

TARTU ÜLIKOOL
LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND
MATEMAATIKA JA STATISTIKA INSTITUUT

Grete-Liis Suisalu

**Ägeda müokardiinfarkti patsientide ravijärgimus ja
hospitaliseerimiskõrge Eestis**

Matemaatiline statistika

Bakalaurusetöö (9 EAP)

Juhendajad: PhD Raivo Kolde,

PhD Kerli Mooses

TARTU 2025

Ägeda müokardiinfarkti patsientide ravijärgimus ja hospitaliseerimisrisk Eestis

Bakalaurusetöö

Grete-Liis Suisalu

Lühikokkuvõte:

Äge müokardiinfarkt võib põhjustada püsivaid kahjustusi südamelihases ning viia mitmete tõsiste tüsistusteni. Üheks oluliseks teguriks ravitulemustes on ravijärgimus ehk see, kuivõrd patsient järgib talle määratud raviskeemi. Kehv ravijärgimus on laialt levinud probleem, kuid viimastel aastatel on täheldatud aeglasemat langust kardiovaskulaarses suremuses ka kõrge sissetulekuga riikides. Ravi alustamine juba kuus tundi pärast sümptomite ilmnemist võib prognoosi oluliselt parandada. Bakalaurusetöö eesmärk on hinnata ägeda müokardiinfarktiga patsientide ravijärgimust ning uurida, kas ja kuidas mõjutavad seda erinevad tervisenäitajad. Töö esimene osa annab ülevaate ravijärgimuse ning elukestusanalüüsi arvutusmeetoditest. Teises osas uuritakse, kas ravimite võtmine ja ravijärgimus võimaldavad prognoosida hospitaliseerimist ning üldiseid tervisenäitajaid, rakendades elukestusanalüüsi meetodeid nagu Coxi võrdeliste riskide mudel ning Kaplan-Meieri hinnang üleelamisfunktsioonile.

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

Võtmesõnad: ravijärgimus, elukestusanalüüs, OMOP CDM, äge müokardiinfarkt

Medication adherence and hospitalisation risk among acute myocardial infarction patients in Estonia

Bachelor thesis

Grete-Liis Suisalu

Abstract:

Acute myocardial infarction can cause permanent damage to the heart muscle and lead to several serious complications. A significant factor in treatment outcomes is adherence, i.e. the extent to which the patient follows the prescribed treatment regimen. Poor medication adherence is a worldwide problem, but in recent years, a slowdown in the reduction of cardiovascular mortality has been observed even in high-income countries. Treatment as early as six hours after the onset can significantly improve the prognosis. The aim of the bachelor's thesis is to assess medication adherence in patients with acute myocardial infarction and to investigate whether and how it is affected by various health indicators. The first part of the thesis provides an overview of the calculation methods for medication adherence and survival analysis. The second part examines whether medication intake and its adherence can predict hospitalization and general health indicators, applying survival analysis methods such as the Cox proportional hazards model and the Kaplan-Meier estimate of the survival function.

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

Key Words: medication adherence, survival analysis, OMOP CDM, acute myocardial infarction

Sisukord

Sissejuhatus	5
1 Äge müokardiinfarkt	7
1.1 Kolesterooli ravimid	8
2 Ravijärgimus	10
2.1 Ravijärgimuse arvutamine retseptiandmetel	11
2.2 Ravijärgimus paketiiga <i>AdherenceFromOMOP</i> ja <i>AdhereR</i>	11
3 Statistiline meetodika	13
3.1 Logistiline regressioon	13
3.2 Elukestusanalüüsi definitsioonid	14
3.3 Tsenseerimine	15
3.4 Kaplan-Meieri hinnang	15
3.5 Log-rank test	17
3.6 Coxi võrdeliste riskide mudel	17
3.7 Elukestusanalüüsi meetodite rakendamine paketiiga <i>survival</i>	19
4 Statistiline analüüs	20
4.1 Andmestiku kirjeldav analüüs	22
4.2 LDL-C kirjeldav analüüs	24
4.3 Ravijärgimuse ja ravimite vaheline seos	28
4.3.1 Ravimite määramise tulemused	29
4.3.2 Ravijärgimuse tulemused	30
4.4 Hospitaliseerimise ja ravimite vaheline seos	33
4.4.1 Hospitaliseerimisanalüüsi kohort	33
4.4.2 Hospitaliseerimiseanalüüsi tulemused	34

Kokkuvõte	38
Kasutatud allikad	39

Sissejuhatus

Äge müokardiinfarkt (ÄMI) on üks tõsisemaid südameveresoonkonna haiguse esinemise vorme, mis on paljudes riikides üheks sagedasemaks hospitaliseerimise ja surma põhjuseks (Eha *et al.*, 2003, lk 320-322). ÄMI tekkerisk on otseselt seotud nii eluviisi kui ka kaasasündinud teguritega (Kotseva *et al.*, 2019, lk 824-835). Ravi seisukohalt on oluline, et patsiendid võtaksid ravimeid järjepidevalt ja ettenähtud viisil.

Bakalaurusetöös analüüsitakse Eesti elanike elektroonilisi terviseandmeid aastatest 2012–2019, rakendades neile elukestusanalüüsi meetodeid. Peamiseks eesmärgiks on leida kolesterooliravimite mõju hospitaliseerimisele. Neid ravimeid tuleb tarvitada igapäevaselt ja järjepidevalt, et hoida kolestoroolitase madalal. Ravijärgimust käsitletakse kui üldise terviseisundi indikaatorit, mida võivad mõjutada näiteks sugu, vanus ja manustamisviis (Holm, J., 2023).

Lähtuvalt kardioloogi poolt saadud sisendist, püstitati mitmeid uurimisküsimusi, mille eesmärgiks on saada parem ülevaade nii uuritavatest patsientidest kui ka ravimi mõjust. Küsimused on järgnevad:

1. Millised on LDL-C väärtused enne hospitaliseerimist, 3 kuud, 12 kuud, 24 kuud ja hiljem peale ÄMI?
2. Millised on statiinravi saajate ja mittesaajate patsientide LDL-C väärtused ÄMI hetkel?
3. Kui sageli mõõdetakse LDL-C esimese aasta jooksul peale ÄMI?
4. Milline on ravijärgimus 1 – 5 aastat peale ÄMI ja kas leidub soolist erinevust või vanuserühmi, kellel on näitaja kõrgem kolme aasta jooksul?

5. Kui palju on ÄMI patsiente, kes võtavad enne hospitaliseerimist statiinravimeid?
6. Milline on ravimite mõju hospitaliseerimisele ning kas sugu ja vanus mõjutavad ÄMI järgset hospitaliseerimisriski?

1 Äge müokardiinfarkt

Äge müokardiinfarkt (ÄMI) on südamelihase kahjustus, mida põhjustab tavaliselt vasakus vatsakases ühe südameveresoone või selle haru sulgumine trombi kokkutõmbumise tõttu. Tegemist on sageli esimese hoiatusmärgiga tulevasteks veel tõsisemateks haigusteks, sest ÄMI tekib aastatega süvenenud veresoonte lupjumise ehk ateroskleroosi tagajärjel. Samuti kuhjuvad veresoonte seintele mitmesugused ained, vähendades veresoonte läbimõõtu. (Arst.ee, 2025) Eestis oli 2021. aastal ÄMI-patsientide haiglasine suremus (13,6%) märgatavalt kõrgem võrreldes eelkõige Skandinaavia riikidega. Samuti ÄMI järgne 30 päeva suremus (15,4%) püsib Euroopa keskmisest kõrgemal. (MIR, 2021)

Müokardiinfarkti diagnoosile vastavad rahvusvaheliste haiguste klassifikatsiooni 10. versiooni (RHK-10) koodid I21, I22 koos alamkoodidega (RHK). Kood I21 märgib pigem esmast ÄMI diagnoosi ja I22 kasutatakse korduva ÄMI märkimiseks.

Müokardiinfarkti tekkerisk tuleneb mitmete riskitegurite koosmõjust, mis võivad olla seotud nii eluviisiga kui ka kaasasündinud teguritega (Kotseva *et al.*, 2019, lk 824-835). Elanikkonna vananemise ja kaasuvate haiguste sagenemise, sealhulgas uute haiguste (nt COVID-19) tõttu, võib tulevikus paremate ravitulemuste saavutamise raskeneda (Lõiveke *et al.*, 2021). Seetõttu on haiguse ennetamine eluviisi muutuste kaudu äärmiselt oluline (Yusuf *et al.*, 2004). Üheks riskiteguriks on ülekaalulisus, mille põhjused võivad olla tingitud nii vähesest kehalisest aktiivsusest, tasakaalustamata toitumisest kui ka geneetilisest eelsoodumusest. Ülekaalulisus võib viia kõrgvererõhktõve ja 2. tüüpi diabeedi arengule, mis koos vanuse kasvuga tõstavad oluliselt infarkti tõenäosust. (Piepoli *et al.*, 2016)

Järgnevas lõigus anname lühidalt Eesti ÄMI ravijuhendi põhjal ülevaate ÄMI kahjustuse kindlakstegemise kohta. Müokardiinfarkti diagnoosimine eeldab haiguse

erinevate tunnuste samaaegset esinemist. Üheks kriteeriumiks on müokardi ehk südamelihase kahjustus, mis määratakse juhul, kui kardiaalse troponiini (cTn) tase ületab tervete isikute referentsvahemiku 99. protsentiili. Ägeda müokardi kahjustuse korral on cTn väärtuste järsk tõus ja/või langus diagnostiliselt oluline. Siiski puudub ÄMI diagnostilistes algoritmides ühtne skeem, milliste ajavahemike järel tuleks cTn väärtusi mõõta või millist väärtuse muutust lugeda kliiniliselt oluliseks. (Marandi *et al.*, 2019, lk 235-242)

Kuigi ÄMI diagnoosimisel on esmatähtsad biomarkerid, tuleks haiguse ennetamiseks ja korduvate episoodide vältimiseks pöörata tähelepanu otseselt riskiteguritest mõjutatud näidule, milleks on kolesterool (Marandi *et al.*, 2019, lk 235-242). Täpsemalt vaadeldakse madala tihedusega lipoproteiinide kolesterooli (LDL-C). See moodustab ühe suurima osa veres olevast kolesteroolist. Üleliigne LDL-C kolesterool ladestub veresoonte seintele, mis omakorda võib moodustada seinale naastu. Samuti võib kolesterool oksüdeeruda ning kahjustada veresoonte sisepinda, soodustades veresoonte ahenemist ja suurendades südame-veresoonkonna haiguste riski. (Schubert *et al.*, 2021) Kolesterooli taseme määramine on eriti oluline täiskasvanutel, kellel on järgnevad riskifaktorid: suitsetamine, ülekaalulisus, hüpertensioon, diabeet, kõrge vanus või eelnev südamehaigus. (Piepoli *et al.*, 2016)

1.1 Kolesterooli ravimid

Kõigil inimestel ei piisa elustiilimuutustest, et alandada kõrget kolesteroolitaset veres. Seetõttu määratakse neile hüperlipideemia raviks kolesteroolitaset alandavaid ravimeid. Levinumad ravimirühmad on statiinid, esetimiib, PCSK9 inhibiitorid ja inkliisiraan (Schubert *et al.*, 2024). Uuringud on näidanud, et statiinid vähendavad LDL-C taset kõige kiiremini (Corn *et al.*, 2023, lk 1017-1026). Statiinid toimivad aeglustades LDL-C (nn halb kolesterool) tootmist maksas, mis omakorda suurendab

HDL-i (nn hea kolesterool) taseme tõusu veres. Statiinid jaotatakse kolme põlvkonda (Maji *et al.*, 2013):

1. põlvkonna statiinid on lovastatiin, pravastatiin, fluvastatiin;
2. põlvkonna statiinid on simvastatiin ja atorvastatiin;
3. põlvkonna statiinid on rosuvastatiin ja pitavastatiin.

