

TARTU ÜLIKOOL

LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND

MATEMAATIKA JA STATISTIKA INSTITUUT

Kaari Kuus

**Ravimisoostumise ennustamine kroonilistel
haigetel eelneva käitumise põhjal**

Matemaatiline statistika

Bakalaureusetöö (9 EAP)

Juhendaja: PhD Raivo Kolde

TARTU 2021

**RAVIMISOOSTUMISE ENNUSTAMINE KROONILISTEL
HAIGETEL EELNEVA KÄITUMISE PÕHJAL**

Bakalaureusetöö

Kaari Kuus

Lühikokkuvõte

Ravimisoostumus on näitaja, mis annab infot, kui hästi patsient oma ravi järgib. Eriti krooniliste haigete puhul on tähtis ettenähtud ravimiskeemi korrektne järgimine, et saavutada ravi soovitud edu. Bakalaureusetöö eesmärk on anda ülevaade olemasolevatest ravimisoostumuse uurimise meetodikatest ning rakendada neid Eesti astmapatsientide andmetel. Samuti saada tulemuseks algoritm, mis patsiendi ajalooliste andmete põhjal hindab, kui suure tõenäosusega järgib ta raviskeemi ka tulevikus. Töö esimene osa võtab kokku ravimimeetodid astmas ja meetodikad soostumuse arvutamiseks. Töö teine pool uurib soostumust konkreetsete andmete peal, leiab soostumuste hinnanguid ning ehitab ennustava mudeli.

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

Märksõnad: Ravimisoostumus, logistiline regressioon

**PREDICTING MEDICATION ADHERENCE FOR CHRONIC
CONDITIONS ON THE BASIS OF PREVIOUS BEHAVIOUR**

Bachelor thesis

Kaari Kuus

Abstract

Medication adherence is an indicator that gives information about a patient's quality of following prescribed drug regimen. Especially in chronically

ill patients' it is important to follow the regimen well for successful results. The aim of this Bachelor thesis is to give an overview of existing measures for medication adherence and apply them on Estonian asthma patients. Also to produce an algorithm that from historical patients' data evaluates the probability of being adherent in the future. The first part of the thesis summarizes treatment methods in asthma and methods of adherence computation. The second part analyzes adherence of specific patients, finds adherence estimates and builds a predictive model.

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

Key Words: Medication adherence, logistic regression

Sisukord

Sissejuhatus	4
1 Astmaravi ja -ravimid	5
2 Ravimisoostumus	8
2.1 Ravimisoostumuse arvutamise eeldused	8
2.2 Ravimisoostumuse arvutamise meetodid	10
2.3 Ravimisoostumused ajavahemikes	14
3 Logistiline regressioon	17
4 Andmed	18
4.1 Tunnuse imputatsioon	19
5 Ravimisoostumuse hinnangute leidmine	21
5.1 Meetodite võrdlus	21
5.2 Soostumuse hinnanguid kirjeldav analüüs	22
6 Mudeli ehitamine	26
6.1 Mudelite võrdlus	27
Kokkuvõte	29
Kasutatud allikad	30

Sissejuhatus

Krooniliste haiguste puhul on tähtis, et patsient võtaks ravimeid järjepidevalt. Patsiendi ravimiskeemi järgivust ravimiandmetest saab mõõta ravimisoostumusena, mida üldiselt väljendatakse määra või protsendina, mis näitab, kui suure osa vaatluse all olevast perioodist oli patsient ravisoostuv. Soostumuse ennustamine võib anda ravispetsialistile vajaliku teabe, millistele patsientidele rohkem tähelepanu pöörata, mistõttu on selle uurimine aina enam huvipakkuv.

Soostumuse arvutamisel ei ole leitud üksmeelset meetodit. Välja on töötatud mitmeid mõõte, mis võetakse töös vaatluse alla.

Krooniliste haigete ravimisoostumust uuritakse bakalaureusetöös astmapatsientide põhjal. Astmaravimeid peab igapäevaselt tarbima, et hoida seisund kontrollituna. Kuna kroonilised haiged s.h astmapatsiendid peavad ravimeid võtma pikaajaliselt, siis võib nende ravisoostumus ka aja möödudes muutuda. Samuti võivad soostumust mõjutada isikuomadused.

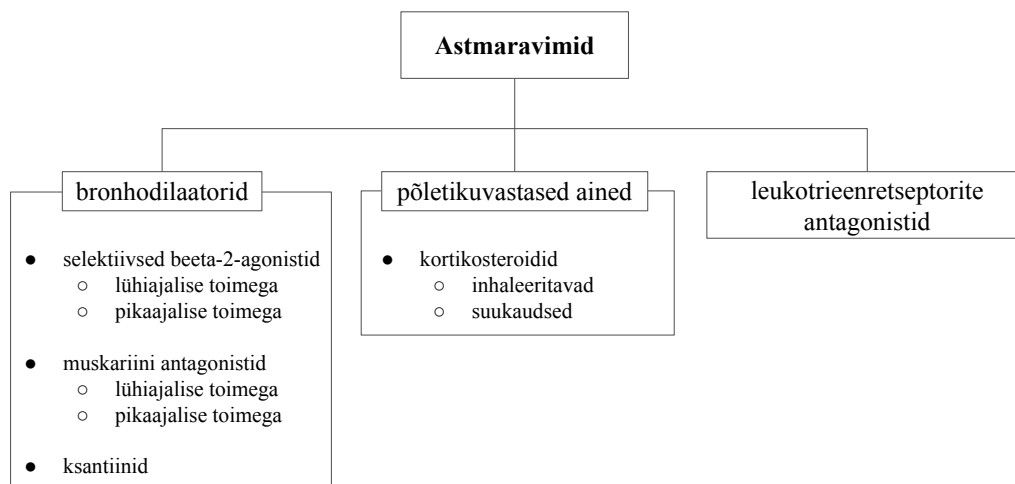
Töö eesmärk on anda ülevaade olemasolevatest ravimisoostumuse uurimise meetodikatest ning rakendada neid Eesti astmapatsientide andmetel. Samuti saada tulemuseks algoritm, mis patsiendi ajalooliste andmete põhjal hindab, kui suure tõenäosusega järgib ta raviskeemi ka tulevikus.

1 Astmaravi ja -ravimid

Töös uuritakse krooniliste haigete ravimisoostumust astmapatsientide põhjal. Astma on krooniline haigus, mis mõjutab hingamisteede normaalset toimimist. Hingamisteed ahenevad põletiku ja bronhilihaste kokkutõmbamise tõttu. (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021*. 2021)

Astmaravi saab jagada kaheks: hooravi ja püsiravi (ka baasravi). Hooraviks on astmahoo kiire leevendus, mis toimub vastavalt vajadusele ja seetõttu peaksid hooraviks kasutatavad ravimid olema alati käepärast. Püsiravi eesmärk on hoida astma kontrolli all ja seeläbi parandada patsiendi elukvaliteeti. See on pidev farmakoloogiline ravi, mis hoiab astmat püsivalt kontrolli all ja ennetab selle ägenemist, kuid selleks peab ravimeid tarvitama regulaarselt. Püsiravi võib olla kas mono- või kombineeritud ravi. Monoravi korral kasutatakse ühte ravimiklassi, kombineeritud ravi puhul kasutatakse kahest või kolmest ravimiklassist kombineeritud ravimit. Astma on hästi kontrollitud, kui päevasel ajal ja füüsilisel pingutusel sümptomeid ei esine ning hooravi ei vajata. (Ravijuhendite Nõukoda, 2020)

Astmaravimites kasutatavad ained (vt Joonis 1) saab samuti jagada kaheks: bronhodilaatorid ja põletikuvastased ained. Bronhodilaatorid ehk bronhilõõgastid hõlmavad selektiivseid beeta-2-agoniste, muskariini antagonistide ja metüülksantiine. Kõige tähtsamad põletikuvastased ained on kortikosteroidid. Veel kasutatakse astmaravis leukotrienretseptorite antagonistide, millel on nii bronhilihaste lõõgastamise kui ka põletikuvastane toime. Krooniline obstruktiivne kospuhaigus (KOK) on astmale sarnane, kuid esineb enamasti vanemaealistel (eriti suitsetajatel). Tema kulg ei ole tavaliselt nii hästi pöörduv kui astmal ning ta on ravimitele vähem tundlik. Paljud ravimid, mida kasutatakse astmaraviks, on siiski efektiivsed ja kasutuses ka KOK-i korral. KOK-i raviks kasutatakse samuti bronhodilaatoreid ja põletikuvastaseid aineid. (Katzung, Kruidering-Hall ja Trevor, 2019)



Joonis 1: Astmaravimites kasutatavate ainete klassifikatsioon.

