

TARTU ÜLIKOOL
LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND
MATEMAATIKA JA STATISTIKA INSTITUUT

Mihkel Jüri Pius
**Antipsühhootiliste ravimite mõju südame- ja
ainevahetushaigustele**

Matemaatiline statistika
Bakalaureusetöö (9 EAP)

Juhendajad: PhD Maris Alver,
PhD Märt Möls

TARTU 2025

ANTIPSÜHHOOTILISTE RAVIMITE MÕJU SÜDAME- JA AINEVAHETUSHAIGUSTELE

Bakalaureusetöö

Mihkel Jüri Pius

Lühikokkuvõte

Käesoleva töö eesmärgiks oli uurida skisofreenia diagnoosiga isikute seas antipsühhootiliste ravimite mõju südame- ja ainevahetushaiguste tüsistutele ja nende haiguste kujunemisele. Esmalt käsitleti töös kasutatud valimit, mis koosneb Eesti geenivaramuga liitunud indiviididest, kellel on tervishoiueandmete järgi diagnoositud skisofreenia. Seejärel tutvustati töös kasutust leidnud statistilisi meetodeid: log-lineaarne mudel ja Cox'i võrdeliste riskide mudel. Analüüsi osas rakendati negatiivse binoomjaotuse mudelit, hindamaks ravijärgimuse mõju unikaalsete südame- ja ainevahetushaiguste diagnooside saamise arvule. Analüüsiosa teises pooles uuriti ravijärgimuse mõju spetsiifilisemalt kahele haiguse, kõrgvererõhktõve ja teist tüüpi diabeedi, kujunemise riskile, kasutades Cox'i võrdeliste riskide mudelit.

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

Märksõnad: Elukestusanalüüs, geenivaramu, skisofreenia.

ANTIPSYCHOTIC TREATMENT IMPACT ON CARDIOVASCULAR AND METABOLIC DISEASES

Bachelor thesis

Mihkel Jüri Pius

Abstract

The aim of this study was to examine the impact of antipsychotic medication on complications of cardiovascular and metabolic diseases and the development of these diseases among individuals diagnosed with schizophrenia. The first part of the study discusses the sample used, which consists of individuals who have joined the Estonian Biobank and had a schizophrenia diagnosis. Subsequently the statistical methods employed in the study are introduced: the log-linear model and the Cox proportional hazards model. In the analysis section, a negative binomial regression model was applied to estimate the effect of medication adherence on the number of unique diseases diagnosed. In the second part of the analysis, the effect of medication adherence on the risk of developing a selection of the diseases of interest was examined, using the Cox proportional hazards model.

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

Key Words: Survival analysis, biopank, schizophrenia.

Sisukord

Sissejuhatus	4
1 Andmestiku kirjeldus	5
2 Metoodika	9
2.1 Log-lineaarne mudel	9
2.2 Elulemusanalüüs	11
2.2.1 Elulemusfunktsioon	11
2.2.2 Riskifunktsioon	12
2.2.3 Tsenseerimine	12
2.2.4 Cox'i võrdeliste riskide mudel	13
3 Analüüs	14
3.1 Mudelid saadud diagnooside arvule	14
3.2 Saadud diagnooside arv, arvestades kirjeldavaid tunnuseid	16
3.3 Suhteliste riskide mudelid	20
4 Arutelu	22
Kokkuvõte	24
Kasutatud allikad	25
Lisa 1. Andmestikus esinenud haiguste RHK 10 koodid	27

Sissejuhatus

Käesoleva töö eesmärgiks oli uurida skisofreenia diagnoosiga isikute seas antipsühhootiliste ravimite mõju südame- ja ainevahetushaiguste tüsistustele ja nende haiguste kujunemisele. Uuring teostati väljastuse 6-7/GI/32521 raames ja saanud Eesti bioetika inimuuringute nõukogu kooskõlastuse (24 märts 2020, nr 1.1-12/624). Kasutatavad andmed väljastati EGV (Eesti geenivaramu) väljastusloa S47 alusel.

Skisofreenia on neuropsühhiaatriline häire, millele on iseloomulikud episoodilised hallutsinatsioonid, luulud ning huvi- ja energiapuudus (Jauhar *et al.*, 2022). Võrreldes ülejäänud elanikkonnaga, on skisofreenia diagnoosiga isikute eluiga 15-20 aastat lühem (Correll *et al.*, 2022) ning südame- ja ainevahetushaiguste esinemine sagedasem (Vancampfort *et al.*, 2015). Samuti on antipsühhootilist ravi seostatud mitmete ainevahetushäirete ja kaalutõusuga (Pillinger *et al.*, 2020). Sellest tulenevalt oli käesoleva uuringu eesmärgiks uurida, kas antipsühhootiliste ravimite tarvitamise määr mõjutab südame- ja ainevahetushaiguste kujunemist ja tõttu nende haiguste tõttu arsti juurde pöördumiste arvu.

Töö esimeses osas on antud ülevaade kasutatud andmetest ja nende pärinemist. Teises peatükis on kirjeldatud töös kasutatud statistilisi meetodeid, milleks olid log-lineaarne mudel ja Cox'i võrdeliste riskide mudel. Viimases osas on välja toodud analüüsitulemused ja nendest tulenevad järeldused.

1 Andmestiku kirjeldus

Töös kasutatakse Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu andmeid, mida on kogutud 2002. aastast alates. Tänapäevaks on biopangas geenidoonoreid üle 210 000 ehk ligikaudu 20% Eesti täisealisest elanikkonnast. (*Üldinfo. Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu 2023*) Geenivaramuga liitudes täidetakse küsimustik, mis sisaldab lisaks antropomeetrilistele tunnustele informatsiooni ka inimese elustiili, rahvuse ja haridustaseme kohta. Samuti antakse nõusolek täiendada andmeid teiste riiklike andmekogude põhjal, näiteks Tervisekassa, sh retseptikeskus, e-Tervis, surmaregister, rahvastikuregister, vähiregister, ning Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) ja Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK) (Milani *et al.*, 2025).

Käesolevas töös defineeriti uuritav valim seisuga 31. märts, 2023. Valim koosneb Eesti geenivaramuga liitunud skisofreenia diagnoosiga isikutest. Skisofreenia diagnoosiga individideks loeti geenidoonorid, kellel oli vastavalt rahvusvahelise haiguste klassifikatsioonile (RHK; ingl *ICD - International Classification of Diseases*) skisofreeniaspektri häire diagnoos koodiga F20-F29. Kuigi uuringu lõppkuupäeva seisuga oli geenivaramus 2473 nimetatud diagnoosiga indiviidi, rakendati valimi täpsustamiseks järgmisi kriteeriume. Valimist jäeti välja isikud, kelle kohta puudusid retseptiravimite ostuandmed, kellel oli diagnoositud ka bipolaarne meeleoluhäire (RHK F31), kelle varaseim skisofreenia diagnoosi saamise vanus oli kas väiksem kui 15 aastat või suurem kui 40 aastat. Arvestades, et raviarvete digitaliseerimisega alustati Eestis 2004. aastal, jäeti lisaks välja individid, kelle esimene skisofreeniaspektri häire diagnoos või antipsühhootilise ravi (anatomilis-terapeutilis keemilise, ingl *ATC - Anatomical Therapeutic Chemical*, klassifikatsiooni koodiga N05A*) ost leidis aset enne 2006. aastat. Kaheaastase puhverperioodi arvestamine võimaldas täpsemalt määrata individide ravi alustamise hetk. Lõpliku valimi moodustasid 677 skisofreeniaspektri häire diagnoosiga indiviidi. (Alver *et al.*, 2024)

