

TARTU ÜLIKOOL
LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND
MATEMAATIKA JA STATISTIKA INSTITUUT

JARMO PÄHKLAMÄE
**RAVIMISOOSTUMUSE ENNUSTAMINE PATSIENDI
ISIKU PÕHJAL**

MATEMAATILINE STATISTIKA

BAKALAUREUSETÖÖ (9EAP)

Juhendaja: PhD Raivo Kolde

TARTU 2022

RAVIMISOOSTUMUSE ENNUSTAMINE PATSIENDI ISIKU

PÕHJAL

Bakalaureusetöö

Jarmo Pähklamäe

Lühikokkuvõte

Retseptiravimite puhul on väga tähtsaks näitajaks ravimisoostumus, mis ütleb meile, kui hästi patsient ravi järgib, kuna ravim saavutab oma suurima efektiivsuse, kui seda korrapäraselt tarvitada. Bakalaureusetöö eesmärk on uurida Eesti astmapatsientide ravimisoostumust ning välja selgitada, kas ravimisoostumuse prognoosimiseks tuleks võtta arvesse isikuomadusest tingitud juhuslikku mõju, kaasates patsiendi varasemale käitumisele lisaks veel isikule määratud indentifikaatori. Töö esimene osa annab ülevaate erinevatest astmaravimitest ning uurib erinevaid ravimisoostumuslikke näitajaid. Töö teine pool uurib soostumise arvutamiseks leitud mudeleid ning hindab, kas patsiendi indentifikaatorit kaasav mudel annab meile täiendavat infot ravimisoostumise kohta.

CERCS teaduseriala: P160 statistika operatsioonianalüüs, programmeerimine, finants- ja kindlustusmatemaatika.

Märksõnad: Ravimisoostumus, logistiline regressioon, juhuslike mõjudega logistiline regressioon

PREDICTING MEDICATION ADHERENCE GIVEN PATIENT'S IDENTIFICATION

Bachelor thesis

Jarmo Pähklamäe

Abstract

In the case of prescription medicine, a very important indicator is the medication adherence which tells us how well the patient is following the treatment as the medication achieves its full effectiveness only when the patient is taking it as prescribed. The aim of this bachelor's thesis is to study the medication adherence on Estonia's asthma patients and to find out whether or not the random effect due to personal characteristics should be taken into account when predicting medication adherence in addition to the patient's previous behavior. The first part of this thesis gives an overview of medication adherence calculating methods and different asthma medications. The second part of the thesis focuses on finding different statistical models to predict medical adherence and to find out if the model which includes patient's identifier is better than those which do not include it.

CERCS research specialisation: P160 Statistics, operations research, programming, financial and actuarial mathematics.

Key Words: Medication adherence, logistic regression, random effects logistic regression

Sisukord

Sissejuhatus	4
1 Ravimisoostumus	5
1.1 Ravimisoostumus retseptiravimite põhjal	5
1.2 Ravimisoostumus paketiga <i>AdhereR</i>	6
2 Astmaravimid	8
2.1 Bronhilõõgastid	9
2.2 Põletikuvastased ravimid	10
3 Logistiline regressioon	11
3.1 Juhuslike mõjudega logistiline regressioon	11
4 Andmestik	12
4.1 Andmestiku kirjeldus	13
5 Isiku mõju ravimisoostumusele	16
5.1 Mudeli ehitamine	17
5.2 Mudeli interpretatsioon	17
6 Juhuslik mõju logistilises regressioonis	20
6.1 Logistiline regressioonimudel	20
Kokkuvõte	24
Kasutatud kirjandus	25

Sissejuhatus

Ravimite puhul on oluline, et neid tarbitaks patsiendile määratud mahus. Üheks selliseks mõõduks on ravimisoostumus, mis ütleb arstile, kui suures mahus patsient täidab temale etteantud ravikuuri. Ravimisoostumust saab leida mitmel moel, kuid kõige lihtsam viis selleks on vaadata patsiendipäevikut või retseptiravimite väljaostmise sagedust ning kasutada neid andmeid, et erinevate mõõtude abil arvutada soovitud suurus.

Käesolevas bakalaureusetöös võetakse vaatluse alla Eesti astmahaigete retseptiravimite andmed ning vaadatakse erinevaid meetodeid ravimisoostumuse uurimiseks. Peamiseks eesmärgiks on uurida, kui hästi on võimalik ennustada patsiendi ravimisoostumust. Kas selleks piisab patsiendile väljakirjutatud ravimist ja tema demograafilistest näitajatest või annab patsiendi eelnev ravimi võtmise ajalugu ennustamisel oluliselt lisainformatsiooni? Patsiendi spetsiifilise efekti hindamiseks kasutatakse segamudeleid. Selle efekti mõju hindame treeningandmestikul kui ka treeningandmestikust välja jäänud ravimite ravimisoostumuse hindamisel.

Töö koosneb järgnevatest osadest: Ravimisoostumuse kirjeldus, astmaravimite ülevaade, kasutatavate mudelite olemus ning lõpuks mudelite ehitamine ning nende võrdlemine

1 Ravimisoostumus

Ravimisoostumus kirjeldab, kas patsient tarbib ravimeid temale ettenähtud kujul ja kui järjepidevalt ta seda teeb. Madal ravimisoostumus on väga problemaatiline, kuna see näitaja on tihedalt seotud patsiendi ravikuludega. Soostumuse uurimine liigitatakse meetodite poolest kaheks: otsene ja kaudne. Otsese uurimise korral on ravitav pidevalt vaatluse all - mõõdetakse temale määratud ravimite koguseid ning tihti ka ravimitaset veres. Enamasti selline meetod pole jätkusuutlik, kuna see on kulukas ja patsiendile tüütu. Kaudne uuring hõlmab endas küsitlustikke, kaugmõõtmist, patsiendipäeviku uurimist ning retseptiravimite väljaostmise sagedust [1].

Käesolevas töös uuritakse ravimisoostumist Eesti astmapatsientide digitaalsete andmete pealt, kuhu on salvestatud patsientide ravireseptide väljakirjutamise hetk ning medikamendi väljaostmiskuupäev. Selline kaudne uuring on väga laialdaselt levinud, kuna sedasorti andmed hoiustatakse pidevalt ning sõltumata patsiendist. Kaudsel meetodil soostumuse arvutamine pole küll 100% täpne, kuna me ei tea, kas isik ka tegelikult peale ostu seda ravimit täismahus tarbib, kuid sellegipoolest annab see meile hea hinnangu otsitavale suurusele.

1.1 Ravimisoostumus retseptiravimite põhjal

Retseptiravimite andmete põhjal leitakse soostumus kindlas perioodis ostetud ravimikoguse ja ravi kestuse suhtena. Positiivseid ravimisoostumusmäärase arvestatakse ravimite puhul erinevalt. Üldiselt klassifitseeritakse üle 80% ravimisoostumus heaks astmaravimite ning veresoonkonnahaiguste vastaste ravimite korral, kuid näiteks HIV-viiruse korral on ka 80% liialt väike tulemus [1].