Statiine saab jagada ka tugevuse järgi kolmeks, kus annuse kogus (mg) tablettis määrab LDL-C taseme langetamise ulatuse. Statiini valik võib sõltuda patsiendi kaasuvatest haigustest, muudest ravimitest, statiinitalumatusest ja kõrvaltoimete riskifaktorist. (Lindsley, 2021)

Euroopa Kardioloogiaühing (ESC) ja Euroopa Ateroskleroosiühing (EAS) soovivad statiinravi korral määrata LDL-C taset 4 – 12 nädalat pärast ravi alustamist või statiini annuse muutmist. LDL-C vähendamine on hüpolipideemilise ravi üks põhilisi eesmärke, kusjuures sihtväärtusi on aastate jooksul järk-järgult madalamaks seatud. Kui enne 2020. aastat oli sihtväärtus < 1,8 mmol/l, siis alates 2020. aastast on soovitatav eesmärk < 1,4 mmol/l (Visseren *et al.*, 2021). Uuringud näitavad, et isegi 1 mmol/l langus LDL-C tasemes vähendab ÄMI suhtelist riski 22% võrra (Feingold, 2000). Samas saavutab vaid 20% patsientidest reaalselt nõutud LDL-C määra (Schubert *et al.*, 2024).

Kui statiinravimid ei ole nii tõhusad, siis võidakse lisada esetimiib, mis takistab kolesterooli imendumist soolestikus (Toth *et al.*, 2012). Viimastel aastatel on näidanud selline kombineeritud ravimiplaani väga kiireid muutuseid LDL-C tasemes. Täpsemalt on leitud, et esetimiibi lisamine vähendab LDL-C taset 15% – 20%, samas kui statiinide annuse suurendamine toob kaasa vaid kuni 10%-se languse. (Lindsley, 2021)

2 Ravijärgimus

Ravijärgimus (ingl *drug adherence*) ehk ravisooatumus on Maailma Terviseorganiatsiooni (WHO, *World Health Organization*) kohaselt kontseptsioon, mis kirjeldab patsiendi käitumist vastavalt määratud raviplaanile ning näitab, kui hästi seda järgitakse (WHO, 2003). Täpsemalt jaguneb see kolmeosaliseks vaatluseks, kus alustatakse mõõtmist esimese ravimidoosi võtmisest, selle püsivusest ja lõpetamisest. Elustiilimuutused ja kõrvalised meditsiinilised protseduurid võivad mõjutada ravimi võtmise püsivust (Vrijens *et al.*, 2012). Laiemas tähenduses kajastab hea ravijärgimus ka tervishoiualastest soovitustest kinnipidamist, nt tervislik eluviis ja taastusravis osalemine. Töös käsitleme siiski eelkõige määratud raviplaanist kinnipidamist. Samuti on võimalik ravijärgimust jagada kaheks: primaarseks ja sekundaarseks. Primaarset ravijärgimust väljendatakse binaarse näitajana, mis näitab, kas patsient on raviplaanile vastava ravimi välja ostnud. Sekundaarne ravijärgimus seisneb ravimi manustamise ajalises järjepidevuses vastavalt ettenähtud perioodidele. Sekundaarse ravi mittejärgimusega on tegemist juhul, kui patsient manustab ravimit ebaregulaarselt või mitte ettenähtud perioodide kaupa. Töös keskendume sekundaarsele ravijärgimusele. (Lam *et al.*, 2015; WHO, 2003)

Ravi mittejärgimus on tänapäeval laialdaselt levinud probleem, mis avaldab eriti mõju krooniliste haiguste ravitulemusele. Madal ravijärgimus on keerukas probleem, mille põhjuste tuvastamine on raske tulenevalt selle keerulisest olemusest. (Williams *et al.*, 2013) Ravimi võtmise katkestamine võib seisundit süvendada, mis võib suurendada erakorralise hospitaliseerimise riski. Tuvastatud on, et 33% hospitaliseerimistest on tingitud madalast ravijärgimusest (McDonnell *et al.*, 2002, lk 1331-1336). Kõige halvemal juhul võib halb ravijärgimus viia isegi surmani. (WHO, 2003)

2.1 Ravijärgimuse arvutamine retseptiandmetel

Retseptiandmete põhjal on võimalik ravijärgimust erinevatel viisidel mõõta. Üks enim kasutatavaid näite kliinilistes uurimustes on pideva ravisaadavuse määr - CMA (ingl *Continuous multiple-interval availability*), kus järgimusemäär arvutatakse jagades ravimit omatud päevade arvu kogu vaatluse all olevate päevade arvuga (Vollmer *et al.*, 2012). CMA väärtused ja nende tõlgendused erinevad sõltuvalt sellest, millised parameetrid kaasatakse arvutuskäigus. Parameetrite erinevused tulenevad näiteks piirmäära seadmisest (maksimaalne 100%), eelnevate ravivarude ülekandmisest või ravisündmuse viibimisest. Neid arvestades on CMA arvutamiseks välja töötatud kaheksa erinevat algoritmi, mida täpsemalt kirjeldatakse bakalaureusetöös "Ravimisoostumise ennetamine kroonilistel haigetel eelneva käitumise põhjal". (Kuus, K., 2021)

Töös võeti vaatluse alla CMA5, sest see sobitus andmetega kõige rohkem. Täpsemalt arvestas valitud algoritm ravimipäevavaruga ainult esimese ja viimase ravisündmuse vahelisel perioodil, kuid uus sündmus algas, kui ravimi järgi oli periood lõppenud. See aitas vältida olukorda, kus ületarvitamine ja korruga suuremas koguses ostmine mõjutasid ravijärgimuse määra.

2.2 Ravijärgimus paketi *AdherenceFromOMOP* ja *AdhereR*

Kuni 2017. aastani ei olnud välja kujunenud ühtset meetodikat, kuidas terviseandmete peal sekundaarset ravijärgimust mõõta ja saadud tulemusi võrrelda (Dima, 2017). Sellisteks ravijärgimusanalüüside läbiviimiseks R tarkvaras loodi vabavara-line pakett *AdhereR* v0.5 (Dima *et al.*, 2022). Kuigi tegemist oli usaldusväärsete meetoditega ravijärgimuse mõõtmiseks, puudus siiski võimalus integreerida neid kindla andmemudeli kujul esitatud andmetega.

Probleemi lahendas J. Holm, kes arendas magistritöö „*AdherenceFromOMOP: tarkvarapakett sekundaarse ravijärgimuse mõõtmiseks OMOP andmeformaadis terviseandmetel*” raames eelmainitud paketi edasi nõutud andmemudelile. Mainitud andmed on OMOP-i (ingl *Observational Medical Outcome Partnership*, 2008) loodud standardiseeritud andmemudel CDM (ingl *Common Data Model*), mille arendus võimaldas mugavalt rakendada erinevaid ravijärgimuse analüüsimeetodeid struktuurse terviseandmestiku peal. Paketis endas on neli peamist funktsiooni ning abifailid. Töös kasutatakse kahte neist, milleks on *chronic_drug_exposure* ja *adherence_function*. Esimene tuvastab krooniliste haiguste ravimite väljaostude kirjed, nende koostisosad ja ravimi kestuse. Saadud tulemuse saab sisestada teisele mainitud funktsioonile, mis arvutab iga patsiendi ravijärgimuse igal võimalikul järjestikusel aastal. Soovi korral saab piirata analüüsi CMA algoritmi valikuga. (Holm, J., 2023)

3 Statistiline meetodika

Järgnevalt tutvustatakse kasutatavaid meetodeid, milleks on logistiline regressioon ja elukestusanalüüs. Logistiline regressioon on üks sagedamini rakendatavaid statistilisi meetodeid juhusliku sündmuse toimumise tõenäosuse modelleerimiseks. Sellised mudelid ei arvesta aega ega anna infot selle kohta, millal sündmus aset leiab. Just sellele keskendub elukestusanalüüs (ingl *survival analysis*), mille üks peamisi eesmärke on uurida aega alates mingist kindlast alghetkest kuni huvi-pakkuva sündmuse toimumiseni. Enim rakendatakse valitud meetodeid kliinilistes uuringutes, kus algmõeldiks loetakse sageli isiku kaasamist uuringusse. Samas on võimalik elukestusanalüüsi meetodeid rakendada veel näiteks kriminoloogias, inseneerias ja põllumajanduses. Meditsiinilistes uuringutes hinnatakse sageli aega indiviidi surmani, kuid on võimalik rakendada ka teistele sündmustele, nt hospitaliseerimisele. (Collett, 2023, lk 1-3)

3.1 Logistiline regressioon

See alapeatükk on kirjutatud raamatu „*Applied Logistic Regression*” (Hosmer *et al.*, 2013, peatükk 1) esimese peatüki põhjal.

Logistiline regressioon on üks enim kasutuses olevaid statistilisi mudeleid binaarse tunnuse Y uurimiseks. Tegemist on üldistatud lineaarse mudeli erijuhuga, kus sõltuv muutuja on binaarne (0 või 1), kus väärtus 1 tähistab sündmuse toimumist. Sellisel juhul on sündmuse toimumise tõenäosus $P(Y = 1) = \pi$ ja mittetoimumise tõenäosus $P(Y = 0) = 1 - \pi$. Seega järgib Y Bernoulli jaotust kujul $Y \sim B(1, \pi)$. Tõenäosuse modelleerimiseks kasutatakse seosefunktsioonina logit-funktsiooni kujul $\text{logit}(\pi) = \ln \frac{\pi}{1-\pi}$. Sellega hinnatakse šansi logaritmi, mille üldine kuju on:

$$\ln \left(\frac{\pi}{1-\pi} \right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k,$$

kus β_0, \dots, β_k on mudeli parameetrid ja x_1, \dots, x_k argumenttunnused seletavatest muutujatest.