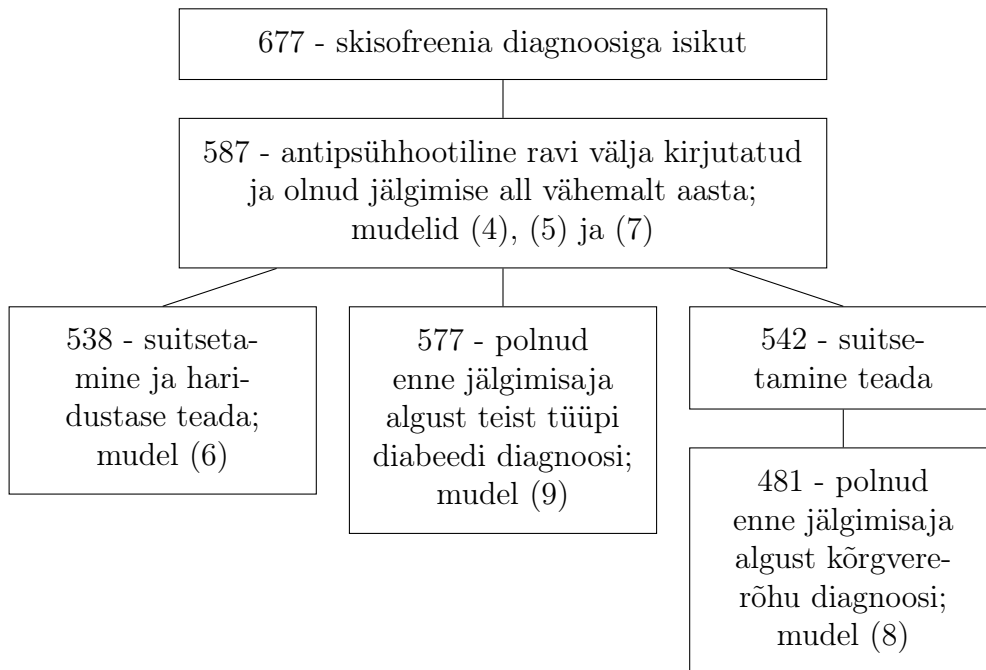
Andmestikus on isikute sugu, sünniaasta, haridustase ja suitsetamise staatus, mis on saadud geenivaramuga liitudes täidetud küsimustiku vastustena. Surmakuupäevad pärinevad surmaregistrist. Haiguste diagnoosid ja kuupäevad pärinevad Tervisekassast, e-Tervisest, PERH-ist, TÜK-ist ja surmaregistrist. Kuigi põhirõhk oli südame- ja ainevahetushai-

gustel, kaasati ka teisi kroonilisi haiguseid, näiteks hingamisteede haigused. Nimekiri analüüsis käsitletud erinevate haiguste diagnoosidest on lisas 1. Antipsühhootilise ravi andmed pärinevad Tervisekassa raviarvetest ja Tervisekassa retseptikeskuse andmestikust. Valimile on arvatud ka esimese aasta ravijärgimus nii ravi väljakirjutamisest kui ka esimesest ostukuupäevast. Kuna terviseandmetes puuduvad raviarsti poolt määratud ravi manustamise soovitusel, siis eeldati, et antipsühhootilist ravimit võetakse üks tablett päevas. Seega on arvestatud, et iga patsiendi ostetud tablett panustab ostukuupäevast või ravimi väljakirjutamisest alates ühe päeva raviperioodi. Samuti arvestatakse, et ajal, mil inimene on hospitaliseeritud psühhootilise haigusepisoodiga, saab ta antipsühhootilist ravi. Osa patsiente saavad ka pikaajalise mõjuga antipsühhootilist ravi süstina, mis retseptikeskuse andmetes ei kajastu, kuid on raporteeritud Tervisekassas protseduurina. Selle protseduuri raviperioodi pikkuseks on arvestatud 28 päeva. Kattuvaid raviperioode arvestati ühekordselt ja nii saadi esimese aasta ravijärgimus osakaaluna.

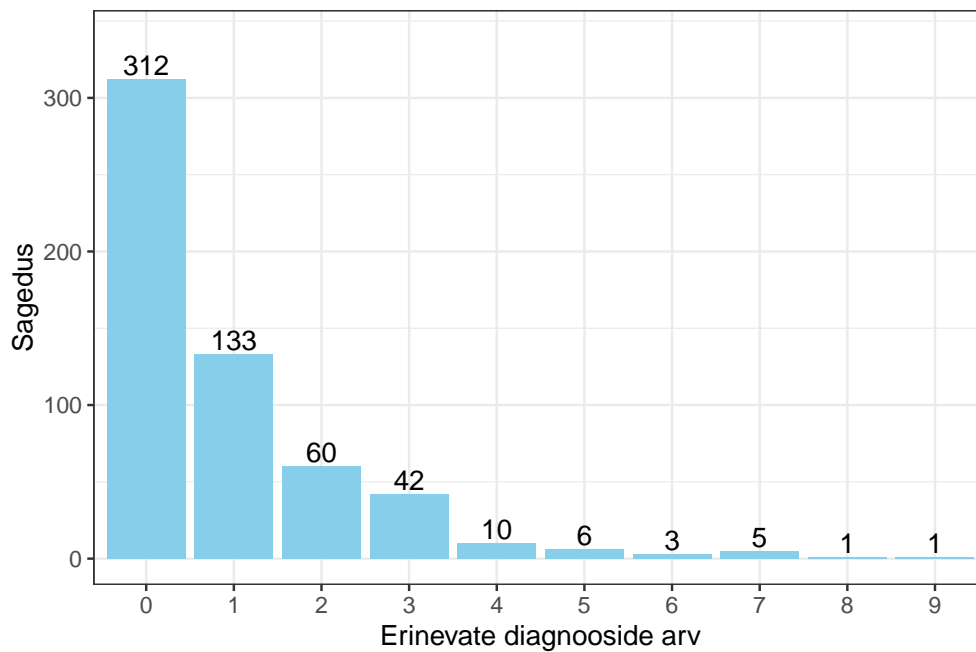
Töö käigus laiendati ravijärgimuse arvutamise ideed ka järgnevatele aastatele, kasutades selleks vaid väljaostetud retseptide raviperioode. Iga inimese jälgimisaeg antipsühhootilise ravimi väljakirjutamisest alates jaotati aastapikkusteks lõikudeks. Viimase segmendi pikkuse määras kas jälgimisaega lõppemine või huvipakkuva ainevahetus- või südamehaiguse diagnoos. Seejärel arvutati, sarnaselt eelkirjeldatule, iga perioodi jaoks retseptiravil oldud päevade osakaal kogu päevade arvust.