Ravimisoostumuse hinnangu leidmiseks on Lima, Dediu ja Allemann töötanud välja tarkvara R jaoks paketi *AdhereR*, mis kasutab patsiendi raviperioodi kohta salvestatud informatsiooni, et arvutada ravimisoostumuse järgimine kui pidevalt oli pat-

siendil ravim kättesaadav (*continuous multiple- interval measures for medication availability* ehk CMA) ning ka neid tulemusi arusaadavalt visualiseerida [2]. Pakett *AdhereR* võimaldab leida ravimisoostumusi 9-l erineval viisil, muutes järgmiseid parameetreid:

- kas lubame CMA-l olla suurem kui 100%;
- vaatlusakna suurus;
- kas arvestatakse ravimisaadavust, mis jääb pooleldi vaatlusaknast välja;
- kas võtakse arvesse ravimi ülejääki.

Vaatlusaken on defineeritud kui ajavahemik, mille peal me CMA-d arvutame. Jälgimisaknaks loetakse perioodi, mille kohta meil on patsiendi kohta andmed olemas. Antud töös kasutatakse edaspidiselt CMA all CMA7-t, mille arvutusviis on antud järgmiselt:

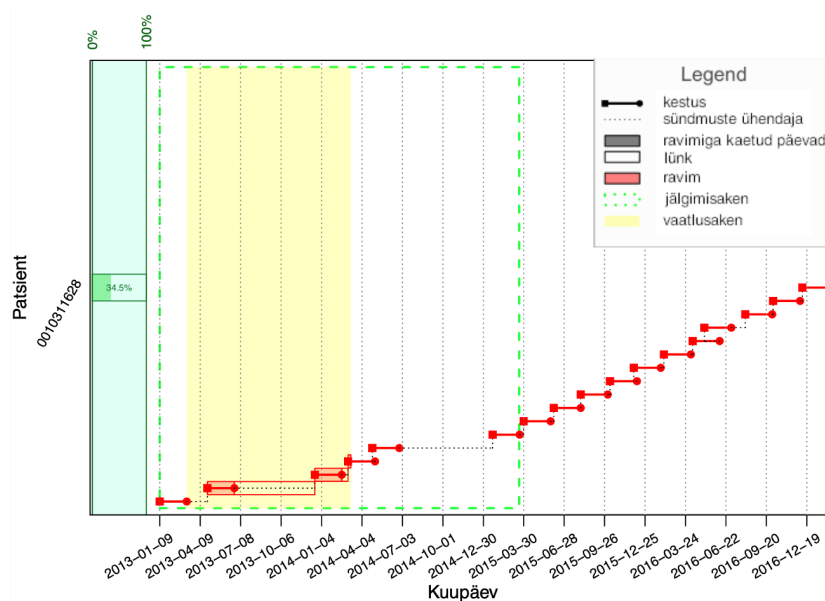
$$CMA_7 = \frac{\text{ravi järgivate päevade arv}}{\text{päevade arv vaatlusakna algusest lõpuni}}$$

CMA7 on valitud, kuna see on piiratud 0 ja 1 vahel ning võtab arvesse ka olukordi, millal vaatlusaken asub keset ravimiperioodi ning arvestab ka ravimijäägi ülekandumist eelmisest perioodist. Lihtsamad CMA arvutusviisid tihtipeale ei arvesta ravimiperioodi, mis ulatub vaatlusaknast välja. Lisaks pole CMA7 arvutamine nii ajamahukas, kui CMA8 või CMA9 puhul, kuid annab väga sarnaseid tulemusi [2].

1.2 Ravimisoostumus paketiga *AdhereR*

Pakett *AdhereR* lubab meil arusaadavalt visualiseerida patsiendi raviperioodi. Võtame konkreetse patsiendi identifikaatoriga "0010311628" ning uurime tema ravijärgimust (vt Joonis 1).

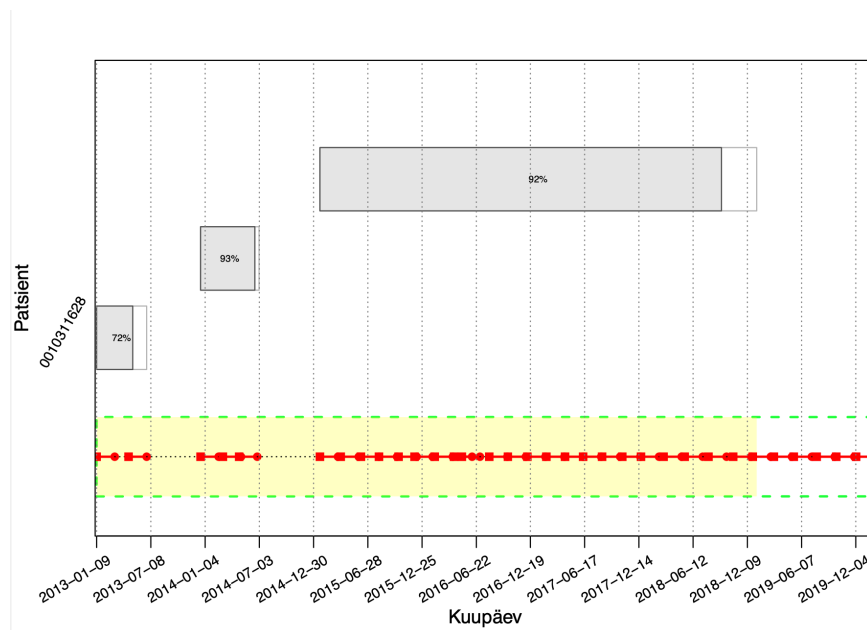
Joonisel on kollase kasti sees meie vaatlusaken, ehk hetkel 1 aasta, mille sees siis ka CMA arvutati, mis kuvatud vasakul rohelisega. Jälgimisaken on tähistatud ro-



Joonis 1. Patsiendi "0010311628" ravimiperiood

helise katkendjoonega. Punase joonega on välja toodud millal oli patsient ravimijärgiv. Näeme, et 2013-2014 on patsiendi ravimijärgivus ainult 34.5%, kuid näiteks vaadates perioodi alates 2015. näeme, et lünki punaste joonte vahele ei teki ning seega ravimijärgivus on pea 100%. Lisaks on võimalik CMA-d leida, vaadates patsiendi ravimiepisoodide. Ravimiepisoodiks loeme ajavahemikku, millal patsiendi ravimite mittekättesaadavus ei ületa meiepoolt etteantud aega. Seda on hea kasutada ravimite puhul, mida ei pea järjepidevalt võtma. Vaatame nüüd sama patsiendi CMA-d ravimiepisooditi (vt Joonis 2). Lubatavaks vaheks valime 60 päeva.