Ägedat astmahoogu peab kiiresti leevendama bronhodilaatoritega. Pikaajaline ennetav ravi tähendab põletiku protsessi üle kontrolli saavutamist. Enamasti kasutatakse selle jaoks inhaleeritavaid kortikosteroide (IKS), mis avaldavad mõju tavaliselt 10–12 tunniks. Suukaudselt võetavad kortikosteroidid on toksilised ja seepärast võetakse neid siis, kui teised ravimeetodid ei ole soovitud tulemust saavutanud. Aerosoolina manustatavad inhaleeritavad kortikosteroidid on aga suhteliselt ohutud ja on seetõttu tavapärased esmatasandi ravimid keskmise või raskeastmelise astma puhul. KOK-i puhul kortikosteroidid nii hästi ei tööta kui astma puhul. (Katzung, Kruidering-Hall ja Trevor, 2019)

Selektiivsed beeta-agonistid on bronhodilaatorid, mida saab jagada lühi- ja pika-toimelisteks. Lühi-toimelised (SABA) omavad toimet enamasti 4 tundi või vähem. Astmahoo raviks kasutatakse tüüpiliselt just neid, sest nad on kiiretoimelised. Pika-toimeliste (LABA) mõju kestab umbes 12–14 tundi ja kuna LABA-d võivad aidata kortikostreoidide toimele kaasa, siis kasutatakse sageli nende kombineeritud ravi. Eestis on aja möödudes üha enam hakatud sellist kombineeritud ravi kasutama. LABA kasutamine ainsa ravimina ei ole astmaravis näidustatud. Küll aga KOK-i ravis on need olnud esmavalikus. Enamasti tarvitatakse selektiivseid beeta-2-agoniste in-

haleeritava aerosoolina, aga vahest ka nebuliseerijaga. (Katzung, Kruidering-Hall ja Trevor, 2019; Jõgi, 2015)

Metüülksantiinidest on astmaraviks kasutatav teofülliin. Kõige rohkem kasutatakse aeglase-toimelist teofüllini, mis on eriti hea just öise astma raviks. Aminofülliin on teofüllini sool, mis on kiiretoimelisem. (Katzung, Kruidering-Hall ja Trevor, 2019)

Muskariini antagonistid aitavad bronhide kitsenemise vastu osadel astmpatsientidel ja paljudel KOK diagnoosiga patsientidel, kuid ei aita astma kroonilise põletiku vastu. Muskariini antagonistide saab samuti jagada lühitoimelisteks (SAMA) ja pikatoimelisteks (LAMA). Muskariini antagonistid ei ole näidanud astmapatsientidel nii head efektiivsust kui beeta-2-agonistid. KOK-i puhul on soovitatav inhaleeritav kombinatsioonravi beeta-2-antagonisti ja muskariini antagonistiga. (Katzung, Kruidering-Hall ja Trevor, 2019)

Leukotrieenretseptorite antagonistide (nt montelukast) suukaudsed ravimid on ainult efektiivsed füüsilisest pingutusest, antigeenide ja aspiriini tõttu tekkivate astmahoogude ennetamiseks, aga neid ei kasutata ägeda astmahoo leevendamiseks. (Katzung, Kruidering-Hall ja Trevor, 2019)

Kõigile püsiva astmaga patsientidele peab määrama püsiravi, mis hoiab astmat kontrolli all. Püsiravi korral kasutatakse astmelist lähenemist. Kui madalama astme püsiravi ei anna soovitud tulemust, liigutakse edasi järgmisele tasemele. Enamasti alustatakse püsiravi madala annusega inhaleeritava kortikosteroidiga (IKS). Kui see ei ole piisav, siis lisatakse kortikosteroidile juurde pikatoimeline beeta-2-agonist (LABA). Seejuures kas kasutatakse kahte erinevat ravimit, milledest üks on IKS ja teine LABA, või kasutatakse ühte ravimit, mis on kombinatsioonravim (IKS + LABA). Kuna ühe inhalaatori kasutamine on mugavam, siis eelistatakse tavaliselt kombinatsioonravimit. Kui ka see ei ole piisav ravi või tekivad kõrvaltoimed, siis võib lisada juurde veel nt leukotrieenretseptorite antagonistid. (Ravijuhendite Nõukoda, 2020)

2 Ravimisoostumus

Ravimisoostumus näitab, kui hästi järgib patsient spetsialisti määratud ravimiskeemi (World Health Organization, 2003). Vrijens *et al.* (2012) pakub välja soostumuse definitsiooniks kolmeosalise protsessi, mis koosneb alustamisest (esimese doosi võtmine), rakendamisest (määr, millises ulatuses tegelik ravimikasutus vastab määratule) ja lõpetamisest (ravimikasutuse mahajätmine). Veel defineeritakse ka ravimipüsivus kui aeg esimese ja viimase võetud doosi vahel.

Töös uuritakse ravimisoostumust (täpsemalt rakendamist) kasutades digitaalseid terviseandmeid. Vaatluse all on retseptiravimite väljaost, mistõttu ei saa olla kindel, et patsient väljaostetud ravimit ka tarbib ning mis koguses ta seda tarbib. Väljaostetud retseptide põhjal soostumuse uurimine on mõistlik, sest neid andmeid talletatakse niikuinii. Samuti ei ole nad kallutatud nagu süsteemid, kus isik teavitab ise oma ravimikasutuse, või nii kallid kui uuringud, kus kasutatakse eraldi ravimipakendeid, mis registreerivad pakendi avamise.

2.1 Ravimisoostumuse arvutamise eeldused

Retseptide väljastamise põhjal leitud soostumus arvutatakse tihti väljastatud ravimikoguse ja päevade arvu, kus ravim oli ettenähtud, suhtena (Vrijens *et al.*, 2012). Näiteks kui 100-päevases vahemikus ostetakse välja ainult üks retsept, millest jätkub 60 päevaks, siis on selles ajavahemikus ravimisoostumus 60%. Siiski ei ole kasutusel ühtset mõõtu soostumuse arvutamise jaoks (Vrijens *et al.*, 2012). On leitud, et soostumuse määr 80% on optimaalne klassifitseerimaks soostuvaid ja mittesoostuvaid patsiente (Karve *et al.*, 2009).

AdhereR on Lima, Dediu ja Allemann (2020) väljatöötatud tarkvaratehnika R pakett, mis kasutab terviseandmeid, et leida ravimisoostumust ja visualiseerida individuaalseid ravimiajalugusid. Meetodite algoritmid teevad digitaalsete terviseandmete kasutamisele eeldused:

- ravimikuuris on fikseeritud päevane annus;
- patsient ei kasuta ravimeid teisest allikast kui need, mis on andmetes salvestatud;
- patsient kasutab ravimeid ainult ise.

Soostumuse arvutamiseks vajatakse minimaalselt kolme tunnust: unikaalne patsiendi indikaator, ravimisündmuse kuupäev ja ravimi kestus. Ravimisündmus defineeritakse kui kirje teatud ravimi väljakirjutamisest või -ostmisest patsiendi poolt kindlal kuupäeval. Ravimi kestus on päevade arv, millest väljaostetud ravimist jätkub, kui kasutada nagu soovitatud. (Lima, Dediu ja Allemann, 2020)

Hinnangud arvutatakse implementeerides Vrijens *et al.* (2012) defineeritud ravi-soostumuse rakendamist kui pideva ravimisaadavuse määrana (*continuous multiple-interval measures for medication availability* ehk CMA). Välja on pakutud üheksa lihtsat erinevate parametriseringutega CMA-d (vt Lisa 1), mida saab kasutada vastavalt andmete omadustele. Lisaks kaks kompleksset CMA-d, mis rakendavad lihtsat CMA-d mitmekordselt alamperioodidele. Samuti saab leida ravimipüsivuse, kasutades selleks ravimiepisoodide pikkusi. (Lima ja Dediu, 2017)

Soostumuse arvutamise funktsioonid põhinevad Vollmer *et al.* (2012) kirjeldatud kaheksal erineval CMA variandil, mis on defineeritud järgnevate parameetritega:

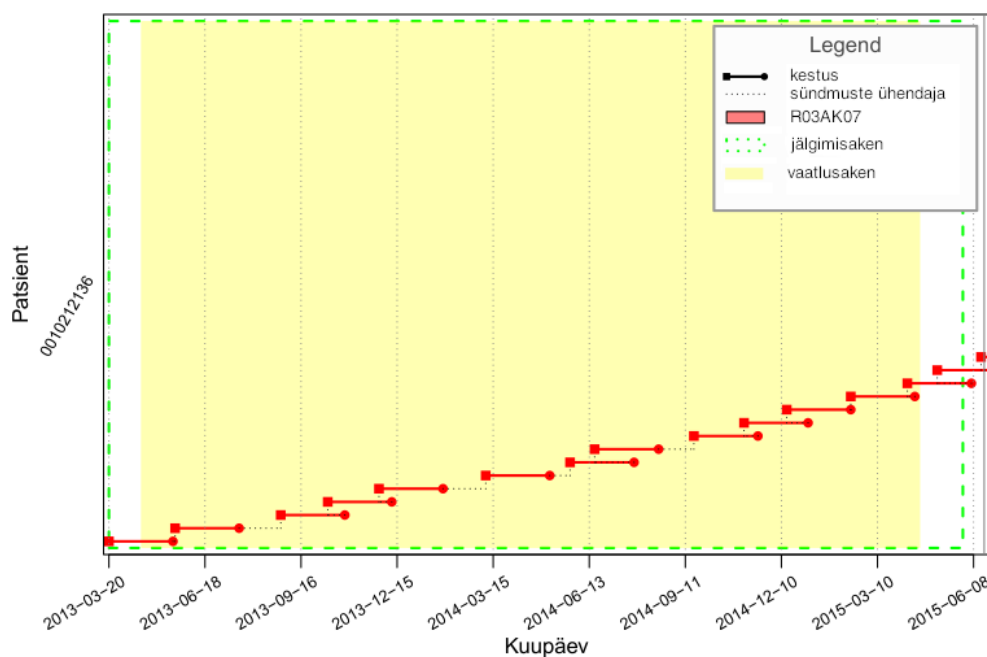
- vaatlusakna piiritlus;
- kas CMA väärtused on piiratud 100% juures;
- kas ravimi ülejääk viiakse edasi järgmisesse ajaintervalli;
- kas ravimisaadavust enne esimest ravimisündmust arvestatakse arvutustes ja vaatlusaknas.