Andmestikus olevast 677 isikust on 364 (53,8%) naised ja 313 (46,2%) mehed. Eelmainitud 677-st indiviidist 587-le oli vähemalt aasta enne jälgimisaega lõppu, milleks oli kas isiku surm või 31.03.2023, välja kirjutatud antipsühhootiline ravi, neist 582 olid ka ravi välja ostnud. Esimesest ravimi väljakirjutamise kuupäevast alates on aastase ravijärgimuse mediaan 51,2%. Liitumisküsimustiku hetkel oli endiseid või hetkeseid suitsetajaid kokku 377 (57,7%), mittesuitsetajaid 248 (36,6%) ja 52 (7,7%) isiku kohta andmed puudusid. Mediaanvanus, mil antipsühhootilist ravi esmakordselt välja kirjutati, on 27,1 aastat. Töös hinnatud mudelite puhul on kasutatud eri suurustega valimeid, nende mahtudest parema ülevaate andmiseks on joonis 1. Joonistel 2 ja 3 on kujutatud erinevate südame- ja ainevahetushaiguste diagnooside arvude ja jälgimisaegade jaotused 587-le indiviidile,

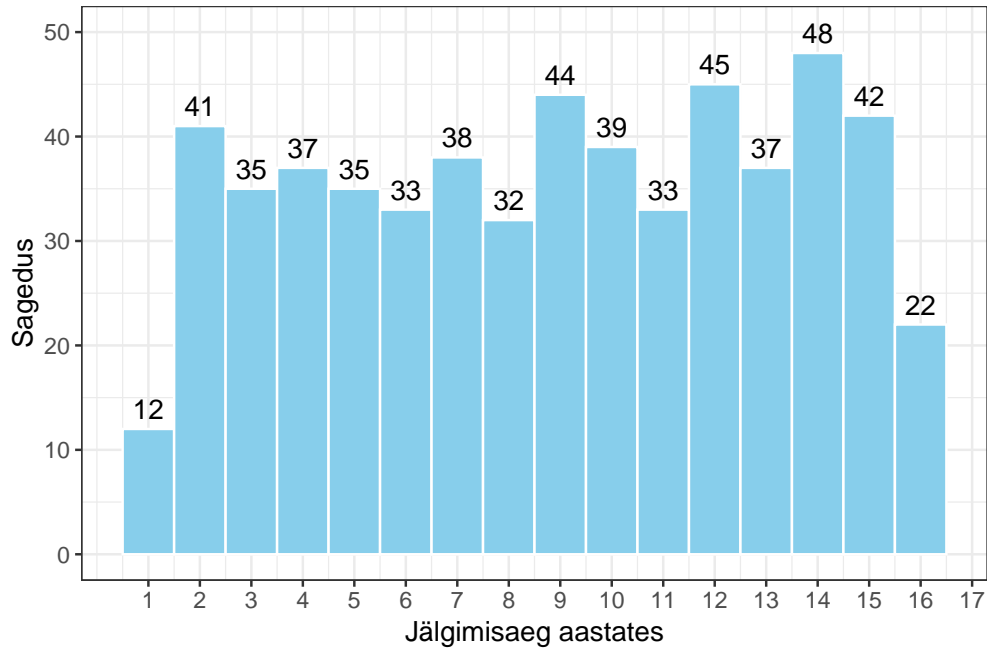
kellele oli ravi välja kirjutatud ja kes olid jälgimise all vähemalt aasta.



Joonis 1: Hinnatavates mudelites kasutatavad valimimahud.



Joonis 2: Erinevate südame- ja ainevahetushaiguste diagnooside arv jälgimisaja jooksul.



Joonis 3: Jälgimisaja pikkuste jaotus.

2 Metoodika

Antud peatüki eesmärgiks on tutvustada töös kasutust leidvat statistilist metoodikat.

2.1 Log-lineaarne mudel

Alapeatükk on kirjutatud raamatu „Foundations of Linear and Generalized Linear Models“ (Agresti, 2015) põhjal.

Kui uuritava tunnuse Y jaotus kuulub eksponentsiaalsete jaotuste perre, nimetatakse mudelit kujul

$$g(\boldsymbol{\mu}) = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}$$

üldistatud lineaarseks mudeliks. Kui mudelis on n vaadeldavat väärtust ja p hinnatavat parameetrit β_i , siis

- $\boldsymbol{\mu} = (\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_n)$ on uuritava tunnuse $n \times 1$ vektori $\mathbf{y} = (y_1, y_2, \dots, y_n)$ tinglik keskväertuste vektor $E(\mathbf{y}|\mathbf{X})$,
- \mathbf{X} on $n \times p$ mudelimaatriks, mis koosneb on p seletava tunnuse väärtusest n vaatlusobjekti jaoks,
- $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)^T$ on hinnatavate parameetrite $p \times 1$ vektor,
- funktsiooni $g(\cdot)$ keskväertusest $\boldsymbol{\mu}$ nimetatakse seosefunktsiooniks.

Seosefunktsiooni $g(\cdot)$ valik sõltub uuritava tunnuse Y jaotusest, üldtuntud on logit ja identsus seosefunktsioonid. Kui seosefunktsiooniks on log, nimetatakse mudelit log-lineaarseks mudeliks, üldkujuga

$$\ln(\boldsymbol{\mu}) = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} \quad \text{või} \quad \ln(\mu_i) = \sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij}, \quad i = 1, \dots, n. \quad (1)$$

Sellest tulenevalt avaldub tinglik keskvärtus μ_i kujul

$$\mu_i = \exp\left(\sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij}\right) = \prod_{j=1}^p \exp(\beta_j x_{ij}), \quad i = 1, \dots, n. \quad (2)$$

Log-linearse mudeli kasutamise kasuks võib rääkida teadmine, et uuritav tunnus Y on diskreetne ja mittenegatiivne, nagu näiteks loendusandmed. Mudel (2) on multiplikaatiivne, keskvärtus μ_i suureneb e^{β_j} korda, kui kirjeldav tunnus x_{ij} kasvab ühe ühiku võrra.

Loomulik on arvata, et uuritava tunnuse y_i väärtus on proportsionaalne mingi väärtusega t_i , näiteks baaris joodud õlude arv võib olla proportsionaalne küllastajate arvuga. Arvestades ka teisi kirjeldavaid tunnusteid on log-lineaarne mudel suhtarvule y_i/t_i kirja pandav kui

$$\ln\left(\frac{\mu_i}{t_i}\right) = \sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij}, \quad i = 1, \dots, n.$$

Kuna $\ln(\mu_i/t_i) = \ln \mu_i - \ln t_i$ ja arvestades mudeli üldkuju (1), saame

$$\ln(\mu_i) = \ln t_i + \sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij}, \quad i = 1, \dots, n,$$

kus parandusliiget $\ln t_i$ nimetatakse *offset*'ks. Tinglik keskvärtus avaldub kujul

$$\mu_i = t_i \cdot \exp\left(\sum_{j=1}^p \beta_j x_{ij}\right) = t_i \cdot \prod_{j=1}^p \exp(\beta_j x_{ij}), \quad i = 1, \dots, n.$$

Üks tuntumaid log-lineaarsetest mudelitest on Poissoni regressioon, mille puhul eeldatakse, et uuritava tunnuse Y jaotus on Poissoni jaotus parameetriga μ_i . Poissoni jaotuse üks tähtsamaid omadusi on, et

$$E(Y) = D(Y) = \mu_i.$$

Poissoni mudelit hinnates, tuleb ka kontrollida kas eelnimetatud eeldus kehtib. Kui skaalaparameter $\varphi = DY/EY \approx 1$, siis võib Poissoni jaotust kasutada, kui $\varphi > 1$ on tegemist ülehajuvusega, kui $\varphi < 1$ siis alahajuvusega. Ülehajuvuse esinedes hinnatakse Poissoni mudeli asemel kas negatiivse binoomjaotuse mudel või kvaasi-Poissoni mudel. Kvaasi-Poissoni mudelit hinnates tuleb arvestada ka tõepära funktsiooni puudumise tagajärgedega, nagu näiteks Akaike informatsioonikriteeriumi kaotamisega.

2.2 Elulemusanalüüs

Alapeatükk on kirjutatud raamatu „Modelling Survival Data in Medical Research“ (Collett, 2023) põhjal.