Jooniselt näeme, et esimesed 6 kuud suutis patsient 72% mahus ravimeid võtta ning siis tuli üks pikem lünk sisse, millal ei ostate ühtegi uut retsepti välja. Järgmisel ravimiepisoodil oli soostumus juba 93%, mis kestis samuti 6 kuud. Nagu jooniselt 1 nägime, siis hakkas patsient 2015 võtma väga korralikult ravimeid ning sellest ka 4 aastane episood, millal oli soostumuse määr 92%.



Joonis 2. Patsiendi "0010311628" ravijärgimuse episooditi

2 Astmaravimid

Vältimaks astmast tingitud lämbumisohtu ja komplikatsioone on väga tähtis, et patsient järgiks temale väljakirjutatud ravimi tarvitamist selleks ettenähtud kujul. Astma raviks kasutatakse valdavalt sissehingataavaid ravimeid, mida manustatakse aerosooli- või pulberkujul inhalaatorite/nebuliseerijate kaudu. Sissehingatavad ravimid jõuavad kiirelt hingamisteedesse ning soovitud leevendus astmahoole saavutatakse kiiresti. [3]

Astmaravimid jagunevad oma toimeaine poolest kaheks: bronhilõõgastid ja põletiku- ning allergiavastased ravimid. Bronhilõõgasteid kasutatakse hooraviks ning need leevendavad astmahoost tingitud sümptomeid, milleks võivad olla vilistav hingamine, hingeldus, köha ning pingetunne rinnus. Pikaajaliseks raviks kasutatakse põletiku- ja allergiavastaseid püsiravimeid, mille eesmärgiks on astmast tingitud hoogude vähendamine ning ennetamine. Need ravimid vähendavad bronhide limaskestade turset ning limaeritust [4].

2.1 Bronhilõõgastid

Bronhidilaatoreid ehk bronhilõõgasteid kasutatakse astmahoo käigus, seega peavad selles sisalduvad toimeained olema kiiremõjulised ja efektsed. Manustamisviisiks on inhalaatorid, nebulisaatorid, pulberkujul, suukaudselt või veeni kaudu. Kiiremõjulise leevenduse asmahoole annavad beeta-2-agonistid, muskariini agonistid ning teofülliin [5].

Beeta-2-agonistid jagunevad omaette kahte gruppi: lühitoimelised (*short-acting beta-agonists*, ehk SABA) ja pikatoimelised (*long-acting beta-agonists*, ehk LABA) [6]. Tuntuimatest SABA ravimiteks on salbutamool, terbutaliin, levalbuterool ning pributerool. Neid kasutatakse astmahoo korral esmavahendina, kuna mõju on kiiretoimeline ning saabub enamasti alla viie minutiga, kuid ravimiefekt kestab vahemikus 3-6 tundi. LABA tüüpi ravimitest kõige tuntumateks on salmeterool ja formoterool. Neid kasutatakse pikaajaliseks astma- ja kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse raviks tihti koos kortikostereoidsete ravimitega, et saavutada pikaajalisem efekt. LABA mõju avaldub peale 15. minutit ning kestab kuni 12 tundi. Enamasti kasutatakse LABA tüüpi ravimeid vaid siis, kui astma või krooniline kopsuhaigus ei allu SABA tüüpi ravimitele [6].

Muskariini agnoste kasutatakse bronhide ahenemise korral astma või kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse korral. Sedatüüpi ravim blokeerib muskariini M_3 retseptori töö ning takistab bronhide ahenemist. Kuigi muskariini agnostid aitavad leevendada hingamisraskusi, mis on tekkinud hingamisteede ahenemise tõttu, pole sellel ravimil mingit mõju astmast tingitud põletikulistele tagajärgedele [5].

Teofülliin aitab samuti vabastada hingamisteid, vähendades astmast tingitud turset hingamisteedes. Teofüliin suurendab diafragma töövõimet, stimuleerib tsentraalset närvisüsteemi ning veresoonkonda, laiendades veresooni ja seeläbi parandades verevarustust kopsudes [5].

2.2 Põletikuvastased ravimid

Astma on haigus, mida võivad põhjustada väga paljud protsessid inimkehas, keskkonnast tingitud faktorid ning olulist rolli mängib ka geneetiline soodumus. Üheks levinumaks astmahoo tekitajaks on põletikust tingitud bronhides suurenenud põletikuline limaeritus. Astmahaigete peal läbiviidud bronhoalveolaarne loputus näitab, et nende hingamisteedes on keskmisest oluliselt rohkem eosinofiil rakke, mille ülesandeks on põletiku vähendamine ning kontrolli all hoidmine. Eosinofiilrakud hingamisteedes ülemäärases koguses kahjustavad bronhe kaitsvaid kihte ning suurendavad astmahoogude riski [7].

Tänapäeval kasutatakse põletikuvastaseks raviks valdavalt sissehingatavat kortikostereoididel põhinevaid ravimeid (IKS) nagu triamtsinoloon ja beetametasoon. Kortikostereoidide soovitatakse patsientidele, kellel esinevad ägedad astmahood tihedamini kui kaks korda nädalas või neile, kes peavad päevas kasutama beeta-2-agonistidel põhinevaid ravimeid tihedamini kui üks kord. Tööviisi poolest aktiveerivad kortikostereoidid glükokortikoidide retseptoreid (GR), mis kaudselt kutsuvad esile vajaliku efekti. Kõige intensiivsem on GR jaotus bronhe katvas epiteelkihis, mille põletikulist olemust proovitaksegi ära hoida. Lisaks põletiku vähendamisele takistavad kortikostereoidid ka limaeritust hingamisteedes [7]. Sedatüüpi ravimid on ohutud, kui kasutada neid aerosoolina sisse hingates ning kõrvalmõjud pole tõsised ega kauakestvad. Pikaajalist suukaudset manustamist ei soovitata, kuna kõrvalmõjud on tõsisemad (kõrgenenud vererõhk) ning laste seas võib sedatüüpi manustamine põhjustada kasvu aeglustumist ning hõrenenud luustikku. Kortikostereoidide kasutatakse tihti koos LABA tüüpi astmaravimitega. Sissehingatavate kortikosteroidsete ravimite ravimikood algab "R03BA" ning ravimid, mida kasutatakse kortikostereoididega kombinatsioonis algavad ravimikoodiga "R03AK" (vt Lisa 1)[5]. Edaspidiselt keskendumegi peamiselt sedatüüpi ravimitele.