Tõenäosuse π saab selle põhjal avaldada järgnevalt:

$$\pi = \frac{e^\tau}{1 + e^\tau}, \quad \tau = \sum_{i=0}^k \beta_i x_i.$$

3.2 Elukestusanalüüsi definitsioonid

Järgnev alapeatükk on kirjutatud raamatu „*Survival Analysis Using S: Analysis of Time-to-Event Data*” (Tableman *et al.*, 2004, alapeatükk 1.2) põhjal.

Elukestusanalüüsi põhimeetoditeks on üleelamis-, riski- ja kumulatiivne riskifunktsioon. Olgu juhuslik suurus T indiviidi pidev mittenegatiivne elukestus, mille tihedusfunktsioon on tähistatud kui $f(t)$ ja jaotusfunktsioon $F(t)$. Üks defineeritakse läbi teise järgmiselt:

$$F(t) = P(T \leq t) = \int_0^t f(x) dx.$$

Üleelamisfunktsiooniga $S(t)$ on võimalik leida tõenäosus, et individ elab kuni ajahetkeni t ning avaldub kujul:

$$S(t) = P(T > t) = 1 - F(t) = \int_t^\infty f(x) dx.$$

Üleelamisfunktsioon on monotoonselt kahanev funktsioon, kus kehtivad $S(0) = 1$ ja $S(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 0$. Tihedusfunktsiooni saab avaldada arvestades eelnevaid omadusi järgnevalt:

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t} = \frac{dF(t)}{dt} = -\frac{dS(t)}{dt}.$$

Riskifunktsioon $h(t)$ kirjeldab riski või ka üleelamisriski, et huvipakkuv sündmus toimub ajahetkel t , tingimusel, et enne valitud ajamomenti ei ole sündmust varem toimunud. Seda võib ka tõlgendada kui oodatavate sündmuste arvu ühe ajaühiku kohta, eeldades, et sündmus toimub esmakordselt ning ühene ajahetk on konstantne. Valem 1 on saadud kasutades tingliku tõenäosuse omadust ja tuletise definitsiooni.

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)} = -\frac{d}{dt} \ln S(t), \quad t \in [0, \infty). \quad (1)$$

3.3 Tsenseerimine

Indiviidi elukestus nimetatakse tsenseerituks, kui uuringu jälgimisaja lõpuks ei ole huvipakkuvat sündmust isikul toimunud. Tsenseerimise põhjuseid on mitmeid: informatsiooni puudumine (kui lahkutakse katses) või jälgimisperioodi lõppemine enne huvipakkuva sündmuse toimumist. Kokku on kuus erinevat tsenseerimise mudelit, kuid töös käsitleme paremalt tsenseeritud andmeid. Täpsemalt tähendab paremalt tsenseeritus seda, et meil on teada isiku viimane ajahetk, kui huvipakkuvat sündmust ei toimunud. Kui patsient siseneb uuringusse hetkel t_0 , siis c tähistab aega sellest hetkest kuni tsenseerimiseni ehk viimane teadaolev hetk, millal sündmust ei ole veel toimunud, on $t_0 + c$. Selle põhjal saab eeldada, et indiviidi tegelik elukestus t ei sõltu tsenseeritud elukestusest, kus $c < t_0$. (Collett, 2023, lk 3-4)

3.4 Kaplan-Meieri hinnang

Järgnev alapeatükk on kirjutatud raamatu „*Survival Analysis Using S: Analysis of Time-to-Event Data*” (Tableman *et al.*, 2004, alapeatükk 2.1) alapeatüki ja raamatu „*Modelling Survival Data in Medical Research*” (Collett, 2023, alapeatükk 2.1.2) vastavatel osadel, mis käsitlevad Kaplan-Meieri hinnangut.

Esimeseks huvipakkuvaks analüüsi meetodiks rühmitamata tsenseeritud elukestusandmetel on Kaplan-Meieri (K-M) hinnangu saamine üleelamisfunktsioonile $S(t)$. Kui vaatlused ei ole tsenseeritud, siis hinnanguks on empiiriline üleelamisfunktsioon $S_n(t)$, mis on kujul:

$$S_n(t) = \frac{\text{vaatluste arv, kus } T \geq t}{\text{vaatluste arv valimis}} = \frac{\#\{T_i > t\}}{n}. \quad (2)$$

Täpsemalt näitab valem 2 osakaalu indiviididest, kes on vaatluse all peale t nädalat. Kui vaatlused on tsenseeritud, siis on võimalik üleelamisfunktsiooni hinnata, kasutades K-M meetodit (ingl *product-limit estimator*). Paremt tsenseeritud andmete korral kohandatakse mainitud meetodi abil $S_n(t)$ hinnangut vastavalt tingimustele. Kui isik on elus kuni ajahetkeni t_i , siis on võimalik tinglike tõenäosuste abil hinnata tema suhtelist sagedust elada kauem kui t_i .

Saame üldistada sellist algoritmi n indiviidile, kellele vastavad jälgimisperiodid t_1, \dots, t_n . Mõned vaatlused võivad olla paremt tsenseeritud või esineb juhtumeid, kus mitmel isikul on võrdsed jälgimisajad. Selleks eeldame, et leidub r huvipakkuvat sündmust valitud indiviidide hulgas, kus $r \leq n$ ning järjestades kasvavas järjekorras, saame toimumisajad $t_{(1)}, \dots, t_{(r)}$. Tähistame n_j inimeste arvu, kellel ei ole enne ajahetke $t_{(j)}$ huvipakkuvat sündmust toimunud ega ei tsenseerita sellel hetkel. Indiviide, keda tsenseeritakse sel hetkel tähistatakse d_j . Tõenäosus huvipakkuva sündmuse toimumiseks kahe toimumisaja vahel on $\frac{d_j}{n_j}$ ja hinnanguline tõenäosus mittetoimumiseks on $\frac{n_j - d_j}{n_j}$. Kui juhtub, et ühel ajahetkel toimub mitu tsenseerimist, siis loetakse osad ajahetked vahetult peale tegelikku toimumist. Kui teha juba enne eeldus, et kõik $t_{(j)}$ on sõltumatud, siis üleelamistõenäosus perioodide $t_{(k)}$ ja $t_{(k+1)}$, $k = 1, \dots, r$ vahel on avaldatav K-M hinnanguga funktsioonile järgnevalt:

$$\hat{S}(t) = \prod_{i=1}^k \left(\frac{n_i - d_i}{n_i} \right).$$

Tegemist on kahaneva paremalt pideva treppfunktsiooniga, kus toimub vertikaalne hüpe huvipakkuva sündmuse toimumisel ning vastasel juhul püsib hinnang horisontaalselt konstantne. Enne esimest sündmust ($t < t_{(1)}$) on K-M üleelamisfunktsiooni hinnang $\hat{S}(t) = 1$ ning kui kõige pikem vaatlusperiood lõppeb tsenseerimisega, siis $\hat{S}(t) = 0$.

3.5 Log-rank test

Üleelamisfunktsioonide võrdlemiseks kahe või enama alamrühma vahel leidub mitmeid erinevaid meetodeid. Töös kasutame mitteparameetrilist log-rank testi, mis on sarnane Mantel-Haenszeli testiga. Sellega võrdleme elukestuskõverate erinevusi statiini määramisel erinevate ajavahemike vahel. Kui rakendada eespool kirjeldatud Kaplan-Meieri meetodit kahe erineva grupi vahel, siis jõuame sagedustabelini, mis näitab ajahetkel t_j huvipakkuvate sündmuste arvu, enne seda ajahetke patsientide arvu ja riskirühmas olevate indiviidide arvu. Nullhüpoteesiks on gruppide üleelamisfunktsioonide ekvivalentsus. (Collett, 2023, lk 37-39)

3.6 Coxi võrdeliste riskide mudel

Järgnev alapeatükk põhineb raamatu „*Modelling Survival Data in Medical Research*” (Collett, 2023, peatükk 3) kolmandal peatükil.

Riskifunktsiooni võivad elukestusanalüüsis mõjutada mitmed erinevad sõltumatud tunnused ja nende kombinatsioonid. Mõjude uurimiseks on kõige levinum meetod Coxi võrdeliste riskide mudel.

Olgu vaatluse all n indiviidi ja p argumenttunnust. Seega X_{ij} on i -nda isiku j -s tunnus, kus $i = 1, \dots, n$; $j = 1, \dots, p$. Olgu iga indiviidi argumenttunnuste vektor kujul $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_p)'$, mis võivad olla ajast nii sõltumatud kui ka sõltuvad (sel juhul tähistatakse $\mathbf{x}(t)$). Funktsiooni $h_0(t)$ nimetatakse baasriskifunktsiooniks, kui kõik indiviidi argumenttunnuste väärtused on nullid.

Coxi võrdeliste riskide mudelis avaldub i -nda indiviidi riskifunktsioon kujul:

$$h_i(t) = h_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_i), \quad (3)$$

kus $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_p)$ on mudeli parameetrite vektor ja $\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_i$ nimetatakse lineaarliikmeks või ka prognoosiindeksiks i -ndale indiviidile. Tegemist on poolparameetrilise mudeliga, sest baasriskifunktsiooni $h_0(t)$ kuju ei fikseerita, vaid hinnatakse üksnes parameetreid $\boldsymbol{\beta}$.

Seda väidet illustreerib, kui vaadata kahe erineva indiviidi X_i ja X_j argumenttunnuste väärtuste vektoried. Kirjeldatud riskifunktsioonide (valem 3) suhet saab avaldada kui:

$$\frac{h_i(t)}{h_j(t)} = \frac{h_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_i)}{h_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_j)} = \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_i)}{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_j)}.$$

Sellest järeldub, et kahe suvalise indiviidi riskide suhe ei sõltu baasriskist ega ajast, vaid argumenttunnuste hinnangutest.

Olgu vaatlusalustest n indiviidist huvipakkuv sündmus toimunud r arvul. Eeldame, et sündmuste toimumiseajad $t_{(1)}, \dots, t_{(r)}$, $r \leq n$ on rangelt kasvavad. Indiviidide hulka, kellel pole ajahetkeks $t_{(j)}$ huvipakkuvat sündmust toimunud ning ei ole tsenseeritud, nimetatakse riskirühmaks ja märgitakse kui $R(t_{(j)})$. Coxi mudelit saab

esitada osalise tõepärafunktsioonina (OTF) kujul

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{j=1}^r \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{(j)})}{\sum_{l \in R(t_{(j)})} \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_l)}, \quad (4)$$

kus $\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_{(j)}$ tähistab indiviidi tunnustavektorit, kellel toimus huvipakkuv sündmus hetkel $t_{(j)}$. Valemit 4 nimetatakse OTF-ks, sest arvestab ainult nende vaatluste järjekorraga, mille korral huvipakkuv sündmus toimub, sõltumata täpsest ajast.

Coxi võrdeliste riskide mudel on multiplikatiivne, kus eeldusteks on, et riskide suhted on võrdelised ja ajas samasugused. Mudeli parameetreid on võimalik lähendada numbriliste meetodite abil, kus hinnatakse suurimat log-tõepära.