Elulemus- või elukestvusanalüüs on statistika haru, mis nagu nimigi ütleb, uurib elukestvust. Kuid ainult elukestvuse uurimisega valdkond ei piirdu, laiemalt kasutatakse elulemusanalüüsi uurimaks aega mingist alghetkest ükskõik millise huvipakkuva sündmuse toimumishetkeni. Näiteid elulemusanalüüsi rakendustest võib tuua mitmeid, alustades inimeste suremusest, sarnaselt võib uurida ka muude objektide elukestvust, näiteks taimede või masinate. Muidugi ei pruugi elulemusanalüüs uurida ainult aega surmani, huvi võib pakkuda ka ajavahemik jälgimisaja algusest haigestumise hetkeni või hoopis haigusest tervenemiseni.

2.2.1 Elulemusfunktsioon

Elulemusanalüüsi üheks olulisemaiks alustalaks on elulemus- või elukestvusfunktsioon. Olgu uuritavate objektide puhul juhuslik suurus T aeg jälgimisaja algusest huvipakkuva sündmuse toimumiseni, ehk lühidalt elukestvus, ja t selle realiseerunud väärtus. Selle juhusliku suuruse jaotusfunktsioon $F(t)$ on kujul

$$F(t) = P(T < t) = \int_0^t f(u) du, \quad (3)$$

kus $f(t)$ on T tihedusfunktsioon. Elulemusfunktsiooniks $S(t)$ nimetatakse tõenäosust, et

elukestvus on suurem kui t . Seega jaotusfunktsioonist (3) tulenevalt saame

$$S(t) = P(T \geq t) = 1 - F(t) = 1 - \int_0^t f(u) du.$$

2.2.2 Riskifunktsioon

Teine tähtis elulemusanalüüsi osa on riskifunktsioon $h(t)$, mis kirjeldab huvipakkuva sündmuse toimumise riski ajahetkel t . Tõenäosus, et elulemus T jääb ajahetkede t ja $t + \delta t$ vahele, tingimusel, et elukestvus on vähemalt T , on $P(t \leq T < t + \delta t \mid t \leq T)$. Jagades selle tingliku tõenäosuse ajahetke pikkusega δt , on tulemuseks risk ajaihiku kohta. Riskifunktsiooniks $h(t)$ nimetatakse piirväärtust

$$h(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \delta t \mid t \leq T)}{\delta t}.$$

Tingliku tõenäosuse valemi $P(A \mid B) = P(A \cap B)/P(B)$, jaotusfunktsiooni omaduste, elulemusfunktsiooni ja tuletise definitsioonide tõttu kehtib ka seos

$$h(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \delta t)}{\delta t \cdot P(t \leq T)} = \frac{1}{S(t)} \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{F(t + \delta t) - F(t)}{\delta t} = \frac{f(t)}{S(t)}.$$

2.2.3 Tsenseerimine

Kui uuritava tunnuse, elulemusanalüüsi kontekstis elukestvuse, väärtus t ei ole täpselt teada, kuid on teada, et see on suurem või väiksem väärtusest c , öeldakse, et vaatlus on tsenseeritud. Kui tegelik, teadmata väärtus t on suurem teadaolevast väärtusest c , on vaatlus paremalt tsenseeritud, kui $c > t$, siis vasakult tsenseeritud. Eksisteerib ka kolmandat tüüpi tsenseerimist, kus uuritava tunnuse kohta on teada, et see jääb kahe väärtuse vahele, sel juhul on vaatlus intervallis tsenseeritud. Praktikas esineb paremalt tsenseerimist tihti, kuna analüüsi tegemise hetkeks ei pruugi sugugi kõigi vaatlusalustega huvipakkuvat sündmust olla juhtunud.

Tsenseeritud andmete analüüs põhineb sageli eeldusele, et tsenseerimine on mitte-informatiivne,

ehk tegelik sündmuse toimumise aeg ja tsenseerimise aeg on sõltumatud. Terviseandmete kontekstis tähendab see, et tsenseerimine ei tohi sõltuda vaadeldava tervislikust seisundist.

2.2.4 Cox'i võrdeliste riskide mudel

Kategooriliste argumenttunnuste puhul on võimalik ka erinevaid elulemusfunktsioone mitteparameetrilisi meetodeid kasutades võrrelda. Kui erinevate grupide arv aga kasvab või soovitakse uurida ka pidevate tunnuste, näiteks vanuse, mõju elukestvusele leiab sageli kasutust Cox'i võrdeliste riskide mudel.

Olgu uuringus n vaadeltavat objekti ja p argumenttunnust X_1, X_2, \dots, X_p . Tähistagu i -nda objekti argumenttunnuste väärtuseid vektor $\mathbf{x}_i = (x_{1i}, x_{2i}, \dots, x_{pi})^T$ ja $h_0(t)$ baasriskifunktsiooni, ehk riskifunktsiooni objekti puhul kelle kõigi seletavate tunnuste väärtused on nullid. Cox'i mudeli kohaselt on i -nda objekti riskifunktsioon kujul

$$h_i(t) = h_0(t)\psi(\mathbf{x}_i),$$

kus $\psi(\cdot)$ on antud objekti argumenttunnuste funktsioon, mis näitab riskifunktsiooni suhet baasriskifunktsiooniga, ehk suhtelist riski hetkel t . Mudeli eelduste kohaselt ei sõltu argumenttunnused ajast, ning seetõttu on $\psi(\mathbf{x}_i)$ konstant ja riskifunktsioonide suhe ei sõltu ajast, ehk seos on võrdeline.

Kuna $\psi(\cdot)$ ei tohi olla negatiivne, sest muidu oleks ka riskifunktsioon $h_i(t)$ negatiivne, kasutatakse sageli eksponentfunktsiooni. Sel juhul on i -nda objekti riskifunktsiooni kuju

$$h_i(t) = h_0(t) \exp(\beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi}) = h_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}_i),$$

kus $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)$ on mudeli hinnatud parameetrite vektor. Mudel ei eelda, et baasriskifunktsioon $h_0(t)$ oleks mingi kindla kujuga, ning seetõttu nimetatakse seda poolparameetriliseks.

3 Analüüs

Peatükis hinnatud mudelite lõikes erineb kaasatud indiviidide arv. Selle seletamiseks ja jälgimise abistamiseks on andmestiku kirjelduse peatükis joonis 1. Kõik otsused võetakse vastu 95% usaldusnivool, usaldusintervalli tähistatakse lühendiga UI.

3.1 Mudelid saadud diagnooside arvule

Uurimaks, kas antipsühhootiliste ravimite tarbimine mõjutab südame- ja ainevahetushaiguste tüsistuste arvu, hinnati esialgu lihtne, ühe argumenttunnusega, mudel. Uuritavaks tunnuseks oli erinevate huvipakkuvate diagnooside arv. Võib tekkida küsimus, miks mitte hinnata diagnooside koguarvu? Selle valiku kahjuks räägib tõsiasi, et kui isik pöörduv antud haiguse komplikatsiooniga arsti poole, läheb see kirja uue diagnoosina. Niisiis võib tekkida olukord, kus ühe haigusega isik käib korduvalt arsti juures ja tema kogu diagnooside arv on suurem kui kellelgi, keda vaevab mitu erinevat haigust, aga ei käi nende tõttu niivõrd tihti arsti juures.