Seejuures jälgimisaken on kogu periood, mille kohta ravimisündmuse andmed on kogutud. Vaatlusaken on periood jälgimisakna sees, mille kohta soostumust arvutatakse. (Lima, Dediu ja Allemann, 2020)

2.2 Ravimisoostumuse arvutamise meetodid

Järgmisena antakse ülevaade (Lima ja Dediu, 2017) poolt implementeeritud soostumuse arvutusmeetodidest.

AdhereR pakett annab võimaluse patsiendi ravimiajalugu visualiseerida, mis on kasulik õige arvutusmeetodi ja individuaalsete mustrite leidmisel. Vaatluse alla võeti isik (vt Joonis 2), kes on ostnud välja kombinatsioonravimit astma profülaktikaks üpris järjepidevalt. Punane pidev joon näitab alates ravimi väljaostmise kuupäevast ravimi teoreetilist kestust. Must katkendlik joon näitab kahe sündmuse vahet. On näha, et ravimikasutamises leidub ka mõningalist ülekattuvust, mis tuleneb tõenäoliselt ravimi väljaostmisest enne vana varu lõppu. Väga suuri vahesid pole patsiendil ravimikasutuses olnud.

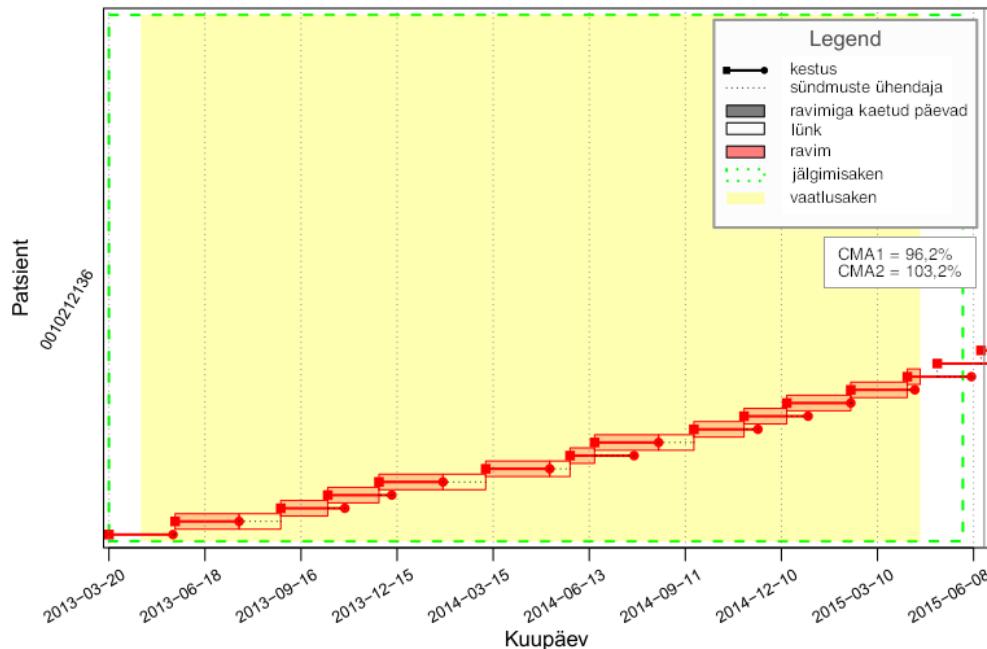


Joonis 2: Ravimisündmuste visualisatsioon

CMA1 ja CMA2 on kõige lihtsamad soostumuse arvutamise eeskirjad. CMA1 on

kogu väljakirjutatud (v.a viimasena väljakirjutatud) ravimimahu kestuse suhe ajaga, mis jääb vaatlusaknas esimese ja viimase ravimisündmuse vahele. CMA2 võtab arvesse ka viimasena väljaostetud ravimivaru.

Hetkel (vt Joonis 3) on jälgimisakna suuruseks 800 päeva ning selle sees on 2-aastane vaatlusaken, mille kohta soostumus arvutatakse. Täidetud kast jälgimisakna sees näitab teoreetilist ravimikasutust ja täitmata näitab lünka ravimikasutuses. Hetkel vaatlusaken ei alga samal ajal esimese ravimisündmusega, seega 20.02.2013 väljaostetud ravimit soostumuse arvutamisel ei kaasata. Kuna CMA1 ei arvesta ka viimast vaatlusakna sees olevat ravimisündmuse kestust ja vaatlusaken lõpeb keset viimast ravimisündmust, siis CMA2 tuleb kõrgem kui CMA1. Kui viimane ravimisündmus lõppeks enne vaatlusakna lõppu, siis tuleks jällegi CMA2 madalam. Samal isikul tulevad mõlemad hinnangud kõrged, CMA2 lausa üle 100%.



Joonis 3: Ravimisoostumuse hinnangud CMA1 ja CMA2

CMA3 ja CMA4 on eelnevalt kirjeldatud CMA-de kohandatud versioonid, mis

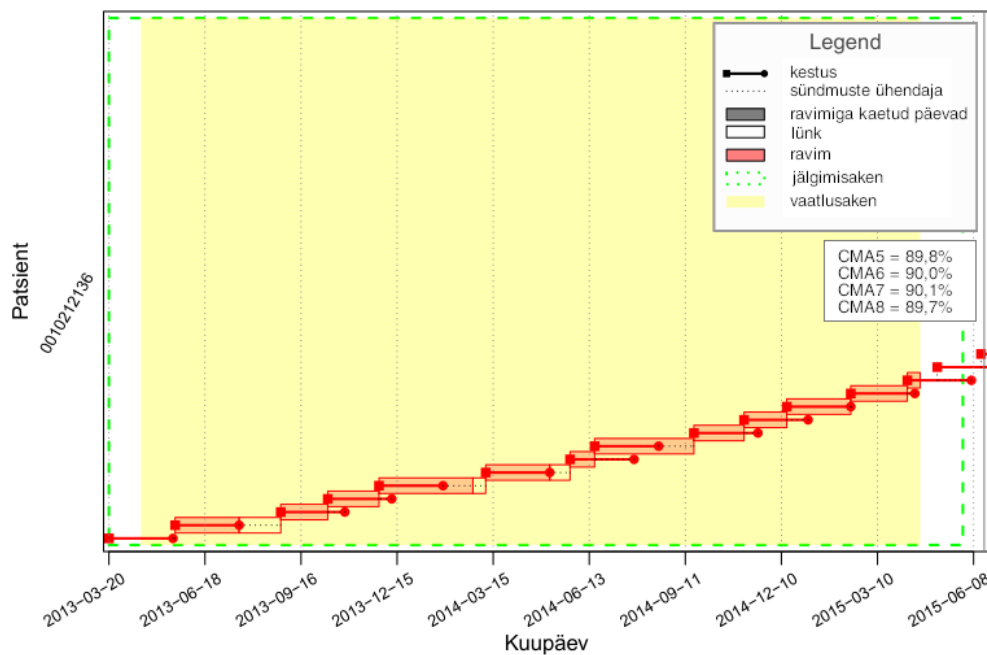
piiravad soostumuse määra 100% juures. CMA1 ja CMA2 võivad olla üle 100%, kui patsiendid ostavad ravimi välja enne eelneva varu lõppemist, ülekasutamise tõttu või praeguse patsiendi puhul ka sest vaatlusaken lõpeb keset ravimisündmuse kestust. Vahel on mõistlik CMA piirata 100% juures, eriti kui ei ole vaja eristada 100% soostumust ja ülesoostumust. Praeguse vaatluse all oleva patsiendi puhul jääb seega CMA3 samaks kui CMA1, aga CMA4 tuleb 100%.