3.7 Elukestusanalüüsi meetodite rakendamine paketiga *survival*

Elukestusanalüüside läbiviimiseks R tarkvaras on kasutusel pakett *survival*. Kõige olulisem osa funktsioonide kasutamisel on õigesti määratud objekt *Surv(time, status)*, kus *time* on isiku vaatlusperioodi aeg ja *status* on huvipakkuva sündmuse toimumise binaarne indikaator (1-toimus, 0-ei toiminud). See on igas funktsioonis kasutatav objekt. (Tableman *et al.*, 2004, lk 35)

Kaplan-Meieri hinnangu saamiseks saab kasutada funktsiooni *survfit*, mille kaartele saab määrata gruppide jaotused. Nende gruppide võrdluseks on log-rank test arvutatav funktsiooniga *survdiff*. Coxi võrdeliste riskide mudeli koostamiseks saab kasutada funktsiooni *coxph*, kuhu saab lisada erinevaid tunnused. Funktsioon *cox.zph* kontrollib võrdelise riski eeldust mudelis. (Tableman *et al.*, 2004, lk 35, 122-126)

4 Statistiline analüüs

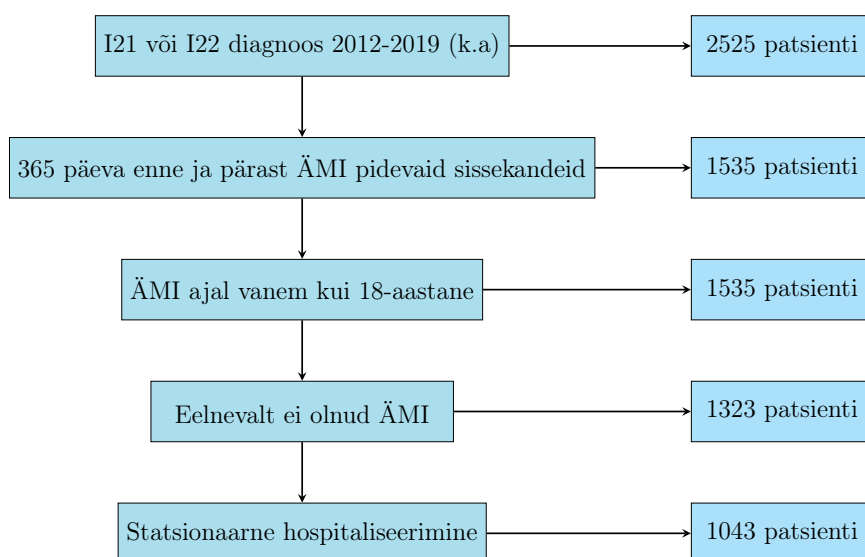
Analüüsi teostamiseks kasutati RITA-MAITT projekti raames koostatud andmestikku. Töö viidi läbi vastavalt TÜ eetikakomitee ja Eesti bioetika ja inimuuringute nõukogu lubadele (load nr 300/T-23 ja 1.1-12/3088) ning projektide TEM-TA72 ja PRG1844 raames. Projekt TEM-TA72 on rahastatud Euroopa Liidu ja kaasrahastatud Haridus- ja Teadusministeeriumi poolt. Projekt PRG1844 on rahastatud Eesti Teadusagentuuri poolt. Andmestik sisaldas 10% juhuvalimina Eesti isikukoodiga isikuid ja nende kõiki sissekantud tervisesündmuseid ajaperioodil 01.01.2012 – 31.12.2019. Andmestik on viidud OMOP CDM kujule, mis sisaldas mainitud sündmusi standardiseeritud kujul. Kokku oli andmeid ligikaudu 150 000 erineva patsiendi kohta, kellel registreeriti enam kui 20 miljonit tervisedokumenti. Iga inimesele määrati pseudonüümitud ID number. Kirjeldatud andmestikust võeti kasutusele järgmised tabelid: *person*, *condition occurrence*, *death*, *measurement*, *visit occurrence*, *drug exposure*. Täpsemalt sooviti tabelitest infot patsiendi soo, sünniaasta, labori mõõtmiste, visiitide, diagnooside, surmade jne kohta. Tabel *measurement* andis täpset infot patsiendi kõikide labori mõõtmiste kohta (sh mõõtmise kuupäev, mõõdetud väärtus, seos visiidiga ja raviasutus).

OHDSI (ingl *Observational Health Data Sciences and Informatics*) kirjeldas kohorti, kui inimeste valimit, kes vastavad kindlatele määratud kriteeriumitele valitud ajaperioodil (OHDSI, 2019). Ravijärgimuse analüüsi jaoks oli oluline piirata kohorti valitud haigusega inimesed. Kohordi defineerimiseks ja rakendamiseks elukestusanalüüsis kasutati OHDSI poolt loodud kasutajaliidest ATLASi. Esmalt koostati standardse kontseptsiooni filter ÄMI tuvastamiseks, kasutades eelnevalt mainitud RHK-10 koode I21-I22. Seda kasutati, et defineerida kohort inimestest, kes said perioodil 2012 – 2019(k.a) vaatluse all oleva diagnoosi. Lisakriteeriumid sisse- ja väljaarvamiseks lisati vastavalt järgnevatele nõuetele:

- Patsient oli sündmuse hetkel vähemalt 18-aastane;
- vaatlusperioodil varasemalt ei olnud ühtegi ÄMI-ga seotud diagnoosi;
- jälgimisperiood oli aasta enne kui ka pärast esmast ÄMI (pidevad sissekanded);
- hospitaliseerimine oli statsionaarne ehk võeti raviasutusse ravile vähemalt üheks ööks.

Indekssündmuseks määrati esmase ÄMI raviarve lõppemist ehk haiglast lahkumise kuupäev. See kuupäev tähistas kohorti sisenemist ning määras valitud vaatlusperioodid.

Kõikide kriteeriumite rakendamise järel jäi lõplikku kohorti 1043 patsienti ning nende mõju kohordile on näidatud joonisel 1. Igaühe kohta saadi pseudonüümitud ID, kohorti sisenemise ja väljumise kuupäevad, mida kasutati edasiseks SQL-põhiseks andmeväljastuseks ja analüüsiks.



Joonis 1. Kohordi suuruse muutus lähtuvalt sisse- ja väljaarvamiskriteeriumitest.

Tabelis 1 on toodud välja esmase ÄMI diagnoosiga patsientide arv aastate lõikes. Kõige varasem indekssündmus toimus 02.01.2013 ja kõige hilisem 29.12.2018.

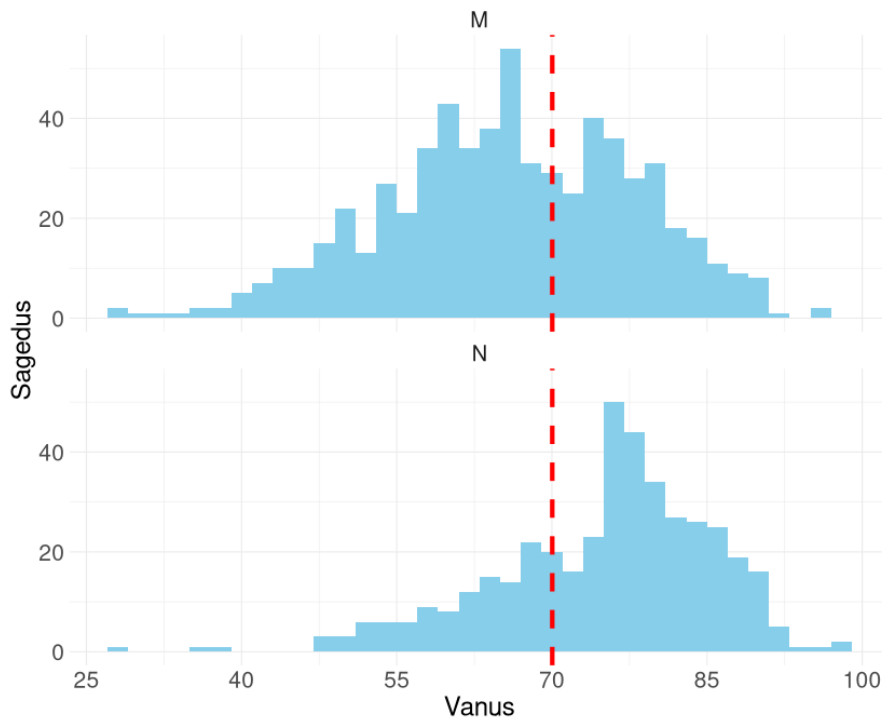
Tabel 1. Esmase ÄMI toimumise aastate sagedus.

2013	2014	2015	2016	2017	2018
177	179	181	179	156	171

4.1 Andmestiku kirjeldav analüüs

Kohorti kuulus 1043 inimest. Naisi oli kohordis 416 (40%) ja mehi 627 (60%). Olulisuse nivooks edasises analüüsis määrati 0,05 ning tunnustevaheliste seoste kontrollimiseks kasutati nii t-testi kui ka hii-ruut testi.

Andmestikus esinev sünniaasta teisendati vanuseks esmase ÄMI diagnoosi hetkel (vahe ÄMI hetke ja sünnikuupäeva vahel), mida kasutati edasises analüüsis pideva tunnusena. Esmase ÄMI diagnoosi ajal oli patsientide keskmine vanus 70,0 aastat ($70,0 \pm 12,4$), naistel 76 ($75,5 \pm 10,5$) ja meestel 66 ($66,4 \pm 12,2$) aastat. Naiste keskmine vanus osutus oluliselt kõrgemaks kui meestel ($p < 0,001$). Vanuste sagedus ÄMI esmadiagnoosi ajal on esitatud joonisel 2.



Joonis 2. Patsientide vanuse jaotus soo lõikes võrdluses üldkeskmisega (punane katkendjoon).

Tervislikku seisundit kirjeldati edasises analüüsis veel diabeedi (RHK-10 kood E11) ja hüpertensiooni (RHK-10 koodid I10, I11.9, I12, I13.1, I13.9) olemasoluga patsiendil. Mõlemad on omavahel tugevalt seotud riskitegurid südameveresoonehaiguste seas, sest hüpertensioon võib mõjutada insuliinitaluvust ning ka vastupidi, mis võib viia diabeedi seisundi süvenemisele ning veresoonte kahjustusteni (Petrie *et al.*, 2018). Selleks vaadati ÄMI patsientide seas nende kahe diagnoosi esinemist. Andmestikus oli diabeediga 319 (30%) patsienti, hüpertensiooniga 912 (87%) ja mõlema diagnoosiga 293 (28%). Diabeeti esines oluliselt rohkem naiste seas (35% naistel ja 28% meestel, $p = 0,018$). Hüpertensiooni esinemise erinevust soode vahel ei olnud.