Mudeli seletavaks tunnuseks oli esimese aasta ravijärgimus antipsühhootilise ravi väljakirjutamise hetkest alates. Kuigi tegemist oli loendusandmete modelleerimisega, esines Poissoni mudeli korral ülehajuvust ja otsustati negatiivse binoomjaotuse mudeli kasuks. Mõistlik on ka eeldada, et pikema jälgimisajaga isikutel võib esineda rohkem erinevaid vaevuseid, seetõttu lisati mudelisse ka parandustegur, ehk *offset*, logaritmi jälgimisaja pikkusest. Mudeli hindamiseks kasutati 587 isiku andmeid, sest neil oli esimese aasta ravijärgimus defineeritud. Saadud mudel oli kujul

$$E(\text{erinevate diagnooside arv}) = \text{jälgimisaeg} \cdot \exp(-2,13 - 0,23 \cdot \text{ravijärgimus}). \quad (4)$$

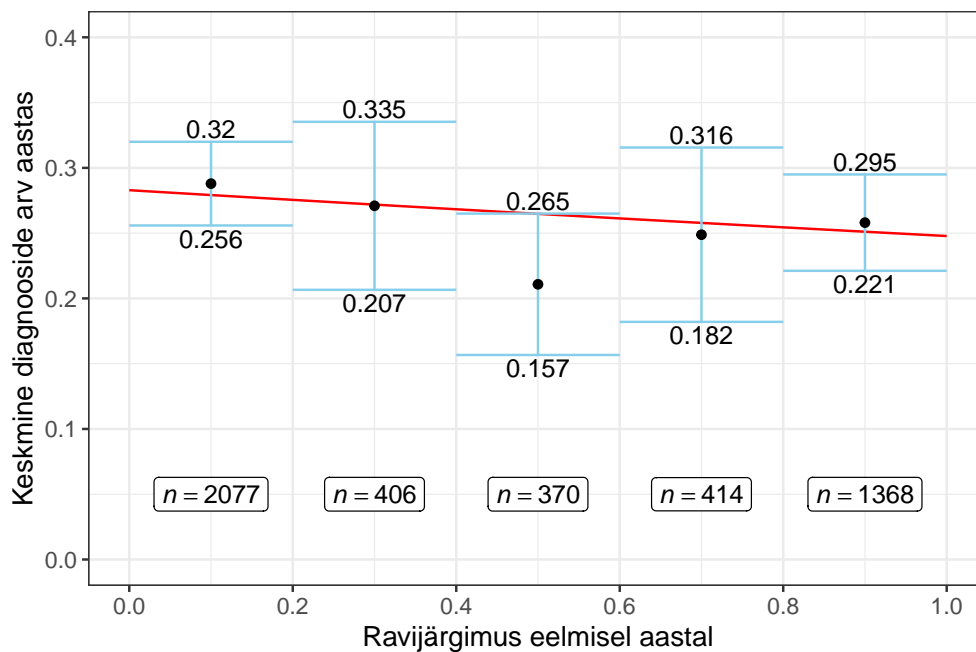
Hinnatud mudeli järgi oli suuremal ravijärgmusel vähendav mõju diagnooside arvule. Võrreldes sama jälgimisajaga isikuid, oli suurepäraselt ravi järgival inimesel oodatav erisuguste diagnooside arv $\exp(-0,23) = 0,79$ (UI (0,56; 1,15)) korda suurem (ehk 21% võrra vähem) kui üldse ravi mitte võtval inimesel. Tuleb aga tõdeda, et ravijärgimuse

kordaja pole statistiliselt oluline (p-väärtus 0,2) ja tegeliku erinevust ei pruukinud eksisteerida või võis olla lausa vastupidine.

Osade isikute jälgimisaeg olid aga üsna pikad ning esimese aasta ravijärgimus ei pruugi väga hästi kirjeldada näiteks 13. aasta ravijärgimust. Seetõttu jagati jälgimisaeg aastapikkusteks segmentideks ja igale ajavahemikule seati vastavusse eelneva aasta ravijärgimus. Üldjoontes on mudel sarnane eelmisele, seekord aga ei olnud *offset*-i kasutamine vajalik, kuna enamik segmente olid aastapikkused. Niisiis oli mudeli hinnatavaks tunnuseks erinevate diagnooside arv ajavahemikus, argumenttunnuseks kasutati eelmise aasta ravijärgimust. Ka selle mudeli hindamisel kasutati nendesamade 587 isiku andmeid. Tulemuseks oli mudel kujul

$$E(\text{erinevate diagnooside arv aastas}) = \exp(-1,26 - 0,13 \cdot \text{eelmise aasta ravijärgimus}) \quad (5)$$

Ka selle mudeli puhul oli ravijärgimusel kahandav mõju diagnooside arvule, võrreldes eelmise mudeliga küll mõnevõrra väiksem. Isikul, kes ravi perfektselt järgis, oli oodatav diagnooside arv 0,88 (UI (0,73; 1,05)) korda suurem kui ravi mitte tarbival isikul. Küll aga ei olnud sellegi mudeli puhul ravijärgimuse mõju statistiliselt oluline (p-väärtus 0,16) ehk ei saa väita, et erinevus eksisteeriks. Veendumaks, et mudel siiski täiesti ebareaalseid väärtuseid ei prognoosinud, on joonisel 4 kujutatud ravijärgimuse rühmade keskmised ja mudeli prognoosikõver.



Joonis 4: Keskmine diagnooside arv aastas ravijärgimuse lõikudes ja mudeli (5) prognoosikõver.

3.2 Saadud diagnooside arv, arvestades kirjeldavaid tunnuseid

Eeliste mudelite põhjal ei olnud ravijärgimisel üksi mõju diagnooside saamise arvule, samas võivad ravimite mõjud, ja kõrvalmõjud, sõltuda ka teistest isikut kirjeldavatest tunnustest, näiteks soost või vanusest. Seetõttu lisati eelnevasse mudelisse järgnevad tunnused: sugu, haridus, suitsetamise staatus, isiku vanus ja aeg skisofreenia diagnoosist segmendi alguses. Mudeli hindamiseks kasutati 538 inimese andmeid, sest mõnede isikute

puhul puudus informatsioon hariduse ja suitsetamise kohta. Hinnatud mudel oli kujul

$$\begin{aligned}
 E(\text{erinevate diagnooside arv aastas}) &= \exp(-3,15 \\
 &- 0,04 \cdot \text{aeg skisofreenia diagnoosist} \\
 &- 0,26 \cdot \text{eelmise aasta ravijärgimus} \\
 &- 2,12 \cdot I(\text{suitsetaja} = \text{jah}) - 0,49 \cdot I(\text{sugu} = \text{naine}) \\
 &+ 0,79 \cdot I(\text{haridus} = \text{põhiharidus}) - 0,37 \cdot I(\text{haridus} = \text{kõrgharidus}) \\
 &+ 0,07 \cdot \text{vanus} \\
 &+ 0,86 \cdot \text{eelmise aasta ravijärgimus} \cdot I(\text{suitsetaja} = \text{jah}) \\
 &- 0,54 \cdot \text{eelmise aasta ravijärgimus} \cdot I(\text{sugu} = \text{naine}) \\
 &- 1,22 \cdot \text{eelmise aasta ravijärgimus} \cdot I(\text{haridus} = \text{põhiharidus}) \\
 &- 1,35 \cdot \text{eelmise aasta ravijärgimus} \cdot I(\text{haridus} = \text{kõrgharidus}) \\
 &- 0,88 \cdot I(\text{sugu} = \text{naine} \ \& \ \text{haridus} = \text{põhiharidus}) \\
 &- 0,13 \cdot I(\text{sugu} = \text{naine} \ \& \ \text{haridus} = \text{kõrgharidus}) \\
 &+ 0,04 \cdot \text{vanus} \cdot I(\text{suitsetaja} = \text{jah}) \\
 &+ 2,56 \cdot I(\text{suitsetaja} = \text{jah} \ \& \ \text{sugu} = \text{naine}) \\
 &+ 0,01 \cdot \text{vanus} \cdot I(\text{sugu} = \text{naine}) \\
 &- 0,82 \cdot I(\text{suitsetaja} = \text{jah} \ \& \ \text{haridus} = \text{põhiharidus}) \\
 &+ 0,83 \cdot I(\text{suitsetaja} = \text{jah} \ \& \ \text{haridus} = \text{kõrgharidus}) \\
 &+ 1,30 \cdot \text{eelmise aasta ravijärgimus} \cdot I(\text{sugu} = \text{naine} \ \& \ \text{haridus} = \text{põhiharidus}) \\
 &+ 1,40 \cdot \text{eelmise aasta ravijärgimus} \cdot I(\text{sugu} = \text{naine} \ \& \ \text{haridus} = \text{kõrgharidus}) \\
 &- 0,06 \cdot \text{vanus} \cdot I(\text{sugu} = \text{naine} \ \& \ \text{suitsetaja} = \text{jah}) \\
 &+ 1,50 \cdot I(\text{suitsetaja} = \text{jah} \ \& \ \text{sugu} = \text{naine} \ \& \ \text{haridus} = \text{põhiharidus}) \\
 &- 0,84 \cdot I(\text{suitsetaja} = \text{jah} \ \& \ \text{sugu} = \text{naine} \ \& \ \text{haridus} = \text{kõrgharidus})).
 \end{aligned}
 \tag{6}$$