CMA5 ja CMA6 arvestavad ka ravimisündmuste toimumise aega, ehk leiavad päevade arvu, kus teoreetiliselt patsient oli ravijärgiv, mitte ei arvesta enam ainult väljaostetud ravimite mahtu. Võetakse arvesse ka vahesid, kus korrektse ravimianustamise korral ei oleks ravimit pidanud jätkuma ja seega ei saanud patsient olla nendel päevadel ravijärgiv. Selline lähenemine annab soostumusest adekvaatsema vaatepildi. CMA5 seejuures vaatleb ajavahemikku esimesest väljakirjutamisest viimaseni ja CMA6 esimesest väljakirjutamisest kuni viimase sündmuse teoreetilise varu otsalõppemiseni. Nüüd on oluline ka arvestada, kas ravimiülejääki edasi kanda uue väljaostmisel ja ravimitüübi muutumisel.

CMA7 ja CMA8 on kohaldatud ka asjaolule, et patsiendil on enne vaatlusakna algust lõpetamata varu ja võtavad arvesse ravimisündmuse kestust, mis eelneb vaatlusaknas esimesele ravimisündmusele. Kui vaatlusaken hakkab ravimisündmusega samal ajal, siis see ei oma tähtsust. Kui aga vaatlusaken asub keset ravimisündmust, siis võib sellest ravimisündmusest olla alles varu, mida võiks arvestada. CMA7 kannab varu edasi ja vaatab tervet vaatlusakna ajaperioodi mitte enam alatest esimesest ravimisündmusest vaatlusakna sees. CMA8 vaatleb perioodi viivitusega ehk alustab soostumuse arvutamist alates sellest, kui vaatlusaknale eelnenud ravimisündmuse varu otsa saab. See võib aga uuritavat ajavahemikku tunduvalt vähendada.

Patsiendi ravimisoostumus kasutades CMA5-8 hinnanguid (vt Joonis 4) on võrreldes eelmistega madalamad. Ravimiülejääki kantakse edasi ja nüüd on näha kolm vahemikku, kus ravimikasutuses tekib lünk sisse. CMA7 arvutab tervel vaatlusaknal,

aga CMA8 puhul on tegelik vahemik, mille peal soostumust arvutatakse, väiksem. Hinnangud on aga siiski piisavalt kõrged, et patsienti ravijärgivaks klassifitseerida ja varieeruvad omavahel väga vähe.



Joonis 4: Ravimisoostumuse hinnangud CMA5-8

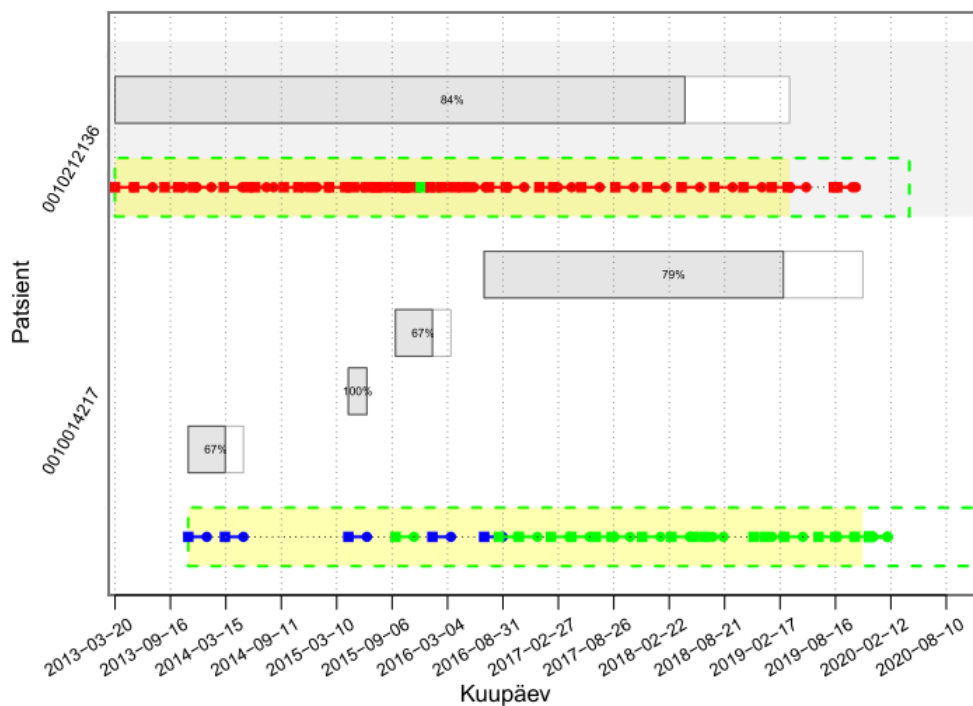
CMA7 ja CMA8 hinnangud on mõjutatud sellest, kui kaugel on vaatlusaknale tema algusele eelnev ja tema sees olev esimene ravimisündmus. Vaatlusakna alguse lähedus tema sees olevale esimesele ravimisündmusele tekitab madalama hinnangu, kuigi eelneva ja esimese ravimisündmuse vahe on sõltumata akna piiritlusest sama. CMA9 arvutab iga ravimisündmuse jaoks (sündmuse algusest kuni järgmise sündmuseni või siis akna lõpuni) jälgimisaknas päevase varu määra. Edasi annab igale vaatlusakna päevale kaalu vastava määrana, et arvutada CMA9 kaalutud keskmise näol. CMA9 ei sõltu seega niivõrd vaatlusakna alguse kuupäevast. Vaadeldava patsiendi jaoks tuleb CMA9 90,3%, mis on veidi kõrgem kui eelmiste meetodite puhul.

2.3 Ravimisoostumused ajavahemikes

Millist eelnevatest CMA algoritmidest kasutatakse ravimisoostumuse leidmiseks sõltub andmete ja uuritava haigusravi olemusest. Kuna ühes suuremas ajavahemikus võib ravimisoostumus oluliselt võnkuda ja ei pruugi anda piisavat täpset infot soostumuse kohta, on kasulik uurida patsiendi ravimikasutust lühemate järjestikuste ajavahemike kaupa. Selleks annab pakett CMA-de arvutamiseks kaks itereeritud varianti: ravimisoostumus ravimiepisoodi kohta ja liugakende kaupa.

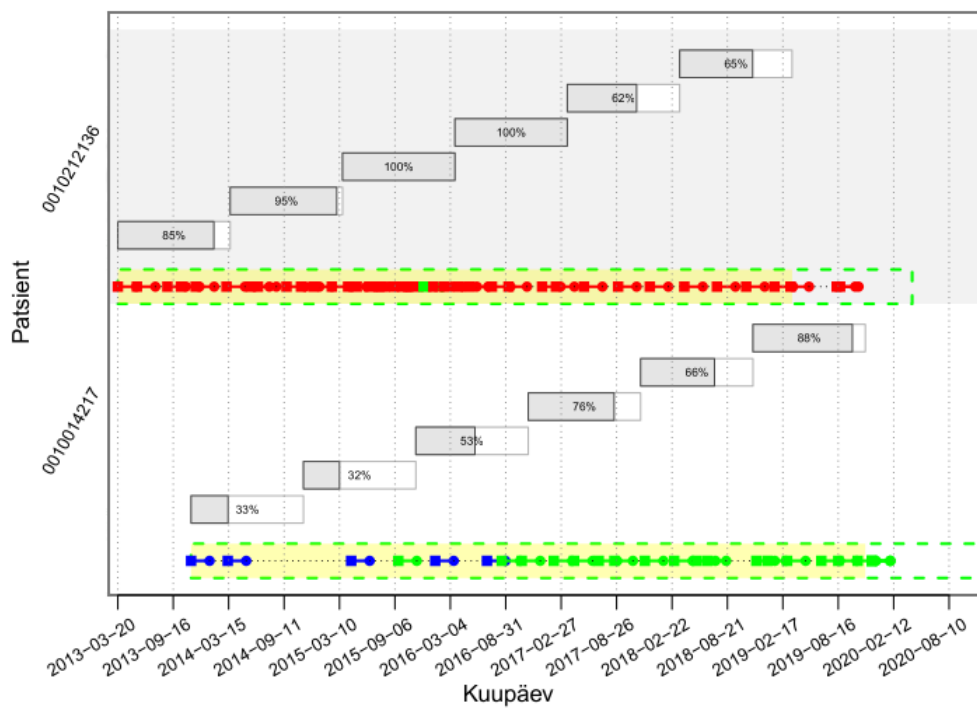
Ravimiepisoodiks loetakse pidevat ravimikasutust, kuhu tekkiv vahe ei ületa lubatavat vahemikku, mis määratakse ravi ja ravimitüübi järgi. Üks episood algab seega siis, kui ravim esimest korda välja osteti ja lõpeb, kui viimasena ostetud teoreetiline varu peaks otsa lõppema ja pärast mida tekib ravimikasutuses suurem kui lubatud vahe. Samuti võib episooditi ravimikasutuse uurimine tulla kasuks, kui ravimi muutmine viitab uuele episoodile. (Lima, Dediu ja Allemann, 2020)

Järgnevalt (vt Joonis 5) on kujutatud kahe patsiendi ravimisoostumused ravimiepisooditi. Lubatavaks vaheks ravimikasutuses on määratud 90 päeva. Esimesel patsiendil on sellisel juhul ainult üks ravimiepisood, mille soostumus on 84%, sest temal pole ravimikasutuses üle 90 päevast vahet tekkinud. Seega võib öelda, et patsient on olnud oma raviga püsiv. Teine patsient on aga ravimeid ostnud vähem järjepidevalt ja seega saab temal eristada nelja ravimiepisoodi. Esimesed ravimiepisoodid on lühemad kui viimane ja tundub, et aja möödudes on patsient hakanud ravimeid pidevamalt kasutama. Kuigi leidub üks ravimiepisood, kus soostumus on 100%, on see väga lühike ning eelneva ja järgneva episoodi soostumused ei ole samuti kõrged, mistõttu ei pruugi ainult episoodide soostumused anda head ülevaadet üldisest soostumusest.