Logistilise regressiooni abil hinnati, kuidas patsiendi sugu ja vanus mõjutasid tõenäosust, et lisaks ÄMI-le oli patsiendil nii diabeet kui ka hüpertensioon. Selleks lisati juurde binaarne tunnus *hyperdiabeet* (1 on mõlemad/ 0 ei ole mõlemad). Nende tunnuste põhjal koostati logistilise regressiooni mudel mõlema seisundi olemasolu tõenäosuse hindamiseks järgmisel kujul:

$$\begin{aligned} \text{logit}(P(\text{diabeedi ja hüpertensiooni olemasolu})) &= -2,18 + 0,02 \cdot (\text{vanus}) \\ &+ 3,09 \cdot (\text{sugu} = \text{naine}) \\ &- 0,04 \cdot (\text{vanus} * \text{sugu} = \text{N}). \end{aligned}$$

Kõik mudelis esinevad tunnused olid olulised, kuid koosmõjuta mudelis muutusid mõlemad tunnused ebaoluliseks. Selleks, et võrrelda mõlema diagnoosi esinemist meeste ja naiste vahel, kasutame vanuse üldkeskmist (70,0 a).

$$\begin{aligned} \text{logit}(P_N) &= -2,18 + 0,02 \cdot 70 + 3,09 - 0,04 \cdot 70 = -0,49 \Rightarrow P_N = \frac{e^{-0,49}}{1 + e^{-0,49}} = 0,38 \\ \text{logit}(P_M) &= -2,18 + 0,02 \cdot 70 = -0,78 \Rightarrow P_M = \frac{e^{-0,78}}{1 + e^{-0,78}} = 0,32 \end{aligned}$$

Seega ÄMI kohordis on naistel mõlema diagnoosi olemasolu tõenäosus 38% ja meestel 32%. Vanuse suurenedes väheneb nende vaheline tõenäosuste erinevus ning alates 78. aastast on naistel suurem tõenäosus olla nii diabeedi kui ka hüpertensiooniga.

4.2 LDL-C kirjeldav analüüs

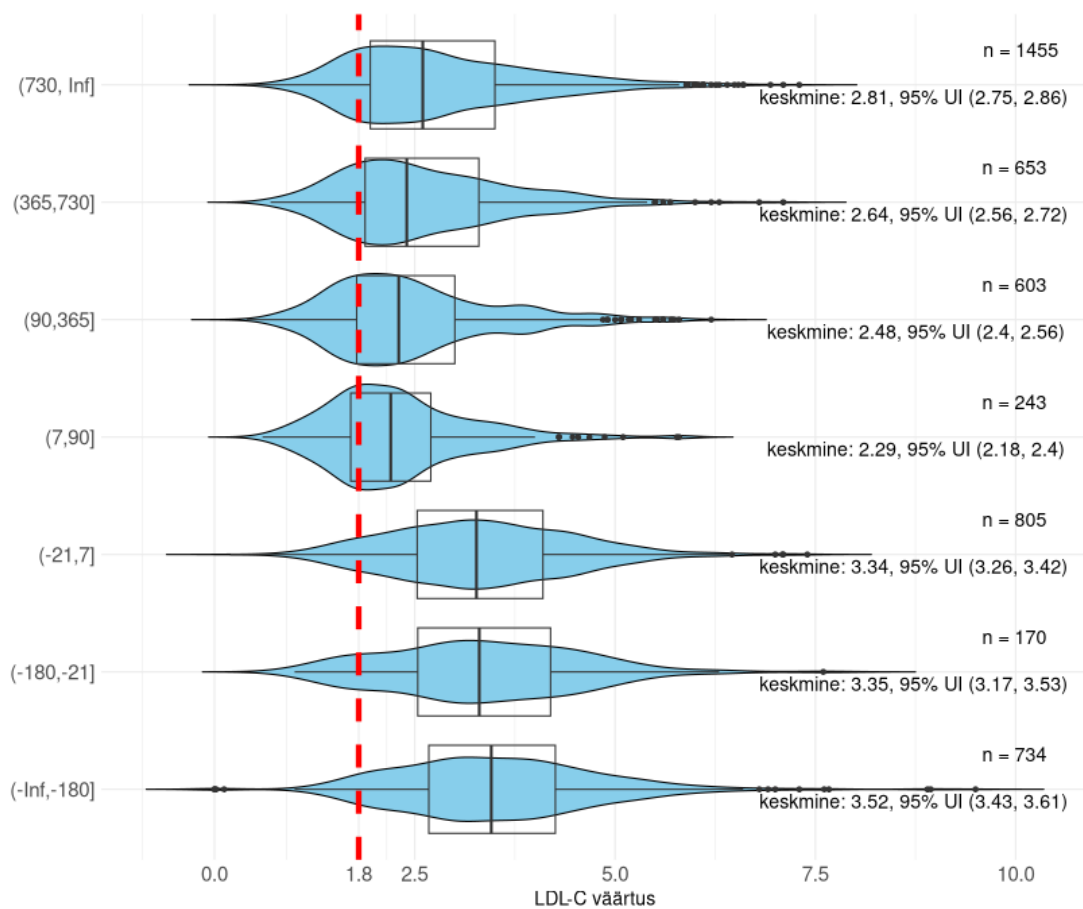
Kõigil 1043 patsiendil oli vähemalt korra vaatlusperioodi (2012 – 2019) jooksul mõõdetud LDL-C tase. Edasises analüüsis kaasati ainult need LDL-C mõõtmised, millel oli ka mõõdetud väärtus olemas. Puuduvad väärtused võisid tuleneda sellest, et raviasutuste süsteemis tehtud sissekandeid ei kantud edasi terviseinfosüsteemi. Tabelis 2 on näha, et läbi aastate on mõõtmiste arv ühtlustunud.

Tabel 2. LDL-C mõõtmiste jaotus läbi aastate.

2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
133	504	711	813	1034	1142	1218	1006

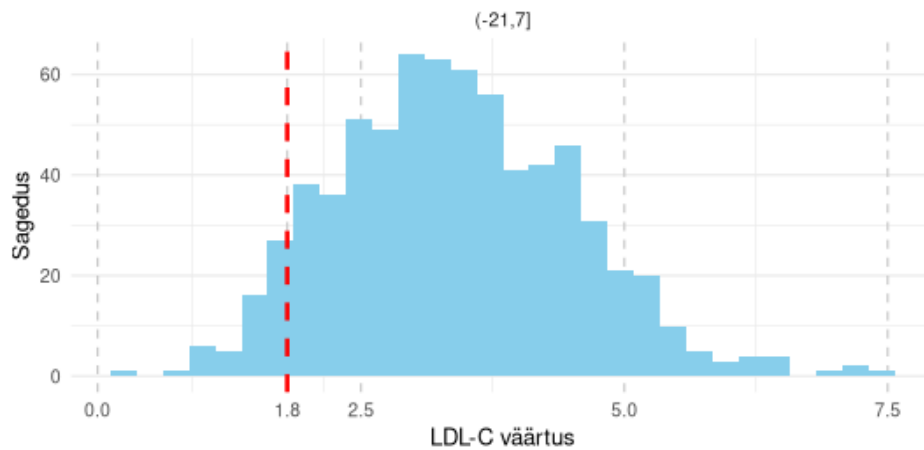
Vähemalt üks mõõdetud LDL-C väärtus vaatlusperioodil esines 1006 patsiendil (96%). Kokku oli tulemusena mõõtmisi 4663 ja keskmiselt tehti 4,6 mõõtmist inimese kohta. Kõige rohkem esines patsiente, kellel oli neli erinevat mõõtmist. Kahel patsiendil tehti maksimaalselt 26 mõõtmist. Esimese aasta jooksul pärast ÄMI mõõdeti LDL-C taset 536 patsiendil kokku 1006 korda.

Edasises analüüsis loeti LDL-C eesmärkväärtuseks $\leq 1,8$ mmol/l. Oluline on saada ülevaade LDL-C taseme muutustest kogu vaatlusperioodi jooksul, sest eesmärkväärtus tuleks hoida ravimitega püsivalt. Selleks visualiseeriti joonisel 3 ajaperioode (0 märgib indekssündmust) nii enne kui ka pärast ÄMI toimumist. Ajaperioodid jaotati vastavalt püstitatud uurimisküsimusele. Periood $(-21,7]$ kajastab ÄMI hospitaliseerimise aja tulemusi, mida analüüsitakse täpsemalt järgnevas lõigus. Iga vahemiku kohta lisati mõõtmiste arv ning keskmine LDL-C koos selle 95% usaldusintervalliga. Näha on, et enne ÄMI olid väärtused vägagi kõrged, kus kõrgeim mõõtmine oli 9,8 mmol/l. Samuti näeb, et enne ÄMI (perioodil $(-180, -21]$) oli tehtud kõige vähem mõõtmisi (170), kuid keskmine LDL-C püsis siiski kõrge. Märgatav muutus ilmnes pärast ÄMI, kui vahemikus $(7, 90]$ langes keskmine LDL-C kõige madalamale tasemele, mis võis viidata statiinravi efektiivsusele. Samas on näha trendi, et aja möödudes hakkas keskmine LDL-C taas tõusma.



Joonis 3. LDL-C väärtused kogu vaatlusperioodi jooksul võrdluses eesmärkväärtusega (punane katkendjoon).

Täpsemaks ÄMI hetkel mõõdetud väärtuste hindamiseks valiti ajaperiood $(-21,7]$, kus 0 tähistas indeksündmust. Perioodi valikul arvestati, et vereanalüüside tulemuste süsteemi jõudmine võis võtta mitu päeva, seega haiglast lahkumise tulemus ilmus süsteemi mõned päevad hiljem. Kui perioodil oli patsiendil tehtud mitu mõõtmist, kaasati ainult kõige varasem LDL-C tulemus, kuna see andis kõige täpsema tulemuse hospitaliseermise ajal. Joonis 4 näitab, et ÄMI ajal oli vähestel patsientidel LDL-C tase eesmärkväärtuse lähedal.



Joonis 4. LDL-C väärtuste jaotus ÄMI hetkel võrdluses eesmärkväärtusega (punane katkendjoon).

Täpsemaks statiini mõju hindamiseks ÄMI ajal annab tabel 3 ülevaate selle ajaperioodi mõõtmistulemustest. Meeste ja naiste LDL-C väärtused ei erinenud statistiliselt omavahel. Erinevus leidis patsientide seas, kes ostsid statiinravi ajavahemikus $(-91, -1]$. Nende keskmine oli 2,61 mmol/l, mis oli kõige lähemal eesmärkväärtusele. Kontrolliti ka, kas statiinravi saajate LDL-C on oluliselt madalam kui neil, kes ravimeid ei saanud enne 90. päeva. Kinnitust leiab, et statiinravi saajatel oli ÄMI ajal LDL-C oluliselt madalam ($p < 0,001$).