Mudelis oli referentstasemeks keskharidusega mees, kes ei suitseta. Mudelis olid statistiliselt ebaolulisteks ravijärgimuse peamõju, soo peamõju, kõrghariduse peamõju, soo ja haridustasemete koosmõjud ning soo ja vanuse koosmõju, ülejäänud kordajad olid statistiliselt olulised. Mudelis oli hinnatud parameetreid palju, seetõttu on tabelis 1 välja toodud oodatud diagnooside arvu multiplikatiivne muutus ravijärgimuse kasvades ühe ühiku võrra ja antud grupis olnud inimeste arv erinevate kategooriliste tunnuste väärtuste puhul.

Tabel 1: Ravijärgimuse kordaja oodatavale erinevate diagnooside arvule aastas võrreldes 0% ravi võtvaid inimesi 100% võtvatega.

Mehed	Põhiharidus	Keskharidus	Kõrgharidus
Suitsetab <i>n</i>	0,53 (0,23; 1,25) 37	1,81 (1,25; 2,60) 99	0,47 (0,27; 0,80) 37
Ei suitseta <i>n</i>	0,23 (0,09; 0,57) 6	0,77 (0,49; 1,20) 35	0,20 (0,11; 0,36) 38
Naised	Põhiharidus	Keskharidus	Kõrgharidus
Suitsetab <i>n</i>	1,14 (0,61; 2,12) 33	1,05 (0,72; 1,53) 80	1,10 (0,64; 1,92) 41
Ei suitseta <i>n</i>	0,48 (0,23; 0,99) 9	0,45 (0,29; 0,68) 52	0,47 (0,28; 0,78) 71

Tabelis 1 väljatoodud mõjude multiplikatiivsus tähendab, et kui kõik ülejäänud mudelis olnud tunnused olid kahel isikul samad, oli laitmatu ravijärgimusega isikul oodatav erinevate diagnooside arv aastas tabelis toodud kordaja võrra suurem kui ravi üldse mitte võtval isikul. Näiteks kõrgharidusega suitsetavate naiste puhul oli perfektse ravijärgimuse mõju hinnanguliselt $\exp(-0,265 + 0,856 - 0,542 - 1,354 + 1,403) = 1,10$. Seega oli laitmatult ravi järginud kõrgharidusega suitsetavate naiste puhul oodatav diagnooside arv 10% suurem kui ravi mitte tarbivatel kõrgaharidusega suitsetavatel naistel. Viies grupis hõlmas ravijärgimuse mõju usaldusintervall ka ühte, seega ei saanud nendesse rühmadesse kuuluvate isikute puhul väita, et ravijärgimus mõjutaks aastas saadud diagnooside arvu. Ülejäänud gruppide puhul oli suurema ravijärgimusega isikutel oodatav diagnooside arv väiksem kui kehvra ravijärgimusega inimestel, välja arvatud keskharidusega suitsetavate meeste puhul.

Tegelikkuses võib leida segavaid tunnuseid, mis mõjutavad nii saadud diagnooside arvu kui ka ravijärgimust. Samas ei pruugi sellised tunnused olla piisavalt hästi ära seletatud teadaolevate tunnuste poolt. Näiteks arstipelglik inimene ei pruugi usaldada väljakirjutatud retsepte ja seetõttu ei osta ka ravimeid, samal põhjusel ei pruugi ta ka arsti poole väga tihti pöörduda. Sellisel juhul oleks tema ravijärgimus madal ning puuduks ka kirje, et inimest miski vaevab. Sellest tulenevalt hinnati sarnane mudel eelmisele, kuid seekord kasutati isikut kirjeldavate tunnuste (nagu sugu, haridus, suitsetamine jms) asemel isikut ennast. Mudeli idee oli kasutada isiku ravijärgimuse mõju hindamiseks isikut ennast nii-öelda kontrollina ja võrrelda diagnooside arve ajavahemikes, kus inimene tarbis ravimeid rohkem, sama isiku ajavahemikega, kus ravijärgimus nii kõrge ei olnud. Argumenttunnusena lisati ka vanus ajavahemiku alguses. Kuna suitsetamist ja haridustaset kirjeldav informatsioon on isiku poolt täielikult määratud, kasutati mudeli hindamiseks 587 isiku andmeid. Kuna isiku kaasamise puhul ülehajuvus enam probleemiks ei olnud, oli hinnatavaks mudeliks Poissoni mudel kujul

$$\begin{aligned}
 E(\text{erinevate diagnooside arv aastas}) &= \exp(-1,67 \\
 &\quad - 0,03 \cdot \text{eelmise aasta ravijärgimus} \\
 &\quad + 0,04 \cdot \text{vanus} \\
 &\quad + \beta_4 \cdot I(\text{isik} = 2. \text{ isik}) \\
 &\quad \dots \\
 &\quad + \beta_{589} \cdot I(\text{isik} = 587. \text{ isik})
 \end{aligned}
 \tag{7}$$

Ravijärgimuse kasvades ühe ühiku võrra kasvas oodatav erinevate haigustega seotud diagnooside arv aastas $\exp(-0,03) = 0,97$ korda (ehk vähenes 3% võrra). Hinnatud mudelis isikute individuaalsed mõjud huvi ei paku, vanuse mõju oli statistiliselt oluline, kuid ravijärgimuse oma mitte.

3.3 Suhteliste riskide mudelid

Eelmiste mudelite puhul oli uuritavaks tunnuseks erinevate ajavahemike jooksul saadud diagnooside arv, mis kirjeldasid pigem erinevate haigusetega seotud probleemide teket/tõsidust. Uurimaks, kas ravijärgimisel on mõju ka ainevahetus- või südamehaiguste kujunemisele, kasutati Cox'i võrdeliste riskide mudelit. Kuna huvipakkuvaid haiguseid on mitmeid ja riskitegurite mõju nende kujunemistele võib olla erinev, vaadeldi haiguseid eraldiseisvatena. Mudelites on ajana kasutatud isikute vanust.