3 Logistiline regressioon

Kuna hetkel huvitab meid kas patsient on ravimisoostuv või mitte, saame selle väärtuse klassifitseerida binaarse väärtusena, arvestades oma CMA otsustuspiiri, milleks oli 80% ehk 0.8 (1-soostuv ning 0-mittesoostuv). Logistiline regressioon-mudel lubab meil mudeldada soovitud sündmuse toimumise šansi logaritmi, ehk soovitud binaarset väärtust. Mudeli üldkuju on:

$$\ln\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k,$$

kus $\beta_0 \dots \beta_k$ on parameetrid ning $x_1 \dots x_k$ on argumenttunnused ning $\pi = P(Y = 1) = P(\text{patsient on soostuv})$. [8]

Edaspidiselt tähistame $\ln\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) = \text{logit}(\pi)$. Lisaks šansi logaritmile on võimalik ka avaldada sündmuse toimumise tõenäosus, mis avaldub kujul:

$$\pi = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k}}$$

3.1 Juhuslike mõjudega logistiline regressioon

Sarnaselt logistilisele regressioonile kasutatakse juhuslike mõjudega logistilist regressiooni binaarse tunnuse mudeldamiseks. Kui soovime mudelit hinnata korreleeritud või klasterdatud tunnuste/vaatluste peal, siis saame seda teha lisades logistilisse regressioonimudelisse juhusliku mõju komponendi. Mudeli kuju on nüüd veidi keerulisem ning sündmuse toimumise $\log$ šanss avaldub kujul:

$$\ln\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) = X\beta + Z\gamma + \epsilon$$

kus β on fikseeritud mõjude parameetrite vektor pikkusega p , γ on juhuslike mõjude vektor pikkusega r ning ϵ on mudeli eksimisviga. $Z : nxr$ ja $X : nxp$ nimetatakse mudeli disainimaatriksiteks [9]. Oma olemuselt on ta väga sarnane fikseeritud mõjudega

logistilisele regressioonimudelile, kuid erinevalt sellest, arvutatakse igale vaatlusalusele omaette hinnangut mõjutavad koefitsendid, mis võivad kõigil erinevad tulla. Juhusliku mõjudega mudelisse võime kaasata ühe uuritava kohta ka tema peal läbiviidud kordusvaatlused.

4 Andmestik

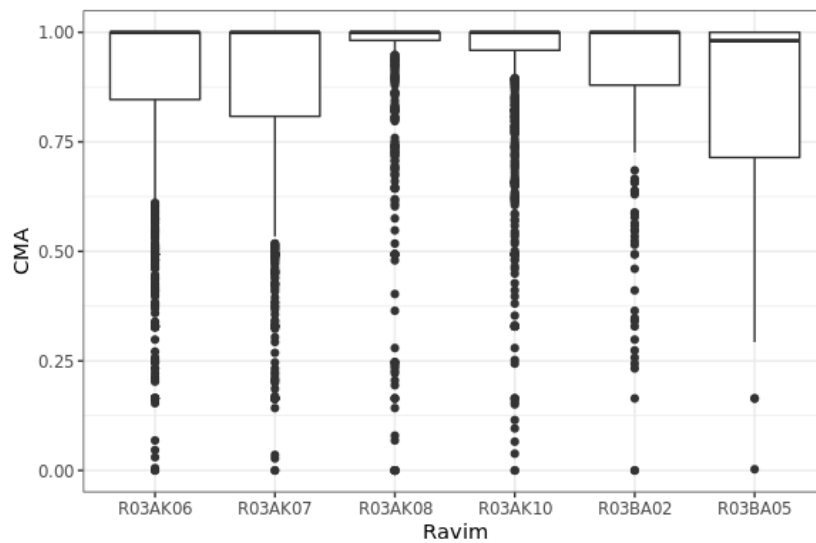
Töös kasutatakse astmapatsientide digitaalseid andmeid, mis on salvestatud Eesti astmahaigete kohta, kes on sündinud enne 1993. aastat ning neil peab olema vähemalt 50 retsepti kirjutatud. Andmed on kogunenud aastate 2013–2020 kohta. Kuna tegeleme astmapatsientidega, siis keskendume ravimitele, mis oma toimeainekoodi poolest algavad "R03"-ga, sest need on kõige enam levinumad astmaravis, eriti just sissehingatavad kortikostereoididel põhinevad ravimid, mida on hetkel andmestikus 6 tükki. Pakett *AdhereR* lubab meil liugakendega (CMA aastate lõikes, mille kohta on meil andmeid) arvutada ka iga patsiendi kohta tema ravimisoostumus ning seda lähenemist me ka kasutame. Moodustame andmestiku, kus iga patsiendi kohta on:

- Patsiendi ID
- Mitmes aasta ravimit võtnud
- Konkreetse aasta CMA
- Sugu
- Sünniaasta
- Ravimikood

Siin tuleb tähele panna, et iga patsiendi kohta võib olla mitu vaatlust ning need on sõltuvad vaatlused, kuna käivad ühe isiku kohta.

4.1 Andmestiku kirjeldus

Uuritavas andmestikus on 4273 kirjet, mis leiti 983 inimese kohta. See tähendab, et 216 inimese kohta ei saanud CMA7-t arvutada liugakende meetodil, sest eelduseks on vähemalt 1 aasta jagu ravimite ostmist. CMA jaotus ravimite järgi on kujutatud Joonisel 3.



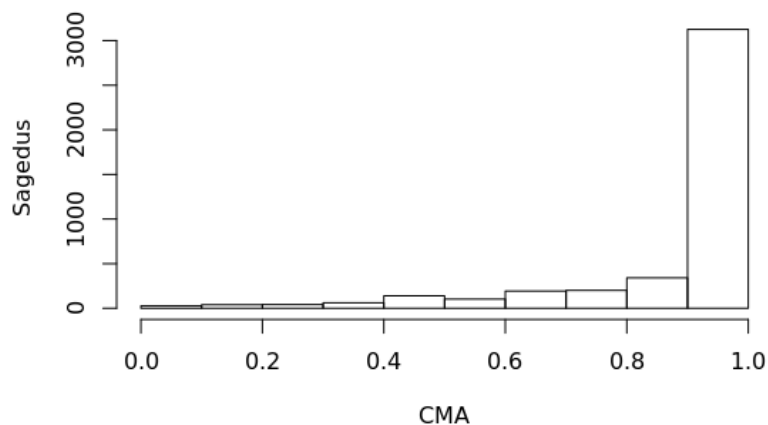
Joonis 3. Patsientide CMA ravimite järgi

Näeme, et valdavalt on iga ravimi puhul ravijärgimus üsna 1 lähedal mõne erandiga (vt ka Joonis 4), kus ravijärgimus on oluliselt väiksem, need ekstreemsed väärtused on joonisel 3 mustade täpikestena. Keskmised CMA-d ravimite järgi on nähtavad tabelis 1.

Tabel 1. Keskmine CMA ravimiti.

