07AB08 tseliproolool	
C07AB09 esmolool	
C07AB10 epanolool	
C07AB12 nebivolool	
C07AB13 talinolool	
C07AB14 landiolool	
+ C07AG Alfa- ja beetablokaatorid	
+ C07B BEETABLOKAATORID JA TIASIIDID	
+ C07C BEETABLOKAATORID JA TEISED DIUREETIKUMID	
+ C07D BEETABLOKAATORID, TIASIIDID JA TEISED DIUREETIKUMID	
+ C07E BEETABLOKAATORID JA VASODILATAATORID	
+ C07F BEETABLOKAATORITE TEISED KOMBINATSIOONID	
+ C08 KALTSIUMIKANALI BLOKAATORID	
+ C09 RENIIN-ANGIOTENSIINSÜSTEEMI TOIMIVAD AINED	
+ C10 LIPIIDISISALDUST MUUTVAD AINED	

1

¹ <https://www.ravimiregister.ee/default.aspx?pv=HumRavimid.ATCPuu&ot=QC09&l=et> Vaadatud 14.05.22

III LISA RHK- 10 alampeatükk I10- I15 kõrgvererõhkhaigused

Klassifikaator

Alampeatükk: I10-I15

Kõrgvererõhkhaigused

Morbi hypertensivi

Hypertensive diseases

V. a.:

Raseduse, sünnituse ja sünnitusjärgse perioodi tüsistusena O10-O11,O13-O16

Koronaarsoontega seonduv [\[I20-I25\]](#)

Vastsündinu hüpertensioon [\[P29.2\]](#)

Kopsu hüpertensioon [\[I27.0\]](#)

Jaotised:	Nimetus
[I10]	Hüpertooniatõbi e essentsiaalne e primaarne arteriaalne hüpertensioon e kõrgvererõhktõbi
[I11]	Südamekahjustusega hüpertooniatõbi
[I12]	Neerukahjustusega hüpertooniatõbi
[I13]	Südame- ja neerukahjustusega hüpertooniatõbi
[I15]	Sekundaarne hüpertensioon

2

² https://rhk.sm.ee/Vaadatud_14.05.22

IV LISA 20 enam kasutatud toimeainet ATC koodi alusel aastal 2020

20 enam kasutatud toimeainet ATC koodi alusel aastal 2020

20 most used active substances by ATC code in 2020

Nr No	ATC kood ATC code	Toimeaine Active substance	DPD/1000/ööpäevas DDD/1000 inhabitants/day	Positsioon eelneval aastal Position in previous year
1	C09AA05	ramipriil Ramipril	54,8	1
2	C10AA07	rosuvastatiin Rosuvastatin	40,6	3
3	B01AC80	atsetüülsalitsüülhape+magneesiumoksiid Acetylsalicylic acid +Magnesium oxide	40,4	2
4	A02BC01	omeprasool Omeprazole	31,2	4
5	C10AA05	atorvastatiin Atorvastatin	30,4	8
6	C07AB02	metoprolol Metoprolol	27,3	5
7	C08CA01	amlodipiin Amlodipine	26,1	7
8	M01AE01	ibuprofeen Ibuprofen	25,0	6
9	C07AB12	nebivolool Nebivolol	22,9	9
10	C09CA07	telmisartaan Telmisartan	21,2	10
11	A10BA02	metformiin Metformin	21,2	12
12	R01AA07	ksülometasoliin Xylometazoline	20,5	11
13	H03AA01	naatriumlevotüroksiin Levothyroxine sodium	19,9	13
14	C09BA04	perindopriil+indapamiid Perindopril+Indapamide	19,7	14
15	N05CF01	zopikloon Zopiclone	16,8	15
16	C03CA04	torasemiid Torasemide	16,3	16
17	A02BC02	pantoprasool Pantoprazole	15,6	17
18	B03BB01	foolhape Folic acid	15,2	19
19	C09BX01	perindopriil+amlodipiin+indapamiid Perindopril+Amlodipine+Indapamide	14,6	18
20	A02BC05	esomeprasool Esomeprazole	12,9	22

*Andmed on järjestatud 2020. aasta tulemuste alusel kahanevalt.

*The data is sorted by the year 2020, descending.

3

³ <https://www.ravimiregister.ee/default.aspx?pv=HumRavimid.ATCPuu&ot=C07&l=et#CVAadatud 14.05.22>

V LISA Väljaostumäärad ATC koodide alusel

ATC	Väljaostmata retseptide arv	Ostetud retseptide arv	Ostu%
N05	43279	536199	92,53%
J01	41655	461707	91,72%
V01	66	644	90,70%
P02	1818	17393	90,54%
S02	1058	9914	90,36%
N02	19108	162550	89,48%
H01	734	5864	88,88%
L03	505	3817	88,32%
L02	3062	22692	88,11%
D06	3761	26606	87,61%
G01	5901	41474	87,54%
J02	3279	22877	87,46%
A01	781	5203	86,95%
J05	4611	30584	86,90%
S01	45537	287594	86,33%
J07	4684	27778	85,57%
N04	6549	38447	85,45%
N03	22781	132984	85,37%
D01	8928	51388	85,20%
M03	4011	22667	84,97%
M05	5430	30164	84,74%
C09	163039	891570	84,54%
B01	32261	175325	84,46%
A06	1830	9341	83,62%
Kokku	1487883	7556148	83,55%
N07	12742	63519	83,29%
H02	10152	50466	83,25%
C07	114775	564285	83,10%
N06	54399	266537	83,05%
M01	82840	403524	82,97%
C08	55683	267204	82,75%
A02	66838	315173	82,50%
H03	27569	128667	82,35%
A10	82832	378162	82,03%
C05	5352	24062	81,80%
C01	41090	184265	81,77%
G04	27611	122707	81,63%
C04	7334	32437	81,56%
A09	3251	14290	81,47%
L01	1597	6987	81,40%
D07	31802	138896	81,37%
A11	4365	18856	81,20%

G03	53404	226966	80,95%
D10	9832	41092	80,69%
N01	862	3503	80,25%
R01	27859	112601	80,17%
M04	15926	63315	79,90%
R06	22605	89609	79,86%
C10	82956	326328	79,73%
R02	2134	8338	79,62%
H05	90	351	79,59%
G02	7405	27788	78,96%
M02	14044	52190	78,80%
C02	7505	27140	78,34%
A16	872	3029	77,65%
A03	11007	37806	77,45%
P01	3808	12915	77,23%
R03	71911	229758	76,16%
C03	48575	154912	76,13%
A07	5176	16410	76,02%
A05	1188	3712	75,76%
L04	7667	23758	75,60%
V07	52	140	72,92%
V03	993	2554	72,00%
D11	3239	8249	71,81%
A12	5180	13090	71,65%
D05	5507	13027	70,29%
B02	2010	4649	69,82%
R05	1734	3915	69,30%
B03	14674	32931	69,18%
A08	339	652	65,79%
P03	108	199	64,82%
A04	1680	3029	64,32%
B05	215	373	63,44%
H04	99	140	58,58%
D02	114	12	9,52%
D08	300	21	6,54%

*Tabelis ei ole näidatud neid toimeaineid, mida on välja kirjutatud alla saja ja neid retsepte, kus informatsioon toimeaine kohta puudub.

Litsents

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Ulvi Kuusik

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose „Ravijärgimus metoprolooli kasutavate kõrgvererõhktõve patsientide hulgas kasutades Retseptikeskuse retseptide andmeid“, mille juhendaja on Marek Oja, PhD, 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.

Ulvi Kuusik

17.05.2022