Joonis 5: Ravimisoostumuse hinnangud (CMA7) ravimiepisoodidele

Kui ravimeid peab võtma pidevalt ja igapäevaselt, siis ei pruugi olla kasulik uurida soostumust vaid ravimiepisoodidel, sest selle katkemine näitab soostumuse langevust. Mistõttu on vahel mõistlik vaadata soostumust lühemate järjestikuste intervallide kaupa. Patsientide ravimisoostumuse leidmiseks liugakende kaupa (vt Joonis 6) võeti ühe akna kestuseks üks aasta. Võrreldes ravimiepisoodide soostumustega on nüüd hinnangud kohati palju väiksemad, sest nende leidmisel võetakse arvesse ka pikemaid ravimikasutusse jäävaid lünki. Esimesel patsiendil on ravimisoostumused vaatlusakna alguses väga head, aga langevad kahel viimasel uuritava aastal. Teisel patsiendil on jällegi vaatlusakna alguses soostumused madalad, kuid tõusevad lõpuaastatel.



Joonis 6: Ravimisoostumuse hinnangud (CMA7) liugakende kaupa

3 Logistiline regressioon

Logistilise regressiooni kohta antav ülevaade põhineb James *et al.* (2013) põhjal.

Logistilise regressiooni mudelit kasutatakse binaarse väärtuse Y korral, kui on kategooriad nt on/ei ole, jah/ei või edu/läbikukkumine. Tavaliselt huvitab mingi sündmuse toimumise tõenäosus.

Sündmuse toimumise tõenäosust tähistatakse $(Y = 1) = \pi$ ja mitte toimumise oma $P(Y = 0) = 1 - \pi$ ning see tunnus on Bernoulli jaotusega $Y \sim B(1, \pi)$. Tõenäosuse mudeldamiseks, et see kindlasti jääks 0 ja 1 vahele, kasutatakse seosefunktsioonina logit funktsiooni $\text{logit}(\pi) = \ln \frac{\pi}{1 - \pi}$. Logistilise regressioonimudeliga hinnatakse seega šansi logaritmi ja selle üldine kuju on:

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

kus $\beta_0 \dots \beta_k$ on parameetrid ja $x_1 \dots x_k$ argumenttunnused.

Tõenäosuse avaldada kujul

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

Prognoositud tõenäosuse puhul saab vaatlused klassifitseerida binaarsetesse kategooriasse. Määratakse alates millisest tõenäosusest kategooriasse määrata. Üldiselt kasutatakse selleks lõikepunktiks tõenäosust 0,5. See tähendab, et kui prognoositud tõenäosus tuleb üle 0,5, siis loetakse, et sündmus toimub. Kui on vaja võib ennustustega rangem olla alandades seda lõikepunkti.

4 Andmed

Töös kasutatakse Eesti digitaalseid terviseandmeid. Kasutatav andmestik sisaldab enne 1993. aastat sündinud psedudonümiseeritud astmapatsientide andmeid, kellele on välja kirjutatud vähemalt 50 retsepti hingamisteede ravimeid ja kes ei ole saanud astmadiagnoosi enne 2013. aastat. Seega võib eeldada, et isikute esmane kokkupuude astmaravimitega algas vaadeldavas vahemikus. Selles töös uuriti retsepte, mille ATC-kood algab kombinatsiooniga „R03”, sest need on hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, mida kasutatakse astmaravis. Andmed kajastavad patsientidele väljakirjutatud retsepte vahemikus 2013–2019.

Selles töös kasutatakse andmestikus olevaid tunnuseid:

- isiku ID;
- sugu;
- sünnikuupäev;
- retsepti väljakirjutamise kuupäev;
- retsepti väljaostmise kuupäev;
- retsepti toimeaine ATC-kood;
- annuse kogus ehk kui suur on üks annus;
- annustamise kordi päevas ehk mitu korda päevas ravimit peab manustama;
- annustamise päevi ehk päevade arv palju retseptist patsiendile jätkub.

Retsepti väljaostmise kuupäev on NA, kui isik pole retsepti välja ostnud.

Vaatluse all olid 31 erineva toimeainega ravimit. Kõige enam neist on väljakirjutatud ATC-koodiga R03AK06 ravimeid, mis on kombineeritud ravimid bronhiaalastma pikaajaliseks raviks. Üldiselt kasutatakse püsiva astma püsiravis kindlasti IKS-i

(vt Peatükk 2.1), kas siis ainukese ravimina, koos LABA-ga või kombinatsioonravimina (IKS + LABA). Kuna neid ravimeid peab võtma pidevalt ja järjekindlalt ning ägenemise korral tuleb neile täiendavaks raviks ravimeid lisaks, siis ravimisoostumise jaoks on mõttekas uurida just IKS ja IKS+LABA ravimite kasutamist. Seetõttu tuvastati just need ATC-koodid (vt Lisa 2), mis on vastavast ravimiklassist ning vaadati neile väljakirjutatud retsepte.

Enne meetodite rakendamist viidi läbi andmete korrastus, mille raames ühtlustati tunnusesiseseid väärtuseid ja tuvastati vigased andmed, mida võimalusel korrigeeriti.

4.1 Tunnuse imputatsioon

Ravimisoostumise hindamiseks varem mainitud AdhereR paketi abil on vajalik tunnus päevade arv, kauaks patsiendile ühest retseptist jätkub. Seda tunnust ei ole retseptide väljastamisel kohustuslik täita, seega andmestikus oli see puudu 87% juhtudest. Et vajalikke arvutusi teha, pidi igale puudevale väärtusele leidma vaste. Uurides algul tunnuse olemasolevaid väärtusi, esines kõige rohkem 180 päeva ja 60 päeva.

Enamik astmaravimeid peab võtma pidevalt ja järjekindlalt, mistõttu kirjutatakse retsepte tihti kahe- või kolmekordseks väljastamiseks (korduvretsept), millest peab patsiendile jätkuma kaheks kuni kolmeks kuuks. Sellise üldiselt kolmekordse korduvretsepti kehtivusaeg on 180 päeva (*Ravimite väljakirjutamise ja apteekidest väljastamise tingimused ja kord ning retsepti vorm 2021*). Andmestikus esines suurel hulgal juhte, kus ühel kuupäeval oli isikule välja kirjutatud kolm sama toimeainega retsepti (ehk korduvretsept), kusjuures vähemalt ühele neist oli märgitud annustamise päevade arvuks 180, tihtipeale kõigile kolmele. Kui võtta arvesse retsepti kehtivust, siis see viitab, et kõigist kolmest retseptist peaks jätkuma 180 päevaks ehk ühest retseptist jätkub 60 päevaks. Seetõttu anti sellistel juhtudel kõigile kolmele retseptile annustamise koguseks 60 päeva, mistõttu oli 60 ka kõige sagedamini

esinev väärtus.

Puuduvate väärtuste asendamiseks arvutati retsepti kestus välja kasutades tunnu-seid ravimi annuse kogus ja annustamise kordi päevas. Selleks kasutati Eestisse turustatud ravimite pakendite annuste koguseid. Siiski ei olnud ka annuse kogus ja kordade arv päevas igal retseptil määratud.

Edasi vaadeldi läbi kõik ATC-koodid ja isikud: kui isikule oli selle ATC-koodiga väljakirjutatud ravim, millel oli ka märgitud annustamise kogus ning isikul ei ol-nud märgitud samal toimeainel mõnda teist annustamise kogust, laiendati vastav annustamise kogus isiku sama toimeainega puuduvatele väärtustele.

Ülejäänud puuduvate väärtusete korral võeti eelduseks, et ühest retseptist jätkub tavapärase kasutamise korral kaheks kuuks ehk 60 päevaks.