Ravim	Keskmine CMA
R03AK06	0.888
R03AK07	0.868
R03AK08	0.922
R03AK10	0.928
R03BA02	0.901
R03BA05	0.835

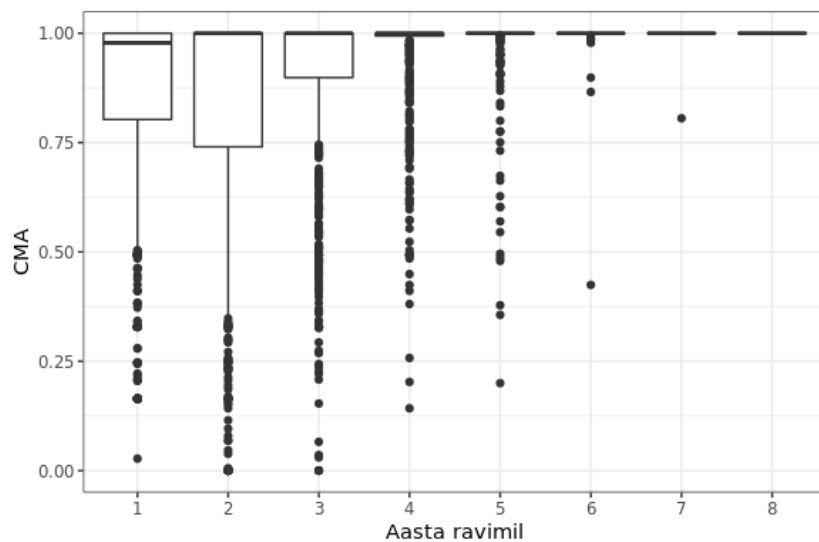
Kõige madalam on keskmine ravimijärgimus ravimi "R03BA05" puhul, mida võib ka jooniselt 1 eeldada, sest karpdiagrammil on just seal kast kõige laiem. Ravimit "R03AK10" võetakse kõige korrektsemalt. Üldiselt ei esine suuri erinevusi ravimitüüpide vahel. ("AK" koodiga on kombineeritud ravi ning "BA" koodiga on ainult kortikostereoididel põhinev ravim)



Joonis 4. Patsientide CMA jaotus

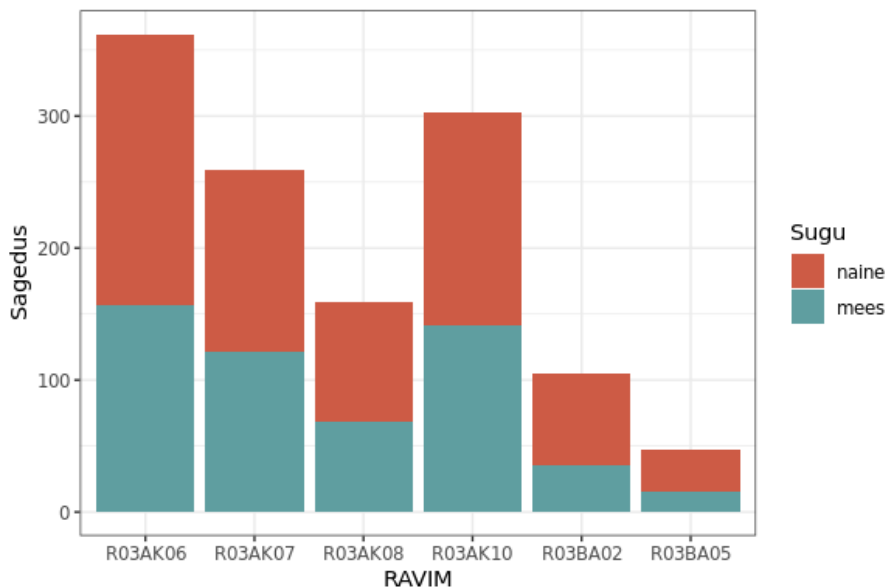
Patsientide CMA jaotust aastati kirjeldab joonis 5. Näeme, et kõige enam varieerub ravimijärgimus esimese 3 aasta puhul, kuid mida kauem juba ravimit võtnud, seda

kõrgem ka CMA hinnang. 8 aastat olid võtnud ravimit 70 patsienti, kellel kõigil oli vaadeldaval aastal CMA väärtuseks 1, ehk kõige parem tulemus, mis olla saab.



Joonis 5. Patsientide CMA jaotus aastati

Patsientide jaotust sooti kirjeldab joonis 6. Näeme, et iga ravimi kohta on soolised osakaalud üsna võrdselt, kuid ravimit R03BA02 ja R03BA05 võtavad oluliselt rohkem naised kui mehed. Samuti märkame, et kõige rohkem tarbitakse ravimeid ravimikoodiga "R03AK06" ja "R03AK10".



Joonis 6. Patsientide jaotus sooti ravimite lõikes

5 Isiku mõju ravimisoostumusele

Meie konkreetsete andmete peal on näidatud, et ilma isikutunnust kaasamata, mõjutavad ravimisoostumust vaid patsiendi eelnevate aastate keskmine ravimisoostumus ning mitmes aasta ta ravimitel on [10]. See tulemus on üsna oodatav, kuna varasem ravijärgimine tõenäoliselt ütleb meile ära, kas patsient on ravijärgiv ka tulevikus, kuid iga patsient on ju erinev ja tõenäoliselt mängivad suurt rolli patsiendi isikuomadused, tuju, suhtumine ja kõik sarnane. Sellist faktorit saame arvesse võtta, kaasates mudelisse patsiendile määratud identifikaatori ning vaadata, kas inimene ise kuidagi mõjutab ravimisoostumust. Võimalusel ka leida iga patsiendi jaoks mingi arvuline väärtus, mis iseloomustab tema ravimijärgimist. Juhuslike mõjudega logistiline regressioonimudel on hetkekontekstis väga sobiv lähenemine, kuna tõenäoliselt saame täpsemad hinnangud otsitavale parameetrile,

sest saame rohkem tunnuseid ning vaatlusi kaasata mudelisse kui tavalise logistilise regressioonimudeli puhul, kuna saame ka kordusmõõtmisi arvestada.

5.1 Mudeli ehitamine

Kaasamaks identifikaatorit, luuakse juhuslike mõjudega logistiline regressioonimudel. Kõigepealt teisendatakse andmestikus CMA väärtus binaarseks (1 - kui CMA on suurem kui 0.8; 0 - kui CMA on väiksem kui 0.8). Järgnevalt jäetakse vaatluse alla need patsiendid, kellel on vähemalt 3 aasta jagu ravimiretsepte kirjutatud, ehk meie andmestikus vähemalt 3 rida isiku kohta. Võimalikult täpse mudeli saamiseks võetakse iga patsiendi 1 vaatlus juhuslikult testandmestikuks ning ülejäänusi kasutatakse mudeli koostamisel. Saadud mudel on:

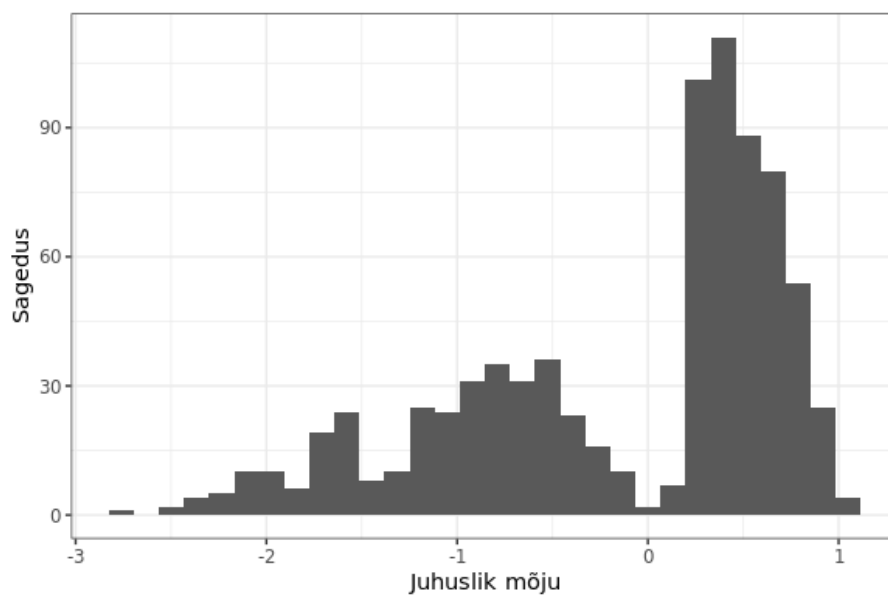
$$\begin{aligned} \text{logit}(P(\text{i-ndas patsient on soostuv})) = & 13.03 + \alpha_{0,j[i]} + 0.42 \cdot (\text{mitmes aasta ravimit võtab}) - \\ & - 0.0062 \cdot (\text{sünniaasta}) - 0.528 \cdot (\text{ravim} = \text{R03AK07}) + 0.65 \cdot (\text{ravim} = \text{R03AK08}) + \\ & + 0.797 \cdot (\text{ravim} = \text{R03AK10}), \end{aligned}$$

kus $\alpha_{0,j[i]}$ on meie konkreetse i -nda patsiendi isikust tulenev juhuslik mõju, ehk igale patsiendile on nüüd mudeli poolt määratud suurus, mis kirjeldab palju ta üldkogumi keskmisest erineb oma ravimisoostumuse põhjal.

5.2 Mudeli interpretatsioon

Isikust tingitud mõju õnnestust kokku leida 802-le inimesele. Juhuslike mõjude jaotust kirjeldab joonis 7. Näeme, et valdav enamus patsiente on üle 0 väärtuse, mis tähendab, et nemad peaksid keskmisest paremini ravisoostuma. Kui valida juhusliku mõju suuruse järgi näiteks üks "hea ravimisoostuja" ning üks "halb soostuja", kes tarbivat sama ravimit samal aastal ning on ühel aastal sündinud ja võrdetugu,

siis isikust tingitud mõju tõttu on "hea soostuja" šanss olla ravimisoostuv pea 5 korda suurem (võrdluseks olid võetud isikud, kelle juhusliku mõju koefitsendid olid 0.59 ja -2.225). Kui vaadata nüüd nendele arvutatud CMA-d vastavate tunnustega, siis näeme, et "halb soostuja" omab CMA-d 0.16 ning "hea soostuja" CMA-d 1, mis võiks aimu anda, et isikust tingitud mõju võib meil hästi aidata ennustada ravimisoostumist.



Joonis 7. Patsientide juhuslike mõjude jaotus

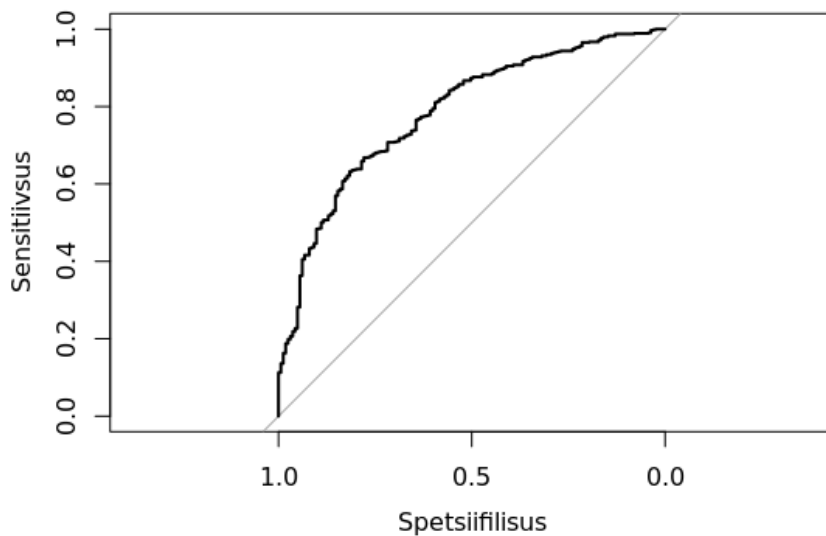
Uurime nüüd, kui hea meie loodud mudel on. Selleks kasutame testandmestikku, kuhu sai juhuslikult valitud iga patsiendi kohta 1 vaatlus, ehk samuti 802 patsiendi tulemused. Tabelis 2 on välja toodud tulemused

Tabel 2. Segamudeli eksimismatriks

	Tegelikult mittesoostuv	Tegelikult soostuv
Ennustatud mittesoostuv	97	124
Ennustatud soostuv	66	515

Näeme, et loodud mudel klassifitseerib korrektselt 76% patsientidest, mis on juba üsna aktsepteeritav tulemus. Kuna hetkel oli ravimisoostumuse otsustuspiiriks valem: $CMA > 0.8$, siis loetakse ravimisoostuvaks, kuid mis siis, kui me muudaks seda piiri? Selleks uurime ROC kõverat, mille joonealune pindala, ehk AUC, annab ka aimu mudeli headuse kohta (vt Joonis 8). ROC kõvera joone pealt on võimalik valida erinevate otsustuspiiride vahel, et saada soovitud sensitiivsuse ja spetsiifilisuse vahekord [11].

- Sensitiivsus - näitab, kui suure osa sündmuse toimumisest ennustab õigesti
- Spetsiifilisus - näitab, kui suure osa sündmuse mittetoimumisest ennustab õigesti



Joonis 8. Segamudeli ROC kõver

Joonealune pindala, ehk AUC tuleb 0.78 ning sellest võib juba järeldada, et mudel suudab ennustada soostuvaid ja mittesoostuvaid korrektselt oluliselt paremini, kui

juhuslikult pakkudes. Kui AUC oleks 0.5, oleks tegemist juhusliku pakkumisega ning joonisel 8 tähistaks sellise mudeli ROC kõverat hall joon. Mida lähedamal AUC väärtus 1-le on, seda paremaks mudelit peetakse [11].