Tabel 3. LDL-C väärtused hospitaliseerimisel $(-21; 7]$ perioodil.

	n (%)	Keskmine	SD	Min	Max
Üldine	705	3,40	1,12	0,20	7,40
Naised	283 (40%)	3,45	1,16	0,20	7,40
Mehed	422 (60%)	3,37	1,10	0,89	7,09
Ostsid statiinravi 90p jooksul enne ÄMI	114 (16%)	2,61	1,04	0,89	6,23
Puudus statiinravi 90p jooksul enne ÄMI	591 (84%)	3,55	1,07	0,20	7,40

Järgnevaks eesmärgiks oli tuvastada, kui paljudel patsientidel õnnestus kohe peale ÄMI saavutada LDL-C tase $\leq 1,8$ mmol/l. Vaadeldi mõõtmistulemusi ajaperioodil $(-21,90]$, kus kasutati eelnevalt valitud perioodi $(-21,7]$ tulemusi ning lisati sellele järgneva ajavahemiku $(7,90]$ mõõtmised. Kokku leiti 154 patsienti, kellel oli vähemalt üks LDL-C mõõtmine mõlemas ajavahemikus. Neist 46-l (30%) oli LDL-C tase ÄMI ajal kõrgem kui eesmärkväärtus, kuid peale hospitaliseerimist esines vähemalt üks mõõtmine $\leq 1,8$ mmol/l. Nendest omakorda 43-l määrati statiinravim 30 päeva jooksul peale ÄMI ning kõigile patsientidele määrati ravi 90 päeva jooksul. Leiti ka kolm inimest, kellel oli LDL-C tase ÄMI ajal alla 1,8 mmol/l, kuid peale hospitaliseerimist tõusis üle eesmärkväärtuse. Nendest kahele määrati kohene statiinravi. Samuti esines 10-l patsiendil kõik mõõtmised alla eesmärkväärtuse, kellest kuuele oli määratud statiinravi 90 päeva enne ÄMI. Ülejäänud 95-st inimesest, kellel olid kõik mõõtmised üle eesmärkväärtuse, määrati 72-le statiinravi 90 päeva jooksul pärast hospitaliseerimist.

4.3 Ravijärgimuse ja ravimite vaheline seos

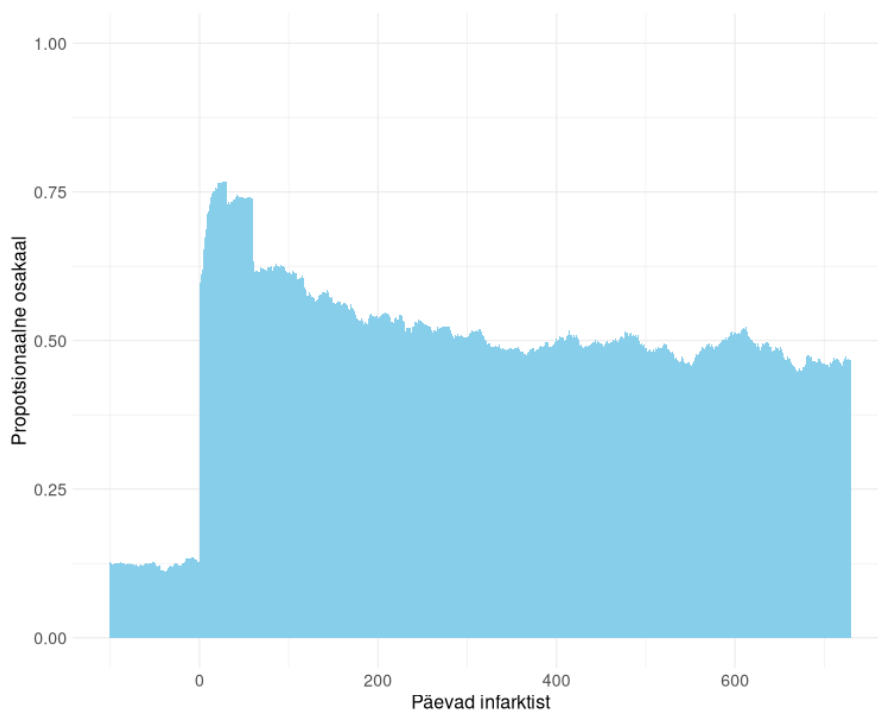
See, kuidas inimene talle ettekirjutatud ravi järgib, mõjutab oluliselt seisundi süvenemist. Kui näiteks välja kirjutatud südameravimeid ei tarvitata korrapäraselt, võib see põhjustada südamerütmihäireid. (WHO, 2003)

Järgnevalt antakse ülevaate statiinide määramisest erinevatel ajahetkedel ja kogustest. Samuti annab ravijärgimus erinevatel perioodidel olulist teavet ÄMI järgselt toimunud muutustest.

4.3.1 Ravimite määramise tulemused

Ravieelne LDL-C tulemus mängib olulist rolli statiinravi tugevuse määramisel (Visseren *et al.*, 2021). Patsiente, kes ei olnud vaatluseperioodi jooksul enne esmast ÄMI hospitaliseerimist kordagi statiine võtnud, oli kokku 666 (64%). Nende seas, kes olid saanud enne esmast ÄMI statiinravi, osteti kõige sagedamini 20 mg atorvastatiini, 10 mg rosuvastatiini, 20 mg simvastatiini, 20 mg pravastatiini või 80 mg fluvastatiini. Pärast esmast ÄMI soetati kõikide patsientide seas sagedamini tugevamaid statiinravimeid, nagu 20 mg rosuvastatiin ja 40 mg atorvastatiin. See tulemus võiks viidata vajadusele saavutada kiire LDL-C taseme langus kohe pärast ÄMI, mida nähti ka eelmises peatükis kirjeldatud joonisel 3.

Ülevaate saamiseks statiinravi järjepidevusest vahetult enne ja pärast ÄMI vaadeldi, kui palju inimesi samal ajahetkel ravimit võtavad. Kasutades ravimi väljaostukuu-päeva ja ravimi pakendi peal märgitud kestust (ingl *days_supply*), oli võimalik leida kõikide patsientide arvu, kes teatud päeval ravimit tarvitasid. Joonisel 5 on kujutatud statiinravi saavate patsientide osakaal sellel hetkel olevatest isikutest kohordis, samas vähenes kohordis olevate isikute koguarv surmajuhtumite ja vaatlusperioodi lõppemise tõttu. Näha on, et peale ÄMI toimus kaks järsku langust, vastavalt 30. ja 60. päeval, kui esimese retsepti alusel ostetud ravimid otsa said ja ei ostetud rohkem juurde. Samuti on näha, et kohordist umbes 12% tarvitasid statiine enne ÄMI, millest täpsemalt räägitakse järgmises lõigus. Statiinravimite ostmine jääb kuni kohordi lõpuni stabiilselt natuke alla 50%, mis võib viidata ravi katkestamisele.



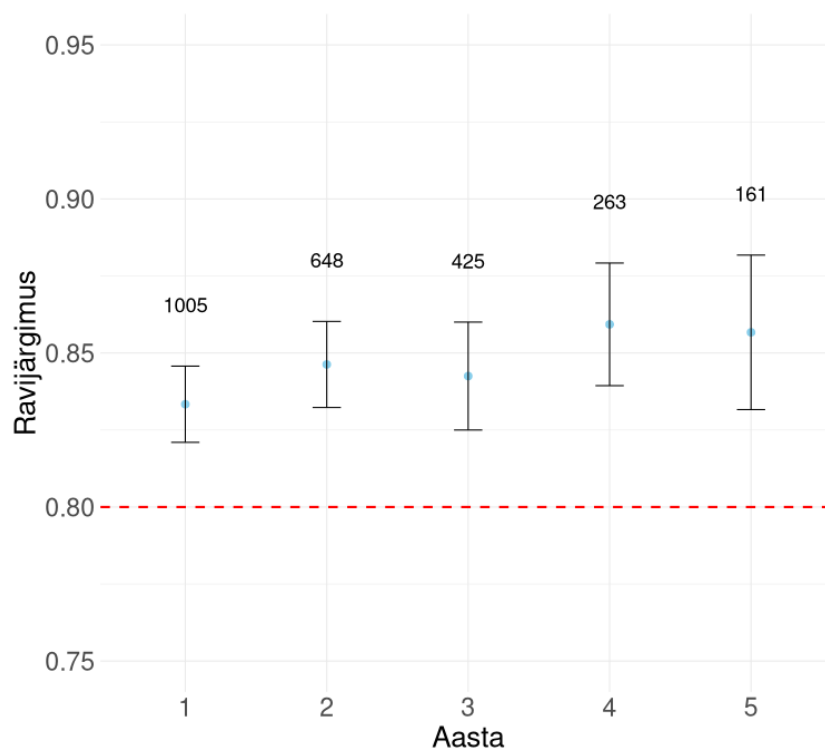
Joonis 5. Statiinide väljaostmise osakaal vastavalt kohordi suurusele.

Eelnevalt mainiti, et 36% patsientidest olid saanud vähemalt ühe korra statiinravi enne ÄMI. Seetõttu peeti veelgi olulisemaks uurida, kes tarvitasid ravimit vahetult enne hospitaliseerimist. Selleks valiti ajavahemikuks $(-91, -1]$ enne hospitaliseerimist, kuna see andis piisava perioodi, mille jooksul alustada näiteks 60-päevase ravimipakiga. Selles vahemikus ostsid statiinravimi 169 (16%) patsienti. Tulemused viitasid, et osa patsientidest, kellele oli statiinravi enne ÄMI määratud, ei tarvitanud ravimit järjepidevalt. Vaadeldes nende patsientide kõige esimest ravimi väljaostmist peale ÄMI, siis 23-l isikul muutus ainult statiini annus ja 39-l muutus statiinravim.

4.3.2 Ravijärgimuse tulemused

Peale ÄMI esinemist on järjepidev ravimite tarvitamine oluline sekundaarse ravijärgimuse tagamiseks. Joonisel 6 on kujutatud ravijärgimuse 95% usaldusintervallid

läbi järjestikuste aastate ning soovitatav ravijärgimuse tase, milleks loetakse vähemalt 0,8. Kokku oli võimalik eelnevalt kirjeldatud CMA arvutuskäiguga arvutada vähemalt ühe aasta ravijärgimus 855-l patsiendil. Kui ravi katkestatakse või info puudub pärast esimest aastat, siis ravijärgimuse arvutamine algab algusest, seepärast on joonisel esimesel aastal rohkem tulemusi kui patsiente.



Joonis 6. Ravijärgimuse 95% UI läbi järjestikuste aastate kohordis võrdluses eesmärgiväärtusega (punane katkendjoon).