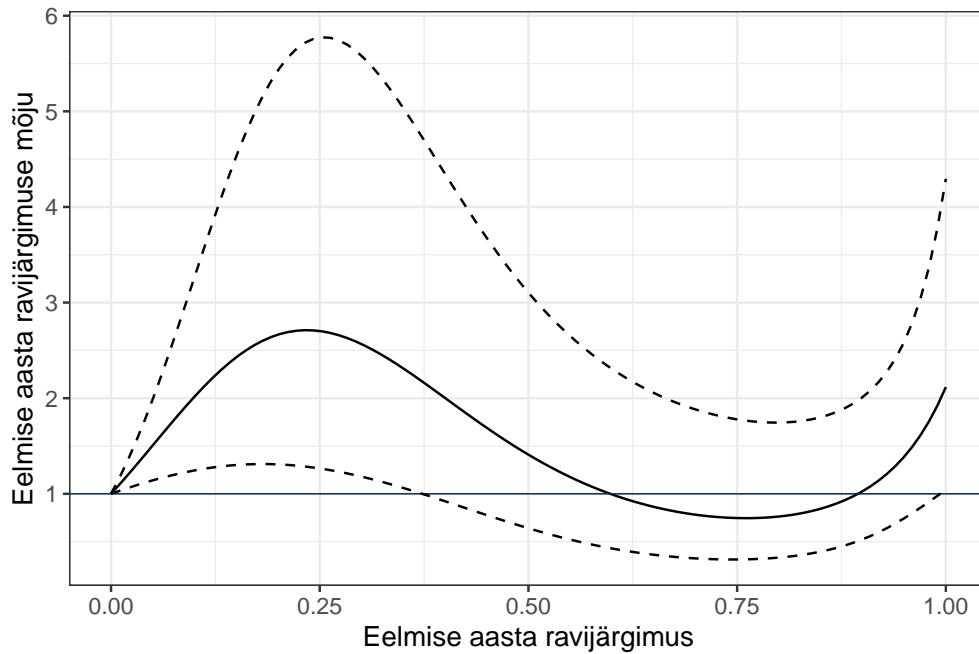
Esimeseks uuritavaks haiguseks oli kõrgvererõhktõbi (RHK 10 koodid I10-15) ehk hüpertensioon. Mudeli hindamiseks kasutati 481 inimese andmeid (vt joonis 1), kellest 58-l diagnoositi esimest korda kõrgvererõhktõbi jälgimisaja jooksul. Hinnatud mudeli põhjal oli i -nda isiku riskifunktsioon kujul

$$\begin{aligned} h_i(t) = h_0(t) \exp(1,08 \cdot I(\text{suitsetaja} = \text{jah}) \\ + 9,48 \cdot \text{eelmise aasta ravijärgimus}_i \\ - 26,45 \cdot \text{eelmise aasta ravijärgimus}_i^2 \\ + 17,71 \cdot \text{eelmise aasta ravijärgimus}_i^3). \end{aligned} \quad (8)$$

Kõik hinnatud parameetrid on statistiliselt olulised, kuid kuna ravijärgimuse mõju oli mittelineaarne, on suhtelise riski multiplikatiivne muutus ravijärgimuse kasvades kujutatud joonisel 5.

Teine haigus, mille kujunemist uuriti, oli teist tüüpi diabeet. Mudelite hindamisel kasutati 577 isiku andmeid, mis hõlmas 11 esmadiagnoosi. Ühtegi mudelit, kus kirjeldavad tunnused oleks statistiliselt olulised olnud, ei leitud. Selline tulemus on ka oodatav, kuna sündmuste arv oli väga väike. Ainult ravijärgimust kasutatav mudel oli kujul

$$h_i(t) = h_0(t) \exp(-0,48 \cdot \text{eelmise aasta ravijärgimus}_i). \quad (9)$$



Joonis 5: Suhtelise riski kordaja muutus ravijärgimuse kasvades mudelis (8).

Joonis 5-lt on näha, et esialgu ravijärgimuse kasvades tõusis ka risk haigestuda kõrgvererõhktõvesse. Kui isik aga võttis vähemalt kolmandiku aastast antipsühhootilist ravi, ei olnud ravijärgimuse mõju enam statistiliselt oluline. Kui ravijärgimus ületas 75%, hakkas kordaja uuesti kasvama, kuid usalduspiirid siiski sisaldasid ühte, ehk ka kõrge ravijärgimuse korral ei olnud ravi võtvate isikute suhteline risk, võrreldes kehvasti võtivate inimestega, erinev ühest. Põhjus, miks väiksema ravijärgimuse puhul on suurem risk kõrgvererõhutõvesse haigestuda, võib hoopiski seisneda tegurites, miks isiku ravijärgimus on madal. Skisofreenia põhjustatud huvi- ja energiapuudus võib põhjustada nii ebaregulaarset ravi tarbimist kui ka teisi elustiilmuudatusi, mis suurendavad kõrgvererõhutõve riski, näiteks vähene liikumine või kehv toitumine.

4 Arutelu

Esiialgu hinnati log-lineaarse, täpsemalt negatiivse binoomjaotuse mudeliga erinevate ainevahetus- ja südamehaiguste diagnooside arvu, kasutades argumenttunnuseks ainult esimese aasta ravijärgimust. Seejärel hinnati unikaalsete huvipakkuvate diagnooside arvu aastas, kasutades kirjeldava tunnusena eelmise aasta ravijärgimust. Mõlemal juhul oli suuremal ravijärgimusel kahandav mõju oodatavale diagnooside arvule, kuid kummalgi juhul ei olnud ravijärgimust kirjeldavast tunnusest tingitud muutus statistiliselt oluline.

Lisades mudelisse ka isikut kirjeldavad tunnused, tekkis haridustasemest, suitsetamise staatusest ja soost sõltuvalt 12 erinevat rühma, millest kuue puhul oli ravijärgimuse kasvamisel vähendav mõju erinevate haiguste diagnooside saamise arvule. Viie rühma puhul ei olnud ravijärgimuse mõju statistiliselt oluline. Erandiks oli keskharidusega suitsetavate meeste grupp, kelle puhul oli ainsana ravijärgimuse kasv seotud diagnooside arvu kasvuga. Kui isikut kirjeldavad tunnused asendada isiku endaga, et võtta arvesse segavaid tundmatuid tunnuseid, oli ravijärgimuse kasv seotud väiksema arvu diagnooside saamisega, küll aga ei olnud see efekt statistiliselt oluline.

Kokkuvõtvalt hindasid, et suurema ravijärgimuse korral on erinevate diagnooside arv väiksem kui kehva ravijärgimuse korral. Arvestades, et antipsühhootilised ravimid on seotud ainevahetus- ja südamehaiguste riskitegurite kujunemise ja suurenemisega, oli tulemus natukene vastuoluline varasematele teadmistele. Võib spekuloida et kõrgem ravijärgimus viitab ka isiku kõrgemale terviseteadlikusele ja ka heale ravijärgimusele muude haiguste ravimite puhul. Seetõttu ei pruugi ka ainevahetus- ja südamehaigustega seotud probleeme, mille tõttu arsti poole pöörduda, esineda nii tihti kui kehva ravijärgimusega inimestel.

Uurimaks, kas antipsühhootiliste ravimite suurem tarbimine mõjutab ainevahetus- või südamehaiguste kujunemist, võeti vaatluse alla kaks eraldiseisvat haigust: kõrgvererõhktõbi ja teist tüüpi diabeet. Need haigused valiti, kuna nende haiguste riskitegurite kujunemine on seotud antipsühhootiliste ravimite tarvitamisega. Uurimaks, kas inimese risk haigestuda fikseeritud vanuse puhul sõltub ravijärgimusest, kasutati Cox'i võrdeliste riskide

mudelit. Kõrgvererõhktõve mudelis oli kaasatud ka suitsetamise staatus. Kõrgvererõhktõve puhul oli ravijärgimuse efekt suhtelisele riskile haigestuda mittelineaarne. Madala ravijärgimuse, umbes kolmandikuni, puhul oli risk haigestuda suurem kui ravi üldse mitte võttes. Suurema ravijärgimuse puhul sisaldas usaldusintervall ka ühte ja erinevust võrreldes ravi mittevõtmisega ei pruugi esineda. Teist tüüpi diabeeti haigestumise puhul ei õnnestunud hinnata mudelit, mille puhul kirjeldavad tunnused suhtelist riski statistiliselt oluliselt mõjutaks, kuna haigestumiste arv oli väike.