6 Juhuslik mõju logistilises regressioonis

Eelmises peatükis sai leitud igale patsiendile vastav juhusliku mõjust tingitud suurus. Soovime nüüd uurida, kas neid leitud väärtusi tasuks ka teist liiki mudelite puhul arvestada, et parandada ebatäpsete mudelite otsustustäpsust ning uurida, kas isikust tingitud mõju kehtib ka üle erinevate ravimite.

6.1 Logistiline regressioonimudel

Koostame meie andmestiku põhjal fikseeritud mõjudega logistilise regressioonimudeli. Selleks valime meie kordusmõõtmistega andmestikust välja kõik need, kes tarvitavad ravimit "R03AK06" ning seda esimest aastat. Esimest aastat just sellepärast, kuna seal on CMA suuruste vahel kõige rohkem varieeruvust. Saame andmestiku, kus iga patsiendi kohta on 1 vaatlus ning hindame mudeli nende väljavaltute peal. Saame mudeli kujul:

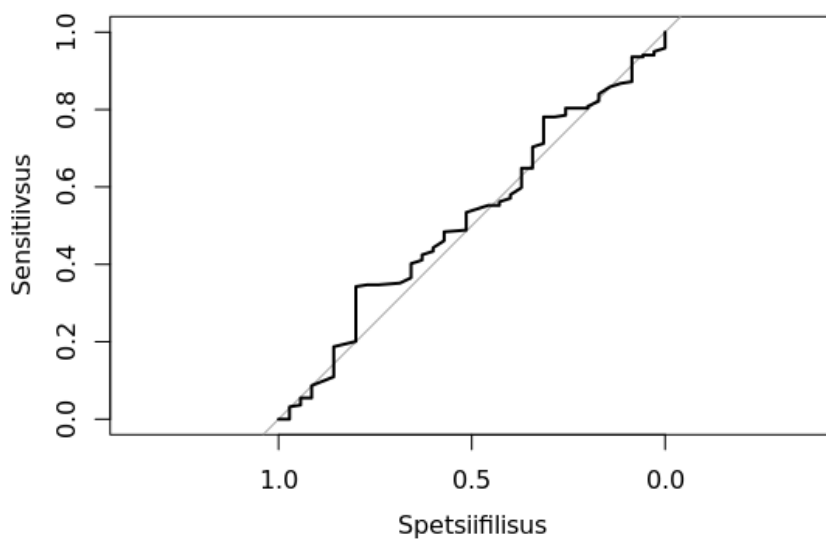
$$\text{logit}(\text{on soostuv}) = -3.67 + 0.0022 \cdot (\text{sünniaasta}) + 0.034 \cdot (\text{sugu} = \text{mees})$$

Selle mudeli puhul tuleb tähele panna, et ükski neist tunnustest mudelis ei osutunud otsustusnivool 0.05 statistiliselt oluliseks. Tabelist 3 on näha, et testides mudelit teise ravimi andmetel (kõik need, kelle ravimikood on R03AK10 ning 1. aasta), on selle mudeli otsustusvõime väga halb. Korrektselt klassifitseerib see ainult 29% patsientidest, ehk veel halvemini, kui võiks eeldada huupi pakkujalt.

Tabel 3. Ilma juhusliku mõjuta mudeli eksimismatriks

	Tegelikult mittesoostuv	Tegelikult soostuv
Ennustatud mittesoostuv	26	172
Ennustatud soostuv	9	47

Kui vaadata selle mudeli ROC kõverat (vt Joonis 9) näeme, et meie kõver on üsna halli joone lähedal, mis annab aimu, et ka otsustuspiiri muutmine ei muudaks mudeli ennustusvõimet oluliselt paremaks.



Joonis 9. Ilma juhusliku mõjuta mudeli ROC kõver

Proovime nüüd korrata sama protsessi, kuid lisame seekord mudelit hinnates korrigeeriva vektorina 5. peatükist saadud juhuslike efektide mõjud. Saame mudeli kujul:

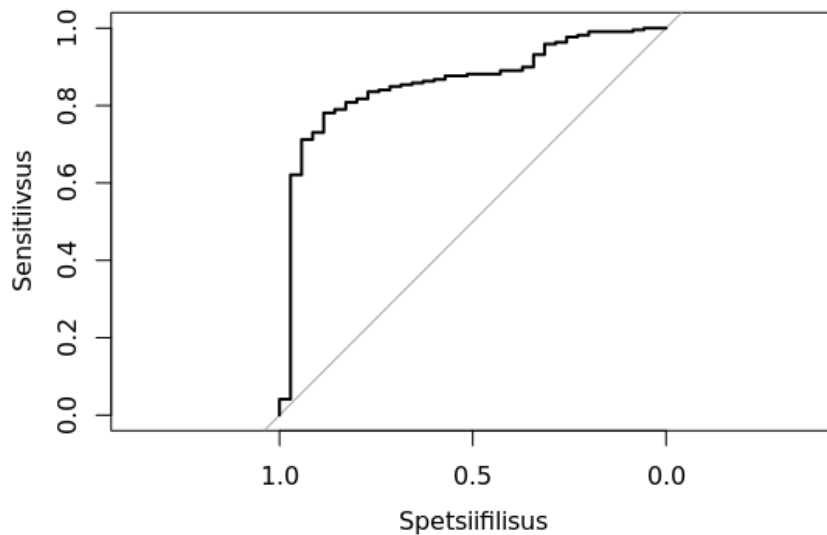
$$\text{logit}(\text{on soostuv}) = 1.012 + -0.00006 \cdot (\text{sünniaasta}) - 0.017 \cdot (\text{sugu} = \text{mees}),$$

mis hinnatud samuti ravimi "R03AK06" peal ning jällegi ei osutunud ükski nendest tunnustest statistiliseks oluliseks. Vaadates eksimismatriksit "R03AK10" testandmestikul, saame seekord palju parema täpsuse (vt Tabel 4).

Tabel 4. Korrigeeritud logistilise regressioonimudeli eksimismatriks

	Tegelikult mittesoostuv	Tegelikult soostuv
Ennustatud mittesoostuv	32	62
Ennustatud soostuv	3	157

Peale seda, kui oleme ette andnud juhuslike mõjude vektori mudelisse, et arvestada isikumõju, klassifitseerib meie uus mudel õigesti 75% patsientidest, mis on oluliselt parem tulemus, kui tavalise logistilise regressioonimudeli puhul, mis võtab arvesse ainult patsiendi sugu ja vanust. Vaatame ka ROC kõverat ning AUC väärtust (vt joonis 10).