Esimese kahe aasta ravijärgimus peale ÄMI oli võimalik arvutada 539-l mehel (86% meestest) ja 316-l naisel (76% naistest). Keskmise ravijärgimuse mõlemal grupil oli $0,84 \pm 0,19$. Esimese kolme aasta keskmine peale ÄMI ei erinenud esimese kahe aasta keskmisest, mis võib viidata ravimite järjepidevale tarvitamisele. Samuti ei esinenud soolisi erinevusi ühegi aasta keskmiste vahel. Patsiendid jagati MIR (Müokardiinfarktiregister) 2021. aasta aruande põhjal viide erinevasse vanusegruppi,

et leida kuidas nende vahel keskmine ravijärgimus erineb. Tabelis 4 on näha, et keskmine CMA on püsivalt sama. (MIR, 2021)

Tabel 4. Esimese kolme aasta keskmine ravijärgimus peale ÄMI erinevates vanusegruppides, $N = 855$.

Vanusegrupid	n (%)	Keskmine	95% UI
< 55 a.	109 (13%)	0,84	(0,80; 0,88)
55 – 64 a.	191 (22%)	0,84	(0,81; 0,87)
65 – 74 a.	224 (26%)	0,84	(0,82; 0,87)
75 – 85 a.	275 (32%)	0,84	(0,82; 0,86)
> 85 a.	56 (7%)	0,83	(0,78; 0,89)

Ravijärgimuse hindamiseks pikema perioodi jooksul kasutati andmeid viimase viie aasta CMA kohta. Selle abil on võimalik selgitada tugevamaid omavahelisi seoseid. Analüüsitavate isikute arv vähenes, kuna vaatluse alla jäeti ainult need, kelle kohta olid olemas andmed vähemalt viie aasta kohta. Kokku oli neid 161 patsienti. Korrelatsioonikordajad tabelist 5 näitavad, et esimene aasta ei kirjeldanud järgnevate aastate ravijärgimust väga tugevalt. Kuigi kõik seosed olid pigem nõrgad, on näha, et eelnev aasta kirjeldab järgnevat rohkem kui mõni varasem aasta. Kõige tugevam seos esines teise ja kolmanda aasta vahel ($\rho = 0,503$). Kuna lisaks uuritavate inimeste arv oli ainult 15%, siis ei saa üldistada tulemust.

Tabel 5. Ravijärgimuse korrelatsioonimaatriks aastate lõikes.

Aasta	1	2	3	4	5
1	1,000				
2	0,385	1,000			
3	0,220	0,503	1,000		
4	0,145	0,296	0,335	1,000	
5	0,272	0,300	0,456	0,439	1,000

4.4 Hospitaliseerimise ja ravimite vaheline seos

Lisaks statiinide mõjule LDL-C tasemele, oli oluline uurida ka nende mõju korduvatele hospitaliseerimistele. Täpsemalt uuriti, millal alustati ravimi võtmist pärast esmast ÄMI ning kas patsient jätkas selle võtmist. Hüpoteesiks oli, et patsiendid, kes ei alustanud ravimi võtmist üldse või loobusid sellest pärast esimest või teist ravimikuuri (nagu näidatud eelneva peatüki joonisel 5), sattusid suurema tõenäosusega ja kiiremini uuesti haiglasse ÄMI tõttu. Kuna korduv hospitaliseerimine on tervisele kurnav ning seotud suurte kuludega, oli oluline hinnata, kas statiinravi võib aidata seda riski vähendada.

4.4.1 Hospitaliseerimisanalüüsi kohort

Elukestusanalüüsi jaoks kasutati varem kirjeldatud kohordis olevaid patsiente, et uurida nende rehospitaalseerimiste sagedust ja mõjutegureid. Analüüsi jaoks valiti välja hospitaliseerimised, mille alguskuupäev oli 30 või enam päeva pärast esmast ÄMI. Seejärel tuvastati need hospitaliseerimised, mille diagnoosiks oli määratud I21–I22 ning mille käigus osutati statsionaarset ravi ehk patsient viibis haiglas vähemalt ühe öö. Kokku leiti 143 sellist korduvat hospitaliseerimist. Juhul kui patsiendil esines rohkem kui üks järgnev hospitaliseerimine, arvestati analüüsis

vaid kõige varasemat kuupäeva. Selliselt moodustatud kohordis oli 115 patsienti, kellel esines üks hospitaliseerimine. Nende seas oli 73 meest ja 42 naist. Kõik need vaatlused loeti elukestusanalüüsis sündmuse toimumisena ehk tunnuse *event* väärtuseks määrati 1. Ülejäänud patsientidele, keda ei hospitaliseeritud nendel tingimustel uuesti, määrati tunnuse *event* väärtuseks 0.

Statiinravimi mõju hindamiseks jagati patsiendid kahte rühma vastavalt sellele, kas nad ostsid välja määratud ravimi 30 päeva jooksul pärast ÄMI või mitte. Ajaperiood on valitud vastavalt ravimi väljaostude sagedusjaotuse põhjal, mida oli kujutatud eelneva peatüki joonisel 5.

4.4.2 Hospitaliseerimiseanalüüsi tulemused

Esmasel hospitaliseerimisel ÄMI tõttu viibis patsient haiglas keskmiselt 10 päeva, kuid järgmisel hospitaliseerimisel ÄMI tõttu keskmiselt kaheksa päeva. Kõige pikem haiglaravi kestus ulatus 87 päevani.

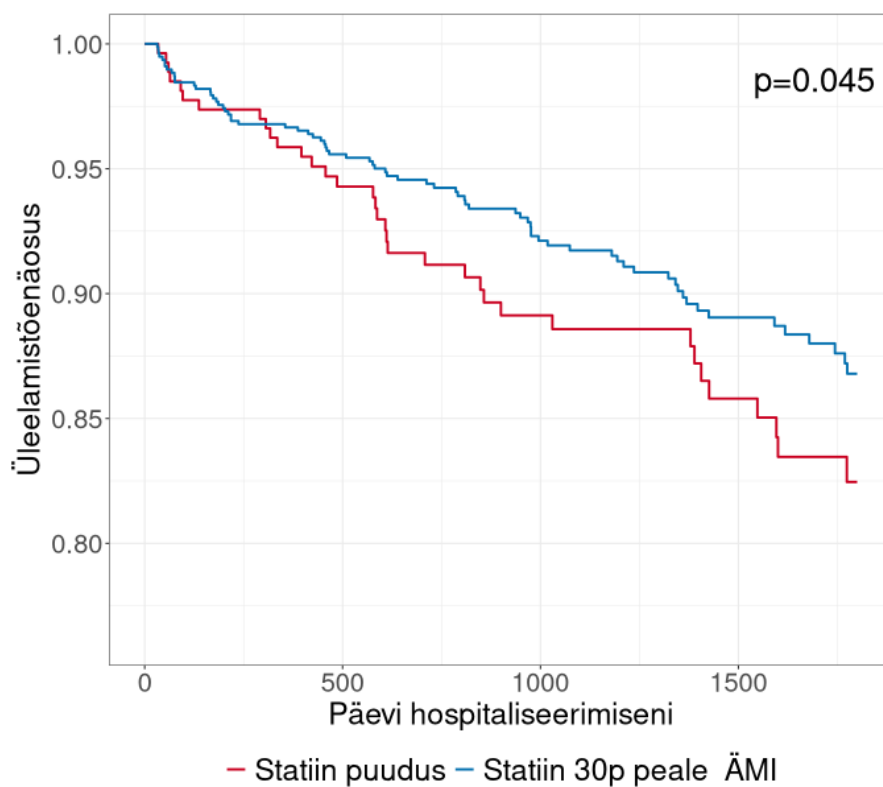
Elukestusanalüüsis defineeriti vaatluse all olemise aeg järgmise eeskirja alusel. Patsientidel, keda hospitaliseeriti uuesti ÄMI tõttu, arvutati vaatluse all olemise aeg kui järgmise hospitaliseerimise alguskuupäeva ja indekssündmuse (esmise hospitaliseerimise lõppemise kuupäev) vahena. Ülejäänud isikutel oli selleks väärtuseks uuringu lõppkuupäeva (surmakuupäev või 31.12.2019) ja indekssündmuse vahe. Keskmiselt toimus korduv hospitaliseerimine 750 päeva pärast esmast ÄMI.

Rehospitaliseerimisriski ja ravimite võtmise vahelist seost hinnati Kaplan-Meieri elukestuskõveratega. Võrreldi ravimi väljaostmist 30 päeva jooksul ja selle puudumist. Tabelis 6 on näidatud tingimuse jaotused patsientide seas.

Tabel 6. Ravitasemete jaotus Kaplan–Meieri analüüsis.

Ravitasemed	Patsientide arv	Sündmuste arv
Puudus statiinravim	266	39
Ostetud statiinravim 30p jooksul peale ÄMI	777	76

Kaplan-Meieri elukestuskõveraid visualiseeriti joonisel 7, kus on näidatud ka vastav log-rank testi tulemus. Analüüsi põhjal võib järeldada, et statiinravimi väljaostmine 30 päeva jooksul pärast esmast ÄMI on statistiliselt seotud madalama rehospitaliseerimisriskiga.



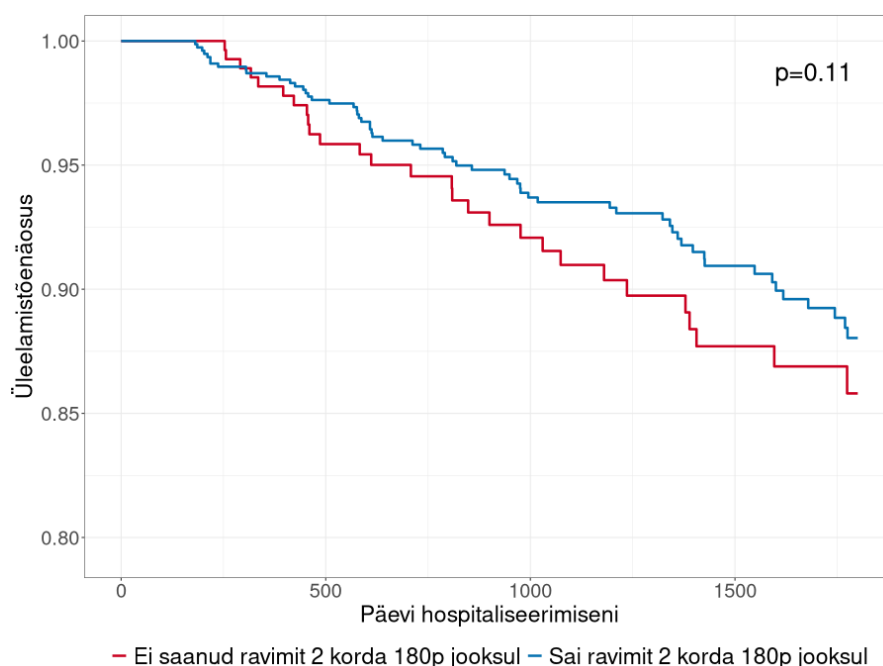
Joonis 7. Kaplan-Meieri hinnangud üleelamisfunktsioonile hospitaliseerimisanalüüsis vastavalt statiini väljaostust.