Kokkuvõte

Bakalaureusetöö eesmärgiks oli uurida skisofreenia diagnoosiga isikute seas antipsühhootiliste ravimite mõju südame- ja ainevahetushaiguste tüsistustele ja nende haiguste kujunemisele. Töös kasutati Eesti geenivaramuga liitunud isikute andmeid, kellel oli terveandmete järgi skisofreenia diagnoos.

Erinevate ainevahetus- ja südamehaiguste diagnooside arvu hindamiseks kasutati negatiivsel binoomjaotusel ja Poissoni jaotusel põhinevaid log-lineaarseid mudeleid. Ainult ravijärgimust kasutades ei olnud see statistiliselt oluline, kirjeldamaks isiku saadud diagnooside arvu. Lisades teisi isikuid kirjeldavaid tunnuseid oli ravijärgimuse mõju statistiliselt oluline, üldjoontes vähendas suurem ravijärgimus saadud diagnooside arvu. Erandiks oli keskharidusega suitsetavate meeste rühm, mille puhul suurem ravijärgimus tähendas suuremat diagnooside arvu.

Ravijärgimuse mõju hindamiseks ainevahetus- ja südamehaiguste kujunemisele vaadeldi kõrgvererõhktõve ja teist tüüpi diabeedi esmadiagnoose. Cox'i võrdeliste riskide mudelit kasutades osutus madal (ligikaudu kuni 35%) ravijärgimus suurendavaks riskiteguriks kõrgvererõhktõvesse haigestumisele. Suurema kui 35% ravijärgimuse puhul ei olnud risk haigestuda erinev isikutest, kelle ravijärgimus oli null. Teist tüüpi diabeedi puhul ei õnnestunud hinnata mudelit, kus ükski kirjeldav tunnus, seehulgas ravijärgimus, oleks statistiliselt olulisel määral mõjutanud haiguse esmadiagnoosi saamise riski.

Kasutatud allikad

- Agresti, A. (2015). *Foundations of Linear and Generalized Linear Models*. 1. väljaanne. Hoboken: John Wiley Sons, Inc.
- Alver, M., S. Kasela, L. Haring, L. B. Luitva, K. Fischer, M. Möls, L. Milani, Estonian Biobank Research Team ja Health Informatics Research Team (2024). “Genetic predisposition and antipsychotic treatment effect on metabolic syndrome in schizophrenia: a ten-year follow-up study using the Estonian Biobank”. *The Lancet Regional Health – Europe* 41.100914. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(24\)00081-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(24)00081-4/fulltext).
- Collett, D. (2023). *Modelling Survival Data in Medical Research*. 4. väljaanne. Boca Raton: CRC Press.
- Correll, C. U., M. Solmi, G. Croatto, L. K. Schneider, S. C. Rohani-Montez, L. Fairley, N. Smith, I. Bitter, P. Gorwood, H. Taipale ja J. Tiihonen (2022). “Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors”. *World Psychiatry* 21.2, lk. 248–271. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/wps.20994>.
- Jauhar, S., M. Johnstone ja P. J. McKenna (2022). “Schizophrenia”. *The Lancet* 399.10323, lk. 473–486. ISSN: 0140-6736. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067362101730X>.
- Milani, L., M. Alver, S. Laur, S. Reisberg, T. Haller, O. Aasmets, E. Abner, H. Alavere, A. Allik, T. Annilo, K. Fischer, R. Hofmeister, G. Hudjashov, M. Jõe-loo, M. Kals, L. Karo-Astover, S. Kasela, A. Kolde, K. Krebs, K. L. Krigul, J. Kronberg, K. Kruusmaa, V. Kukuškina, K. Kõiv, K. Lehto, L. Leitsalu, S. Lind, L. B. Luitva, K. Läll, K. Lüll, K. Metsalu, M. Metspalu, R. Mõttus, M. Nelis, T. Nikopensius, M. Nurm, M. Nõukas, M. Oja, E. Org, M. Palover, P. Palta, V. Pankratov, K. Pantiukh, N. Pervjakova, N. Pujol-Gualdo, A. Reigo, E. Reimann, S. Smit, D. Rogozina, D. Särg, N. Taba, H.-A. Talvik, M. Teder-

- Laving, N. Tõnisson, M. Vaht, U. Vainik, U. Võsa, B. Yelmen, T. Esko, R. Kolde, R. Mägi, J. Vilo, T. Laisk ja A. Metspalu (2025). “The Estonian Biobank’s journey from biobanking to personalized medicine”. *Nature* 16.3270. URL: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-58465-3>.
- Pillinger, ., R. A. McCutcheon, L. Vano, Y. Mizuno, A. Arumham, G. Hindley, K. Beck, S. Natesan, O. Efthimiou, A. Cipriani ja O. D. Howes (2020). “Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis”. *The Lancet Psychiatry* 7.1, lk. 64–77. ISSN: 2215-0366. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221503661930416X>.
- Vancampfort, D., B. Stubbs, A. J. Mitchell, M. De Hert, M. Wampers, P. B. Ward, S. Rosenbaum ja C. U. Correll (2015). “Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis”. *World Psychiatry* 14.3, lk. 339–347. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/wps.20252>.
- Üldinfo. *Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu* (30. märts 2023). URL: <https://web.archive.org/web/20230330103905/https://geenidonor.ee/geenivaramu> (vaadatud 06.04.2025).

Lisa 1. Andmestikus esinenud haiguste RHK 10 koodid

Tabel 2: Haiguste RHK 10 koodid ja nimetused

RHK 10 kood	nimetus
E03	Muu hüpotüreooos
E05	Türeotoksikoos
E06	Türeoidiit ehk kilpnäärmepõletik
E10	Insuliinisõltuv suhkurtõbi
E11	Insuliinisõltumatu suhkurtõbi
E13	Muu täpsustatud suhkurtõbi
E14	Täpsustamata suhkurtõbi
E66	Rasvumus
E78	Lipoproteiiniainevahetuse häired ja muud lipideemiad
G45	Peaaju transitoorse isheemia atakid ja sellesarnased sündroomid
I10	Hüpertooniatõbi ehk essentsiaalne ehk primaarne arteriaalne hüpertensioon ehk kõrgvererõhktõbi
I11	Südamekahjustusega hüpertooniatõbi
I13	Südame- ja neerukahjustusega hüpertooniatõbi
I15	Sekundaarne hüpertensioon
I20	Stenokardia ehk rinnaangiin ehk rinnaahistus
I21	Äge müokardiinfarkt
I25	Krooniline südame isheemiatõbi
I42	Kardiomiopaatia
I46	Südameseiskus
I48	Kodade virvendus ja laperdus
I50	Südamepuudulikkus
I61	Intratserebraalne hemorraagia ehk peajusisene verevalum
I63	Peajuinfarkt
I70	Ateroskleroos
J43	Emfüseem ehk puhitus
J44	Muu krooniline obstruktiivne kopsuhaigus
J45	Astma
J47	Bronhoektaasiatõbi
N17	Äge neeruinsufitsients
N18	Krooniline neeruinsufitsients
Z95	Südame- või veresooneimplantaadi või -siiriku olemasolu

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Mihkel Jüri Pius,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose Antipsühhootiliste ravimite mõju südame- ja ainevahetushaigustele, mille juhendajad on Maris Alver ja Märt Möls, 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 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.

Mihkel Jüri Pius

15.05.2025