Joonis 10. Korrigeeritud logistilise regressioonimudeli ROC kõver

ROC kõvera joonealune pindala tuli 0.86, mis on isegi kõrgem tulemus, kui varasemalt koostatud juhuslike mõjudega mudel, mis võttis arvesse ka ravimikoodi ning see väidab, et teoreetiliselt suudab konkreetne mudel vaadeldud mudelitest kõige paremini ravimisoostumise ja mittesoostumise klasse korrektselt klassifitseerida. Näeme, et joonel leidub ka punkt, kus teatud CMA otsustuspiiri juures oleks sellise lihtsa mudeli spetsiifilisus ja sensitiivsus 0.8, mis oleks väga hea statistilise testina. Sarnane tulemus on ka siis, kui vaatame mudeli, mille koostame "R03AK06" andmestikul, ennustusvõimet ravimiandmete peal, mille kood on "R03AK07", mis annab aimu, et meie leitud isikuomaduste mõjud üldistuvad ka üle ravimite.

Kokkuvõte

Töö eesmärgiks oli uurida patsiendi isikuomaduste mõju tema ravimisoostumusele. Selgus, et astmaravimite tarvitamise puhul mängib see tunnus väga olulist rolli, kuna patsiendi ID-d kaasav mudel oli oluliselt parema ennustusvõimega, kui lihtne mudel, mis ei kaasa seda. Väga paljude patsientide puhul avastati, et neil on miskit, mis paneb neid keskmisest patsiendist paremini ravimeid võtma, kuid leidub ka neid, kelle isikuomadus panustab väga negatiivselt ravikuuri järgimisse.

Lisaks uuriti ravimisoostumust aastate kaupa ning leiti, et mida kauem on ravimeid võetud, seda suurema tõenäosusega täidab patsient retseptiravimite ostmist vajalikus mahus.

Leiti ka mudel, mille abil on võimalik prognoosida isiku ravimisoostumist, võttes arvesse isikuomadust tekkinud eripära. Leitud arvulisi suurusi eelmainitud tunnusele oli võimalik edasi kanda teistesse ennustusalgoritmidesse, et prognoosida üle ravimite ravimisoostumist.

Kasutatud kirjandus

- [1] John S. Rumsfeld P. Michael Ho Chris L. Bryson. “Medication Adherence. Its Importance in Cardiovascular Outcomes”. In: *Circulation* 119 (2009), pp. 3028–3035.
- [2] Dan Dediu Samuel Allemann Alexandra L. Dima. *AdhereR: Adherence to Medications*. 2020. URL: <https://cran.r-project.org/web/packages/AdhereR/vignettes/AdhereR-overview.html>.
- [3] Patsiendijuhend. *Täiskasvanute astma käsitus esmatasandil*. Feb. 22, 2016. URL: <https://www.ravijuhend.ee/patsiendivarav/juhendid/84/taiskasvanute-astma-kasitus-esmatasandil>.
- [4] NHS UK. *Asthma treatment. Treatment*. Apr. 19, 2021. URL: <https://www.nhs.uk/conditions/asthma/treatment/>.
- [5] Trevor A.J. Katzung B.G. Kruidering-Hall M. *Drugs used in asthma chronic obstructive pulmonary disease. Katzung Trevor’s Pharmacology: Examination Board Review, 12e. McGraw Hill*. 2019. URL: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2465§ionid=197943876>.
- [6] Tushar Bajaj. Eric Hsu1. *Beta 2 Agonists. Ross University School of Medicine*. 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542249/#article-18234.s9>.
- [7] P.J. Barnes. “The role of inflammation and anti-inflammatory medication in asthma”. In: *Elsevier Science* 96 (2002), S9–S14.
- [8] Sandro Sperandei. “Understanding logistic regression analysis”. In: *Biochemia Medica* 24 (2014), pp. 12–18.

- [9] Esben Budtz-Jørgensen Klaus Larsen Jørgen Holm Petersen and Lars Endahl. “Interpreting Parameters in the Logistic Regression Model with Random Effects”. In: *Biometrics* 56 (2000), pp. 909–914. URL: <https://www.jstor.org/stable/2676942?seq=3>.
- [10] Kaari Kuus. *Ravimisoostumise ennustamine kroonilistel haigetel eelneva käitumise põhjal*. Bakalaureusetöö. 2021.
- [11] Tanel Kaart. *Statistika ja modelleerimise baaskoolitus õppejõududele ja juhendajatele*. 2012. URL: http://www.eau.ee/~ktanel/statmod_baas/Loeng3_2012.pdf.

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Jarmo Pähklamäe,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose "Ravimisoostumuse ennustamine patsiendi isiku põhjal", mille juhendaja on Raivo Kolde, 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'i litsentsiga CC BY NC ND 4.0, 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.

Jarmo Pähklamäe

10.05.2022

Lisa 1. Ravimikoodid ja toimeained

ATC kood	ATC rühm/toimeaine(d)	Ravimi klassifikatsioon
R03	Hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained	
R03A	Inhaleeritavad adrenergilised ained	
R03AC	Selektiivsed beeta-2-adrenomimeetikumid	
R03AC02	Salbutamool	SABA
R03AC03	Terbutaliin	SABA
R03AC04	Fenoterool	SABA
R03AC12	Salmeterool	LABA
R03AC13	Formoterool	LABA
R03AC18	Indakaterool	LABA
R03AK	Adrenergilised ained kombinatsioonis kortikosteroidide või teiste ainetega, v.a. antikolinergilised	
R03AK06	Salmeterool+ flutikasoon	Kombineeritud: IKS+ LABA
R03AK07	Formoterool+ budesoniid	Kombineeritud: LABA+ IKS
R03AK08	Formoterool+ beklometasoon	Kombineeritud: LABA+ IKS
R03AK10	Vilanterool+ flutikasoonfuroaat	Kombineeritud: LABA+ IKS
R03AK13	Salbutamool+ beklometasoon	Kombineeritud: SABA+ IKS
R03AL	Adrenergilised ained kombinatsioonis antikolinergiliste ainetega, k.a kolmik kombinatsioonid kortikost	
R03AL01	Fenoterool+ ipratroopiumbromiid	Kombineeritud: SABA+ SAMA
R03AL02	Salbutamool+ ipratroopiumbromiid	Kombineeritud: SABA+ SAMA
R03AL03	Vilanterool+ umekliidiinium	Kombineeritud: LABA+ LAMA
R03AL04	Indakaterool+ glükopürroonium	Kombineeritud: LABA+ LAMA
R03AL05	Formoterool+ akliidiinium	Kombineeritud: LABA+ LAMA
R03AL06	Olodaterool+ tiotropium	Kombineeritud: LABA+ LAMA
R03AL08	Vilanterool+ umekliidiinium+ flutikasoonfuroaat	Kombineeritud: LABA+ LAMA+ IKS
R03AL09	Formoterool+ glükopürroonium+ beklometasoon	Kombineeritud: LABA+ LAMA+ IKS
R03B	Teised inhaleeritavad hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained	
R03BA	Glükokortikoidid	
R03BA02	Budesoniid	IKS
R03BA05	Flutikasoon	IKS
R03BA08	Tsiklesoniid	IKS