

TARTU ÜLIKOOL
Arvutiteaduse instituut
Infotehnoloogia mitteinformaatikutele õppekava

Johannes Holm

***AdherenceFromOMOP*: tarkvarapakett sekundaarse ravijärgimuse mõõtmiseks
OMOP andmeformaadis terviseandmetel**

Magistritöö (15 EAP)

Juhendajad:
Raivo Kolde, PhD
Marek Oja, PhD

Tartu 2023

AdherenceFromOMOP: tarkvarapakett sekundaarse ravijärgimuse mõõtmiseks **OMOP andmeformaadis terviseandmetel**

Lühikokkuvõte:

Ravijärgimus on kontseptsioon, mis näitab, kui korralikult inimene tarvitab temale määratud ravimeid. Eriti oluline on järgimus krooniliste haiguste korral, kus ravi tulemuslikkus sõltub suuresti tarvitamise järjepidevusest ja püsivusest. Madal populatsiooni üldine ravijärgimus on multidimensionaalne probleem, mis mõjutab suurel määral nii rahvatervist kui ka globaalset majandust. Probleemi lahendamiseks on eelnevalt vajalik standardiseerida ravijärgimuse mõõtmine, mis võimaldaks tuvastada probleemi suurust ning mõõta lahenduse mõju. Metoodikaid ravijärgimuse mõõtmiseks on erinevaid, kuid arvestades terviseandmete digitaliseerimise aktuaalsust viimase kümnendi jooksul, võiks suure valimi järgimuse mõõtmiseks rakendada sekundaarset andmebaasianalüüsi kasutades standardiseeritud elektroonilisi tervishoiu andmeid. Üks terviseandmete standard on OMOP (ingl *Observational Medical Outcomes Partnership*) ühtne andmemudel, mille globaalne lai levik aitab erinevatel institutsioonidel lihtsamini koostöös uurimusi läbi viia. Käesoleva töö põhiline eesmärk oli luua tarkvara pakett, mis võimaldab mõõta valimi ravijärgimust, kasutades OMOP standardiseeritud terviseandmeid. Sekundaarne töö eesmärk oli kasutada loodud paketti, et leida ravijärgimuse hetkeolukord Eestis, kasutades juhuvalimiga saadud 10% Eesti populatsiooni retseptide väljaostu kirjeid aastatest 2016-2019. Sekundaarset eesmärgist lähtuvalt võrreldi järgimust soo, vanuserühmade ja tarvitatud ravimrühmade kaupa. Kõik vaadeldud tunnused mängisid statistiliselt olulist rolli ravijärgimuse määramisel. Naiste ravijärgimus oli statistiliselt kõrgem ning vanus mõjus järgimusele samuti positiivselt ja seda kuni väga kõrge eani. Ühtlasi vaadeldi paketi võimaluste näitlikustamiseks lühikese vaatlusperioodi jooksul ravijärgimuse muutust ajas ning võrreldi depressiooni diagnoosiga ning ilma diagnoosita inimeste ravijärgimust. Loodud pakett on funktsionaalne ning loob eeldused edasiseks ravijärgimuse uurimiseks Tartu Ülikooli terviseinformaatika töörühmas ning loodetavasti leiab tulevikus rakendust ka teiste institutsioonide OMOP andmetel.

Võtmesõnad: ravijärgimus, OMOP CDM, kroonilised haigused, sekundaarne andmebaasi analüüs, terviseinformaatika

CERCS: B110 Bioinformaatika, meditsiiniinformaatika, biomatemaatika, biomeetrika

AdherenceFromOMOP: a software package for secondary adherence measurement on OMOP standardized health data

Abstract:

Medication adherence is a concept that measures how well a person follows their prescribed medication regimen. It is particularly important for chronic diseases, where the effectiveness of treatment largely depends on the consistency and persistence of the medication use. Low medication adherence in the general population is a multidimensional problem that greatly affects both public health and the global economy. To solve this problem, it is necessary to establish a standard for measuring both the current situation and proposed solutions' effects. There are various methods for measuring medication adherence, but given the current trend

of digitizing health data over the last decade, secondary database analysis using standardized electronic health data could be applied to measure adherence in large samplesets/population. One observational health data standard is the OMOP common data model, which makes it possible for various institutions to conduct cooperative research. The main objective of the thesis was to create a software package that measures medication adherence in a sample using OMOP standardized health data. The secondary objective was to utilize said package to find the current situation of medication adherence in Estonia, using 10% of the Estonian population's outpatient records from 2016-2019 obtained through random sampling. Based on the secondary objective, adherence was compared by gender, age groups, and the used medication groups. All the observed characteristics played a statistically significant role in determining medication adherence. The adherence rate of female medication users was statistically higher, and age also had a positive effect on adherence until a very old age. To demonstrate the possibilities of the package the change in medication adherence over a short observation period was also examined as well as adherence rates for people with depression diagnosis. The created package is functional and creates prerequisites for further research. Continued development of the package is carried out by the University of Tartu's health informatics research group, and it is hoped that in the future, it will also be applied to OMOP data by other institutions.