5 Ravimisoostumuse hinnangute leidmine

Ravimisoostumused leitakse väljaostetud retseptide põhjal ja kasutatakse tunnuseid isiku ID, retsepti väljaostmise kuupäev, toimeaine ATC-kood ja annustamise päevi.

5.1 Meetodite võrdlus

Kõiki kirjeldatud soostumuse arvutamise meetodeid rakendati andmestikule, kus arvutati ühe-aastane soostumus 1152 patsiendile. Leiti iga meetodi väljundi kirjeldavad statistikud (vt Tabel 1) ja isikute arv, kellele sai selle meetodiga soostumuse hinnangut arvutada. CMA1 ja CMA2 ülehindavad soostumust. Maksimaalne soostumus 300% on CMA1 puhul tingitud sellest, et vaatlusakna sisse sattus ainult kaks retsepti väljaostmist, mis jäid vaatlusakna lõppu ja toimusid üksteisele väga lähestikku. Seega jagati väljaostetud kogus ainult kahe päevaga. CMA7-9 ei vaja vaatlusaknas soostumuse arvutamiseks ühtegi väljaostmist, mistõttu neid hinnanguid sai leida kõigi 1152 isiku jaoks. Teiste jaoks on vaja vaatlusaknas vähemalt ühte (CMA2, CMA4, CMA6) või kahte (CMA1, CMA3, CMA5) ravimisündmust ja seetõttu ei ole nende puhul võimalik ka soostumuse hinnang 0, sest nad juba eeldavad mingil määral soostumust.

Tabel 1: CMA-de võrdlus

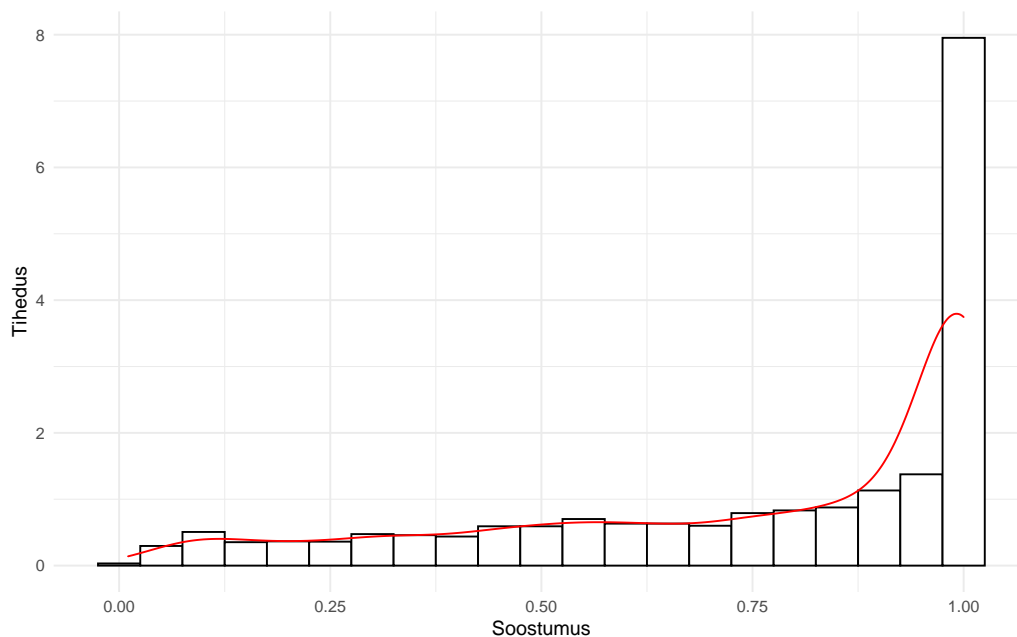
CMA tüüp	Miinumum	Maksimum	Keskmine	Dispersioon	Arv
1	0,057	30,00	1,206	1,342	1009
2	0,0505	11,55	1,129	0,429	1093
3	0,057	1,00	0,869	0,041	1009
4	0,0505	1,00	0,851	0,053	1093
5	0,057	1,00	0,835	0,042	1009
6	0,051	1,00	0,800	0,056	1093
7	0,00	1,00	0,734	0,092	1152
8	0,00	1,00	0,715	0,101	1152
9	0,018	1,00	0,747	0,079	1152

Kuna iga järgnev meetod on eelmisega võrreldes keerulisem ja arvestab rohkemate teguritega, siis erinevad ravimisoostumust arvutavad meetodid ka oma tööaja poolest (Lima ja Dediu, 2017). See võib ka rolli mängida meetodi valikus, eriti väga suuremahuliste andmete puhul.

Andmete ajavahemik isikute kaupa oli väga erinev. Leidus patsiente, kellel olid vaid mõne kuu, kui ka neid, kellel olid seitsme aasta andmed. Soostumuse hinnangud leiti igale isikule ühe-aastastele vahemikele. Selleks kasutati funktsiooni soostumuse leidmiseks liugakendega. Liugakna sees kasutati CMA9 hinnangud, et neid oleks võimalik kõigile leida võrdsete akende pikkuste sees. Kuna kasutati ühe-aastaseid vahemikke, siis vaadeldi ainult patsiente, kelle kohta oli vähemalt aasta jagu andmeid.

5.2 Soostumuse hinnanguid kirjeldav analüüs

Soostumuse määr varieerub vahemikus $[0, 1]$, kus 1 viitab täielikule soostumusele. Joonis 7 näitab leitud soostumuste jaotust. Suur osa soostumustest on kõrge väärtusega ja on näha pikk saba madalatest väärtustest. On ilmselge, et jaotus ei ole normaaljaotuse lähedane, mis on soostumuse määrade jaoks üldiselt oodatav (DeClercq ja Choi, 2020), aga mistõttu on statistiliste mudelite rakendamine keeruline.



Joonis 7: Ravimisoostumuse hinnangute tihedus

Vaadates aastate kaupa (vt Tabel 2) soostumuse keskmiseid, need pigem suurenevad natuke, mis võib näidata, et aja peale hakkavad patsiendid ravimeid paremini tarvitama.

Tabel 2: Soostumuse hinnangute keskmised ja dispersioonid aastati

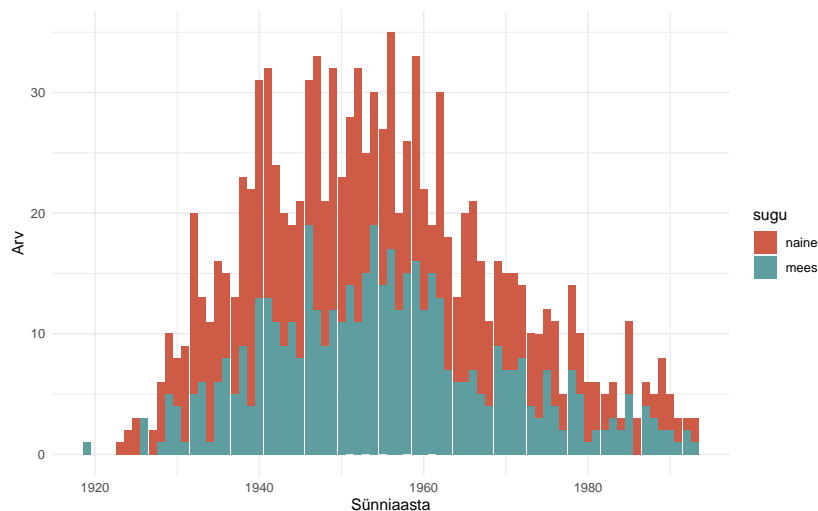
Mitmes aasta	Keskmine	Dispersioon	Vaatluste arv
1.	0,746	0,0797	1152
2.	0,740	0,893	1096
3.	0,757	0,0884	997
4.	0,782	0,0777	822
5.	0,780	0,0790	572
6.	0,799	0,0662	288
7.	0,701	0,179	2

Vaatame lähemalt isikuid, kellel on olemas kuue aasta andmed ja nende keskmiseid soostumusi (vt Tabel 3). Keskmine ja mediaansoostumus on iga aastaga kasvanud ehk aastate arv, mille jooksul patsient on juba ravimeid kasutanud võib ka kirjeldada soostumust.