Rehospitaliseerimisrisiki mõjutegurite täpsemaks hindamiseks koostati Coxi võrdeliste riskide mudel, kuhu lisaks statiinravile lisati ka patsiendi sugu ja vanus. Mudeli eeldustega probleeme ei esinenud, seega on tabelis 7 Coxi mudeli tulemused. Selgus, et rehospitaliseerimisrisiki mõjutab oluliselt ainult vanus. Iga lisanduv eluaasta suurendab rehospitaliseerimise suhtelist riski 3% ning 95% usaldusintervalli põhjal võib see kasvada kuni 5%.

Tabel 7. Coxi võrdeliste riskide mudeli tulemused hospitaliseerimisanalüüsi kohordis ($p < 0,001$).

Tunnus	$\exp(\hat{\beta}_i)$	95% UI	p-väärtus
Vanus	1,03	(1,01; 1,05)	< 0,001
Sugu N	0,69	(0,46; 1,03)	0,07
Statiinravi 30p jooksul peale ÄMI	0,73	(0,49; 1,08)	0,11

Eelneva analüüsi põhjal uuriti veel statiinide järjepideva tarvitamise mõju rehospitaliseerimiseriskile. Huvipakkuvad hospitaliseerimised toimusid vähemalt 180 päeva peale esmast ÄMI. Kokku oli selliseid hospitaliseerimisi 95. Määrati uus binaarne tunnus, kus väärtusele 1 vastas patsient, kes ostis 180 päeva jooksul peale ÄMI vähemalt kaks korda statiinravimi (kokku 770 patsienti, kellest 63 hospitaliseeriti). Kaplan-Meieri elukestuskõverad joonisel 8 ei erine omavahel (log-rank test $p = 0,11$). Seega ei saa öelda, et pikaajaline statiini võtmine vähendaks rehospitaliseerimist.



Joonis 8. Kaplan-Meieri hinnangud üleelamisfunktsioonile hospitaliseerimisanalüüsis järjepideva statiinravimi võtmise vahel.

Rehospitaliseerimisriski hindamiseks koostati eelnevale sarnane Coxi võrdeliste riskide mudel, kuhu kaasati kirjeldatud statiinravimi tunnus, sugu ja vanus. Ka selle mudeli puhul eeldustega probleeme ei esinenud, seega on tabelis 8 Coxi mudeli tulemused. Oluline mõju ilmnes taas ainult vanusega, mis samuti on sarnane eelmise Coxi mudeli tulemusega ehk iga lisanduv eluaasta suurendab rehospitaliseerimisriski 3%.

Tabel 8. Coxi võrdeliste riskide mudeli tulemused hospitaliseerimisanalüüsi kohordis ($p = 0,002$).

Tunnus	$\exp(\hat{\beta}_i)$	95% UI	p-väärtus
Vanus	1,03	(1,01; 1,05)	< 0,001
Sugu N	0,70	(0,45; 1,09)	0,113
Statiinravi kaks korda 180p jooksul	0,77	(0,50; 1,18)	0,229

Kokkuvõte

Töö eesmärgiks oli anda ülevaade ägeda müokardiinfarkti patsientidest, nende ravijärgimusest ja hospitaliseerimisega seotud trendidest. Eesmärgi saavutamiseks püstitati mitmed uurimisküsimused ja analüüsiti Eesti elanike terviseandmeid aastatel 2012 – 2019.

Tulemuste põhjal selgus, et enne ÄMI said 36% patsientidest vähemalt ühe korra statiinravimit ning 16% said 90 päeva enne, mis võib viidata sellele, et enne hospitaliseerimist ei manustatud ravimeid järjepidevalt. Statiinravi saajate keskmine LDL-C oli ÄMI ajal 2,61 mmol/l ja mittesaaajatel oli 3,55 mmol/l ning erinevus oli statistiliselt oluline. Esimese aasta jooksul pärast ÄMI mõõdeti LDL-C taset 536 patsiendil kokku 1006 korda. Näha oli üldist langustrendi LDL-C väärtustes vahetult pärast ÄMI, kuid see ei püsinud ning tase hakkas hiljem taas tõusma. Ravijärgimus oli nii meeste kui ka naiste ning vanuserühmade lõikes sarnane ja läbi aastate stabiilselt kõrge, viidates, et suurem osa patsientidest järgib määratud raviplaani.

Elukestusanalüüsi meetodite rakendamisel ilmnes, et iga lisanduv eluaasta suurendas ÄMI järgset rehospitaleerimisriski keskmiselt 3% võrra. Statiini ostmine 30 päeva jooksul peale ÄMI oli seotud oluliselt madalama rehospitaleerimisriskiga, kuid ravimi vähemalt kahe korra ostmine 180 päeva jooksul ei vähendanud oluliselt seda riski.

Töö tulemustega saab hinnata statiinravimite mõju hospitaliseerimisele ja kolesterooli tasemele. Edasiarenguna saaks juurde lisada analüüsid teiste kolesteroolialandavate ravimitega, nt esetimiibiga, sest läbi aastate on selle ravimi populaarsus suurenenud.

Kasutatud allikad

- Arst.ee (2025). *Müokardiinfarkt*. URL: <https://arst.ee/haigused-ja-seisundid/muokardiinfarkt/> (vaadatud 01.04.2025).
- Collett, David (2023). *Modelling Survival Data in Medical Research*. 4. väljaanne. Chapman ja Hall/CRC. DOI: 10.1201/9781003282525.
- Corn, Giulia *et al.* (2023). “Association Between Age and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Response to Statins”. *Ann Intern Med* 176.8, lk. 1017–1026. DOI: 10.7326/M22-2643.
- Dima, A. L., Dediu, D. ja Allemann, S. (2022). *AdhereR: Adherence to Medication*. URL: <https://cran.r-project.org/web/packages/AdhereR/vignettes/AdhereR-overview.html#definitions> (vaadatud 28.03.2025).
- Dima, Alexandra Lelia (2017). “Computation of adherence to medication and visualization of medication histories in R with AdhereR: Towards transparent and reproducible use of electronic healthcare data”. *PLOS ONE* 12.4, e0174426. DOI: 10.1371/journal.pone.0174426.
- Eha, Jaan, Teesalu, Rein ja Bakler, Tiia (2003). “Ägeda müokardiinfarkti ravi müokardiinfarktiregistri andmete alusel”. *Eesti Arst*, lk. 320–322. DOI: 10.1515/ea.v0i0.9526.
- Feingold, Kenneth R. (2000). “Guidelines for the Management of High Blood Cholesterol”. Teoses: *Endotext*. Toim. Kenneth R. Feingold *et al.* URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305897/>.
- Holm, J. (2023). *AdherenceFromOMOP: tarkvarapakett sekundaarse ravijärgimuse mõõtmiseks OMOP andmeformaadis terviseandmetel*. magistritöö.
- Hosmer, D. W., Lemeshow, Stanley ja Sturdivant, R. X. (2013). *Applied Logistic Regression*. 3. väljaanne. Wiley. ISBN: 978-0-470-58247-3.

- Kotseva, Kornelia *et al.* (mai 2019). “Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries”. 26.8, lk. 824–835. DOI: 10.1177/2047487318825350.
- Kuus, K. (2021). *Ravimisoostumuse ennustamine krronilistel haigetel eelneva käitumise põhjal*. bakalaurusetöö.
- Lam, Wai Yin ja Fresco, Paula (2015). “Medication Adherence Measures: An Overview”. *BioMed Res Int*. DOI: 10.1155/2015/217047.
- Lindsley, John (2021). “Guideline recommendations, clinical trial data, and new and emerging therapies”. *The American Journal of Managed Care* 27.4. DOI: 10.37765/ajmc.2021.88607.
- Lõiveke, Piret *et al.* (2021). “Adherence to recommendations for secondary prevention medications after myocardial infarction in Estonia”. 21.1. DOI: 10.1186/s12872-021-02321-x.
- Maji, Debasish *et al.* (2013). “Safety of statins”. *Indian J Endocr and Metab* 17.4. DOI: 10.4103/2230-8210.113754.
- Marandi, T. *et al.* (2019). “Müokardiinfarkti neljas universaalne definitsioon”. *Eesti Arst* 98.4, lk. 235–242.
- McDonnell, P. J ja Jacobs, M. R (2002). “Hospital Admissions Resulting from Preventable Adverse Drug Reactions”. *Annals of Pharmacotherapy* 36.9, lk. 1331–1336. DOI: 10.1345/aph.1a333.
- MIR (2021). *MIR 2021 aruanne*. Tartu Ülikooli Kliinikum. URL: <https://www.kliinikum.ee/infarkt/aruanded/>.
- Petrie, John R., Guzik, Tomasz J. ja Touyz, Rhian M. (2018). “Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease”. *Canadian Journal of Cardiology* 34.5, lk. 575–584. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.

- Piepoli, Massimo F. *et al.* (2016). “2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice”. *European Heart Journal* 37.29, lk. 2315–2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
- Schubert, Jessica *et al.* (2021). “Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes”. *European Heart Journal* 42.3, lk. 243–252. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1011.
- Schubert, Jessica *et al.* (2024). “Intensive early and sustained lowering of non-high-density lipoprotein cholesterol after myocardial infarction and prognosis: the SWEDEHEART registry”. *European Heart Journal* 45.39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae576.
- Tableman, Mara, Kim, J.S. ja Portnoy, S. (2004). *Survival analysis using S: analysis of time-to-event data*. Chapman & Hall/CRC. ISBN: 978-1-58488-408-8.
- Toth, Peter, Phan ja Dayspring, Thomas (2012). “Ezetimibe therapy”. *VHRM*, lk. 415. DOI: 10.2147/VHRM.S33664.
- Visseren, Frank L J *et al.* (2021). “2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice”. *European Heart Journal* 42.34, lk. 3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- Vollmer, William M *et al.* (2012). “Comparison of pharmacy-based measures of medication adherence”. *BMC Health Serv Res* 12.1. DOI: 10.1186/1472-6963-12-155.
- Vrijens, Bernard *et al.* (2012). “A new taxonomy for describing and defining adherence to medications”. *Brit J of Clinical Pharma* 73.5, lk. 691–705. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x.
- WHO, toim. (2003). *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. ISBN: 978-92-4-154599-0.

Williams, Ann Bartley *et al.* (2013). “A Proposal for Quality Standards for Measuring Medication Adherence in Research”. *AIDS Behav* 17.1, lk. 284–297. DOI: 10.1007/s10461-012-0172-7.

Yusuf, Salim *et al.* (2004). “Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study)”. *The Lancet* 364.9438, lk. 937–952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.

II. Litsents

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Grete-Liis Suisalu,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose „Ägeda müokardiinfarkti patsientide ravijärgimus ja hospitaliseerimiskõrge Eestis”, mille juhendajad on Raivo Kolde ja Kerli Mooses, 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.

Grete-Liis Suisalu

14.05.2025