Keywords: medication adherence, OMOP CDM, chronic diseases, secondary database analysis, health informatics

CERCS: B110 Bioinformatics, Medical Informatics, Biomathematics, Biometrics

Töö autor on saanud lühikokkuvõtte ingliskeelse tõlke ChatGPT abiga (17.04.2023). ChatGPT on OpenAI poolt välja töötatud keelemudel, mille väljund põhineb suurel hulgal erinevatel tekstiallikatel. Lisainformatsioon ChatGPT ja OpenAI kohta: <https://openai.com>. Mudeli sisendiks oli autori kirjutatud eestikeelne lühikokkuvõte.

Sisukord

| | |
|--|-----------|
| Sissejuhatus | 5 |
| Mõisted ja lühendid | 7 |
| 1. Teoreetiline taust | 9 |
| 1.1 Ravijärgimus | 9 |
| 1.2 Ravijärgimuse etapid | 10 |
| 1.3 Mõjutavad faktorid | 11 |
| 1.4 Mõõtmine | 12 |
| 1.4.1 Sekundaarne andmebaasi analüüs | 13 |
| 1.4.2 <i>AdhereR</i> ravijärgimuse mõõtmise pakett | 15 |
| 1.5 Kroonilised haigused | 16 |
| 1.6 OMOP CDM standardiseeritud terviseandmed | 18 |
| 2. Implementatsioon | 20 |
| 2.1 <i>AdherenceFromOMOP</i> paketi sisu ja funktsioonide kirjeldused | 21 |
| 2.1.1 Krooniliste ravimite defineerimine | 21 |
| 2.1.2 Krooniliste haiguste vastu kasutatavate ravimite väljaostu kirjade päring | 25 |
| 2.1.3 Ravijärgimuse arvutamine kasutades <i>drug_exposure</i> väljaostu kirjeid | 25 |
| 2.1.4 Lisainformatsiooni lisamine arvutatud ravijärgimuse tabelile | 26 |
| 2.1.5 Ravijärgimust illustreeriv interaktiivne töölaud | 26 |
| 3. Kasutatud andmed ja metoodika | 29 |
| 3.1 Uurimisküsimused | 29 |
| 3.2 Kasutatud andmed | 29 |
| 3.3 Depressiooni diagnoosiga kohordi defineerimine | 30 |
| 3.4 Analüüsi metoodika | 31 |
| 4. Tulemused | 33 |
| 4.1 Meeste ja naiste keskmine ravijärgimuse erinevus kogu vaatlusperioodi jooksul | 33 |
| 4.2 Vanusegruppide keskmine ravijärgimuse erinevus kogu vaatlusperioodi jooksul | 35 |
| 4.3 Ravimgruppide keskmine järgimuse erinevus kogu vaatlusperioodi jooksul | 38 |
| 4.4 Meeste ja naiste keskmine ravijärgimuse erinevus kogu vaatlusperioodi jooksul ravimgruppide alusel | 40 |
| 4.5 Meeste ja naiste keskmine ravijärgimuse muutus kolme aasta lõikes | 43 |
| 4.6 Vanusegruppide keskmine ravijärgimuse muutus kolme aasta lõikes | 46 |
| 4.7 Depressiooni diagnoosiga inimeste ravijärgimus | 47 |
| 5. Arutelu | 51 |
| 5.1 Tarkvaralahenduse võimalikud edasiarendused | 51 |
| 6. Kokkuvõte | 53 |
| Viidatud kirjandus | 54 |

| | |
|--|-----------|
| Lisad | 62 |
| Lisa 1. Põhilised ravijärgimuse mõõtmise meetodid ning võrdlus | 62 |
| Lisa 2. Erinevate CMA arvutuskäikude erinevused | 63 |
| Lisa 3. AdhereR liugakna funktsiooni poolt genereeritud joonis | 65 |
| Lisa 4. ATC puu | 66 |
| Lisa 5. Krooniliste haiguste vastu tarvitatavad ravimid | 67 |
| Lihtlitsents | 71 |