Tabel 3: Soostumuse hinnangute keskmised ja dispersioonid aastati kuue-aastase andmekoguga patsientidel

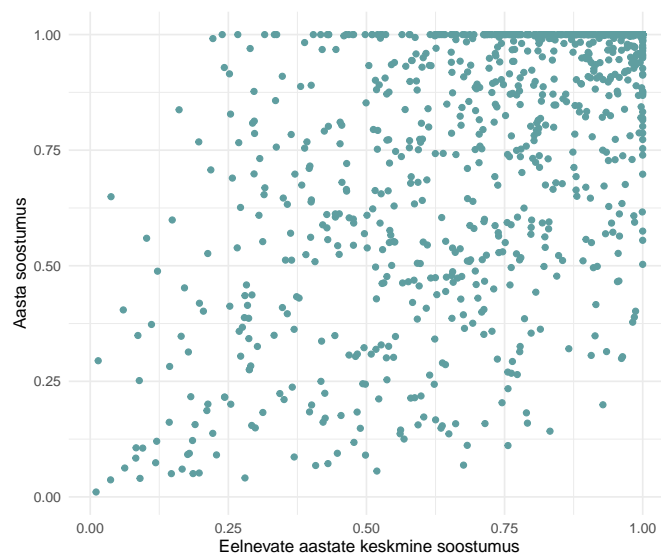
Mitmes aasta	Keskmine	Mediaan	Dispersioon
1.	0,684	0,782	0,0993
2.	0,693	0,840	0,1040
3.	0,739	0,877	0,0930
4.	0,760	0,907	0,0827
5.	0,778	0,935	0,0779
6.	0,799	0,943	0,0662

Patsiendi eelneva käitumise põhjal ravimisoostumuse hindamiseks, tekitati isikutele juurde tunnus eelnevate aastate (v.a viimane aasta) ravimisoostumuste keskmine. Lisaks vaadati tunnuseid isiku soo ja sünniaasta kohta. Kokku oli vaatluse all (vt Joonis 8) 608 naist ja 488 meest, kelle sünniaastad varieerusid 1920. kuni 1993. aastani.



Joonis 8: Sünniaasta ja soo jaotus andmestikus

Eelnevate aastate keskmise ja viimase aasta soostumuse vahel on üpris tugev positiivne (Spearmani $\rho = 0,623$) korrelatsioon (vt Joonis 9).



Joonis 9: Eelnevate aastate keskmine soostumus ja viimase aasta soostumus

Soostumuse hindamiseks eelnevate käitumusmustrite põhjal, võeti veel välja tunnused viimase kolme aasta soostumuste kohta, et uurida seost kahe esimese aasta soostumuse ja kolmanda aasta oma. Uuritavate isikute arv seetõttu vähenes, vaatluse alla jäid ainult need, kellel olid andmed vähemalt kolme aasta kohta.

Korrelatsioonikordajaid (vt Tabel 4) vaadates näeb, et esimese (üleelmise) aasta ja kolmanda aasta vahel on seos nõrgem kui teise (eelmise) aasta ja kolmanda aasta vahel, kus see on üpris tugev. Samuti on seos tugev esimese ja teise aasta vahel. Tundub, et eelnev aasta kirjeldab järgnevat rohkem kui mõni veel varasem aasta.

Tabel 4: Korrelatsioonimaatriks: kolme esimese aasta ravimisoostumused

	Esimene aasta	Teine aasta	Kolmas aasta
Esimene aasta	1,00		
Teine aasta	0,72	1,00	
Kolmas aasta	0,49	0,75	1,00

6 Mudeli ehitamine

Ravisoostumuse ennustamiseks tehti logistilise regressiooni mudel. Soostumus jagati binaarseks tunnuseks:

- 1 - soostuv patsient, soostumuse määr $\geq 0,8$
- 0 - mittesoostuv patsient, soostumuse määr $< 0,8$.

Tunnusteks, mis võiksid soostumust ennustada, valiti eelnevate aastate keskmine soostumus, aastate arv, kaua patsient astmaravimeid on tarvitanud, sugu ja sünniaasta. Saadi mudel kujul:

$$\begin{aligned} \text{logit}(P(\text{on soostuv})) = & 11,08 + 5,91 \cdot (\text{eelnevate aastate keskmine}) + \\ & + 0,14 \cdot (\text{mitu aastat ravimitel}) - 0,04 \cdot (\text{sugu=naine}) - \\ & 0,008 \cdot (\text{sünniaasta}). \end{aligned}$$

Oluliseks tunnuseks (olulisuse nivool 0,05) olid ainult eelnevate aastate keskmine soostumus ja ravimitel olemise aastate arv. Sugu ja sünniaasta soostuvust ei mõjutanud. Ainult oluliste tunnustega saadi tulemuseks mudel kujul:

$$\begin{aligned} \text{logit}(P(\text{on soostuv})) = & -4,31 + 5,9 \cdot (\text{eelnevate aastate keskmine}) + \\ & + 0,14 \cdot (\text{mitu aastat ravimitel}). \end{aligned} \quad (1)$$

Tõenäosus patsiendi soostumusele avaldub kujul:

$$P(\text{on soostuv}) = (1 + e^{-4,31+5,9 \cdot (\text{eelnevate aastate keskmine})+0,14 \cdot (\text{mitu aastat ravimitel})})^{-1}.$$

Kui eelnevate aastate keskmine soostumus on kõrgem, siis ka tõenäosus, et järgneval aastal on patsient soostuv, on suurem. Üheprotsendine tõus eelnevate aastate keskmises soostumuses tõstab patsiendi šansse olla järgmine aasta soostuv 1,06 korda, kui võrreldakse patsiendiga, kes on võtnud ravimeid sama kaua. Kui patsient on

võtnud raviemid ühe aasta võrra rohkem, siis tema šansid olla järgmine aasta soostuv on 1,15 korda suuremad, kui võrrelda võrdse aastate keskmise soostumusega patsiendiga.

Teine mudel ehitati eelneva aasta soostumuste põhjal. Saadi mudel, kus oluliseks tunnuseks jäi ainult eelneva aasta soostumus:

$$\text{logit}(P(\text{on soostuv})) = -0,28 + 1,16 \cdot (\text{eelneva aasta soostumus}). \quad (2)$$

Tõenäosus patsiendi soostumusele avaldub kujul:

$$P(\text{on soostuv}) = (1 + e^{-0,28 + 1,16 \cdot (\text{eelneva aasta soostumus})})^{-1}.$$

Seega patsiendi tõenäosus olla järgneval aastal soostuv on suurem, kui tema eelneva aasta ravimisoostumus on suurem. Kui kahe patsiendi eelmiste aastate soostumused on 10-protsendilise vahega, annab see kõrgema soostumusega patsiendile 1,12 korda suuremad šansid olla järgmine aasta soostuv.

6.1 Mudelite võrdlus

Vaadati, kuidas mudelid isikuid klassifitseerivad. Kui järgneval aastal ravisoostuvaks olemise tõenäosus oli suurem kui 80%, klassifitseeriti isik soostuvaks. Esimene mudel (vt Tabel 5) klassifitseerib 71% isikutest õigesti. Valepositiivsete arv on üpris väike, 3,9% vaatluse all olevatest.

Tabel 5: Esimese mudeli eksimismatriks

	Tegelik mittesoostuv	Tegelik soostuv
Ennustatud mittesoostuv	355	275
Ennustatud soostuv	48	418

Teine mudel klassifitseerib (vt Tabel 6) valesti 20% juhtudest. Ta leiab soostuvad patsiendid paremini üles.

Tabel 6: Teise mudeli eksimismatriks

	Tegelik mittesoostuv	Tegelik soostuv
Ennustatud mittesoostuv	360	181
Ennustatud soostuv	43	512

Ravimisoostumuse uurimise seisukohalt on just oluline leida üles mittesoostuvad patsiendid, et nendele rohkem tähelepanu pöörata. Mõlemad mudelid eksivad tegelike mittesoostuvate klassifitseerimisel umbes 10% protsendil. Teine mudel eksib natuke vähem kui esimene.

Kokkuvõte

Töö eesmärk oli uurida erinevaid ravimisoostumuse mõõtmiseks kasutatavaid meetodeid. Selgus, et retseptiravimite väljaostmise põhjal on neid loodud mitmeid. Need meetodid erinevad omavahel parametriseringute ja tööaja poolest, kuid enamus väljastatavad soostumuste hinnangud ei erine meetoditi märgatavalt. Soostumust on eriti tähtis uurida just krooniliste haigete seas, sest iga katkevus ravis võib jätta haiguse kulgu jälje. Leiti, et krooniliste haigete soostumust on mõttekas uurida pikas perioodis väiksemate vahemike kaupa, kuna ravi peab olema pidev ja kestab pikalt, aga pikema vaatluse all oleva vahemiku sees võivad soostumuse näitajad oluliselt kõikuda.

Töös uuriti soostumust just Eesti astmapatsientide peal ja võeti vaatluse alla nende retseptiravimite väljaost. Nende põhjal leitud ravimisoostumus vajab kindlasti tunnuseid ravimi väljaostmise ja sellest kogusest jätkuva päevade arvu kohta. Kasutatavast andmestikust oli veel kasutada tunnused sugu ja sünniaasta, mille seost soostumusega uuriti.

Soo ja sünniaastate vahel soostumuses erinevusi ei tuvastatud ja need tunnused ei olnud olulised ka soostuvuse ennustamises. See-eest võis näha eelneva käitumise seost järgneva perioodi soostuvusega. Ning üldiselt võib öelda, et mida kõrgem on eelneva(te) aasta soostumuse määr, seda tõenäolisemalt on patsient soostuv ka järgmisel aastal.

Kasutatud allikad

World Health Organization (2003). *Adherence to long-term therapies : evidence for action*. / [edited by Eduardo Sabate].

DeClercq, Josh ja Leena Choi (2020). “Statistical considerations for medication adherence research”. *Current Medical Research and Opinion* 36.9. PMID: 32634043, lk. 1549–1557. DOI: [10.1080/03007995.2020.1793312](https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1793312).

Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. (2021). Available from: www.ginasthma.org.

James, Gareth, Daniela Witten, Trevor Hastie ja Robert Tibshirani (2013). “Classification”. Teoses: *An Introduction to Statistical Learning: with Applications in R*. New York, NY: Springer New York, lk. 127–140. ISBN: 978-1-4614-7138-7. DOI: [10.1007/978-1-4614-7138-7_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7138-7_4). URL: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7138-7_4.

Jõgi, Rain (2015). “Astmaravimite kasutamine”. *20 aastat ravimistatistikat Eestis*, lk. 89–91.

Karve, Sudeep, Mario A. Cleves, Mark Helm, Teresa J. Hudson, Donna S. West ja Bradley C. Martin (2009). “Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data”. *Current Medical Research and Opinion* 25.9. PMID: 19635045, lk. 2303–2310. DOI: [10.1185/03007990903126833](https://doi.org/10.1185/03007990903126833).

Katzung, Bertram G., Marieke Kruidering-Hall ja Anthony J. Trevor (2019). “Drugs Used in Asthma & Chronic Obstructive Pulmonary Disease”. Teoses: *Katzung & Trevor’s Pharmacology: Examination & Board Review, 12e*. New York, NY: McGraw-Hill Education. URL: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1156528533.

Lima, Alexandra L. ja Dan Dediu (aprill 2017). “Computation of adherence to medication and vizualization of medication histories in R with *AdhereR*:

- Towards transparent and reproducible use of electronic healthcare data”. *PLoS ONE* 12 (4), e0174426. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174426>.
- Lima, Alexandra L., Dan Dediu ja Samuel Allemann (2020). *AdhereR: Adherence to Medications*. URL: <https://cran.r-project.org/web/packages/AdhereR/vignettes/AdhereR-overview.html> (vaadatud 20.03.2021).
- Ravimite väljakirjutamise ja apteekidest väljastamise tingimused ja kord ning retsepti vorm* (jaanuar 2021). Riigi Teataja I. URL: <https://www.riigiteataja.ee/akt/106012021015> (vaadatud 28.03.2021).
- Ravijuhendite Nõukoda (2020). *Täiskasvanute astma käsitus esmatasandil, RJ-J/3.2-2020*.
- Vollmer, William M., Maochao Xu, Adrienne Feldstein, David Smith, Amy Waterbury ja Cynthia Rand (juuni 2012). “Comparison of Pharmacy-Based Measures of Medication Adherence”. *BMC Health Services Research* 12.1, lk. 155. ISSN: 1472-6963. DOI: [10.1186/1472-6963-12-155](https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-155).
- Vrijens, Bernard, Sabina De Geest, Dyfrig A. Hughes, Kardas Przemyslaw, Jenny Demonceau, Todd Ruppard, Fabienne Dobbels, Emily Fargher, Valerie Morrison, Pawel Lewek, Michal Matyjaszczyk, Comfort Mshelia, Wendy Clyne, Jeffrey K. Aronson, J. Urquhart ja for the ABC Project Team (2012). “A new taxonomy for describing and defining adherence to medications”. *British Journal of Clinical Pharmacology* 73.5, lk. 691–705. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x>.

Lisa 1. Tabel - CMA-de nimekiri ja arvutuseeskirjad

CMA	Arvutusvalem
1	$\frac{\text{vaatlusakna ravimisündmuste (v.a viimane sündmus) ravimivaru}}{\text{päevade arv esimesest viimase ravimisündmuseni}}$
2	$\frac{\text{vaatlusakna ravimisündmuste kogu ravimivaru}}{\text{päevade arv esimesest ravimisündmusest kuni vaatlusakna lõpuni}}$
3	$\min(\text{CMA1}, 1)$
4	$\min(\text{CMA2}, 1)$
5	$\frac{\text{ravijärgivate päevade arv}}{\text{päevade arv esimesest kuni viimase ravimisündmuseni}}$
6	$\frac{\text{ravijärgivate päevade arv}}{\text{päevade arv esimesest ravimisündmusest kuni vaatlusakna lõpuni}}$
7	$\frac{\text{ravijärgivate päevade arv}}{\text{päevade arv vaatlusakna algusest lõpuni}}$
8	$\frac{\text{ravijärgivate päevade arv}}{\text{viivitusega päevade arv vaatlusakna algusest kuni lõpuni}}$
9	$\frac{\text{kaalutud vaatlusakna päevade arv}}{\text{päevade arv vaatlusakna algusest kuni lõpuni}}$

Lisa 2. Tabel - Hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained

ATC kood	ATC rühm/toimeaine(d)	Ravimi klassifikatsioon	Kasutus
R03	Hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained		
R03A	Inhaleeritavad adrenergilised ained		
R03AC	Selektiivsed beeta-2-adrenomimeetikumid		
R03AC02	Salbutamol	SABA	Astmahoo leevendus
R03AC03	Terbutaliin	SABA	Astmahoo leevendus
R03AC04	Fenoterool	SABA	Astmahoo leevendus
R03AC12	Salmeterool	LABA	Astma profülaktika
R03AC13	Formoterool	LABA	Astma profülaktika
R03AC18	Indakaterool	LABA	KOK ravi
R03AK	Adrenergilised ained kombinatsioonis kortikosteroidide või teiste ainetega, v.a. antikolinergilised		
R03AK06	Salmeterool+ flutikasoon	Kombineeritud: IKS+ LABA	Astma profülaktika
R03AK07	Formoterool+ budesoniid	Kombineeritud: LABA+ IKS	Astma profülaktika
R03AK08	Formoterool+ beklometasoon	Kombineeritud: LABA+ IKS	Astma profülaktika
R03AK10	Vilanterool+ flutikasoonfuroaat	Kombineeritud: LABA+ IKS	Astma profülaktika, KOK ravi
R03AK13	Salbutamol+ beklometasoon	Kombineeritud: SABA+ IKS	Astmahoo leevendus
R03AL	Adrenergilised ained kombinatsioonis antikolinergiliste ainetega, k.a kolmik kombinatsioonid kortikost		
R03AL01	Fenoterool+ ipratroopiumbromiid	Kombineeritud: SABA+ SAMA	Astmahoo leevendus
R03AL02	Salbutamol+ ipratroopiumbromiid	Kombineeritud: SABA+ SAMA	Astmahoo leevendus
R03AL03	Vilanterool+ umekliidiinium	Kombineeritud: LABA+ LAMA	KOK ravi
R03AL04	Indakaterool+ glükopürronium	Kombineeritud: LABA+ LAMA	KOK ravi
R03AL05	Formoterool+ akliidiinium	Kombineeritud: LABA+ LAMA	KOK ravi
R03AL06	Olodaterool+ tiotropium	Kombineeritud: LABA+ LAMA	KOK ravi
R03AL08	Vilanterool+ umekliidiinium+ flutikasoonfuroaat	Kombineeritud: LABA+ LAMA+ IKS	KOK ravi
R03AL09	Formoterool+ glükopürronium+ beklometasoon	Kombineeritud: LABA+ LAMA+ IKS	KOK ravi
R03B	Teised inhaleeritavad hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained		
R03BA	Glükokortikoidid		
R03BA02	Budesoniid	IKS	Astma profülaktika
R03BA05	Flutikasoon	IKS	Astma profülaktika
R03BA08	Tsiklesoniid	IKS	Astma profülaktika
R03BB	Antikolinergilised ained		
R03BB01	Ipratropiumbromiid	SAMA	Astma profülaktika
R03BB04	Tiotropium	LAMA	Astma profülaktika
R03BB05	Akliidiinium	LAMA	KOK ravi
R03BB06	Glükopürronium	LAMA	KOK ravi
R03BB07	Umekliidiinium	LAMA	KOK ravi
R03C	Adrenergilised ained süsteemseks kasutamiseks		
R03CC	Selektiivsed beeta-2-adrenomimeetikumid		
R03CC02	Salbutamol	SABA	Astmahoo leevendus
R03D	Teised süsteemsed hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained		
R03DA	Ksantiinid		
R03DA04	Teofülliin	Ksantiin	Astma profülaktika
R03DA05	Aminofülliin	Ksantiin	Astmahoo leevendus
R03DC	Leukotrienireseptorite antagonistid		
R03DC03	Montelukast	Leukotrienireseptorite antagonist	Astma profülaktika

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Kaari Kuus,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose „Ravimi-soostumise ennustamine kroonilistel haigetel eelneva käitumise põhjal”, mille juhendaja on Raivo Kolde, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 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.

Kaari Kuus

18.05.2021