Sissejuhatus

Ravijärgimus on omadus, mida saab kirjeldada kui patsiendi tahet/võimet tarbida määratud ravimeid ettenähtud järjepidevusega. Eriti oluline on katkematu ravijärgimus krooniliste haiguste korral, kus tervenemine, tüsistuste vältimine ja sümptomaatika leevendamine sõltub otseselt efektiivsest ravist ning selle järjepidevast rakendamisest (WHO, 2003). Kroonilised haigused vastutavad enam kui 70% surmade eest ülemaailmselt (WHO, 2022). Paraku on elanikkonna madal ravijärgimus põhiline põhjus krooniliste haiguste ulatuslikuks esinemiseks (Lam & Fresco, 2015). On spekulatsioonid, et rahvatervise seisukohast oleks efektiivsem parandada üldpopulatsiooni ravijärgimust kui täiendada olemasolevaid teraapiaid ja ravimeid (Brown & Bussell, 2011). Madal ravijärgimus krooniliste haiguste ravis on problemaatiline, sest isegi efektiivse ravi korral ei ole taolised haigused sageli välja ravitavad, vaid nõuavad katkematut ravi patsiendi seisundi leevendamiseks ning vältimaks haiguse kujunemist raskemaks (Mokkink *et al.*, 2008). Pikas perspektiivis on madal ravijärgimus koormaks nii rahvatervisele kui ka tervishoiusüsteemile, mis omakorda on lisakulutus riigi üldisele majandusele (Lam & Fresco, 2015). Iga-aastane globaalne kulu, mis on otseselt või kaudselt seotud madala ravijärgimusega, on hinnanguliselt 100-300 miljardit USD (Bosworth *et al.*, 2011). Madala ravijärgimuse probleemi lahendamiseks on vaja esmalt tuvastada täpsem probleemi suurus ning seada paika tänapäevased standardid välja pakutud lahenduse tulemuslikkuse mõõtmiseks.

Madal ravijärgimus ei ole inimkonna arengus midagi uut, vaid ajaloos läbiv probleem, mida mainiti juba Hippokratese kroonikates (Brown & Bussell, 2011). Tänapäevased definitsioonid ja järgimuse monitoorimise standardid tulenevad suuresti 2003. aastal WHO poolt avaldatud raportis, kus kirjeldati ka probleemi lahendamise olulisust (WHO, 2003). Samas on viimase kümnendi jooksul saanud populaarsemaks terviseandmete digitaliseerimine, mis on andnud võimaluse analüüsida tervishoiualaseid probleeme suurema valimiga ning koostada teaduspõhiseid tegevusjuhiseid probleemide lahendamiseks (Menachemi & Collum, 2011). Selle jaoks, et erinevaid terviseandmeid omavad institutsioonid saaks lahendusi mugavalt rakendada, on rahvusvaheline OHDSI (ingl *Observational Health Data Sciences and Informatics*) kogukond loonud standardse terviseandmete mudeli OMOP CDM (ingl *Observational Medical Outcomes Partnership Common Data Model*), mida kasutab ka Tartu Ülikooli terviseinformaatika uurimisrühm (OHDSI, 2019). Paraku puudub siiani võimalus

niiviisi standardiseeritud terviseandmete põhjal mõõta populatsiooni ravijärgimust. Sellest lähtuvalt on käesoleva töö eesmärgid järgmised:

- Luua statistikatarkvara R pakett, mille abil on võimalik mugavalt leida kogu populatsiooni või spetsiifilise kohordi ravijärgimust, kasutades selleks OMOP standardseid terviseandmeid.
- Luua interaktiivne töölaud tulemuste visualiseerimiseks.
- Näitlikustada paketi tööd viies läbi analüüs kroonilisi ravimeid tarvitavate inimeste ravijärgimuse kohta Eestis, kasutades 2016-2019 aastatel kogutud standardiseeritud terviseandmeid.

Käesoleva töö teoreetilises osas kirjeldatakse ravijärgimuse olemust, seda mõjutavaid tegureid ning võimalusi selle mõõtmiseks. Ühtlasi on selgitatud krooniliste haiguste levikut elanikkonnas ning ravijärgimuse olulisust selle vähendamisel. Teoreetilise osa viimane peatükk tutvustab digitaliseeritud terviseandmete OMOP standardit, mida on võimalik kasutada ravijärgimuse mugavaks mõõtmiseks. Töö teoreetiline osa loob aluse metoodilisele osale, kus esimene eesmärk on luua tarkvara pakett standardiseeritud terviseandmete pealt ravijärgimuse leidmiseks. Paketi kasutamise oluline funktsioon on võimalus uurida ravijärgimust nii kogu populatsiooni kui ka defineeritud kohordi põhjal. Töö uurimuslikus osas kasutatakse paketti ravijärgimuse hetkeolukorra kaardistamiseks Eestis ning erinevate mõju avaldavate tegurite analüüsimiseks. Ühtlasi presenteeritakse paketi võimalust uurida spetsiifilise kohordi ravijärgimust (depressiooni diagnoosiga inimesed) ning võimalust uurida ravijärgimuse muutust ajas. Uurimuslikus osas kasutatud on juhuvalimiga saadud 10% OMOP standardseid andmed (ravimite väljaostu kirjed) aastatest 2016-2019.

Töö autor avaldab tänusõnad juhendajatele Raivo Koldele ja Marek Ojale, Tartu Ülikooli Terviseinformaatika töörühmale ning lähedastele, kes olid abiks töö valmimisele.

Mõisted ja lühendid

- Ravijärgimus** (ingl *adherence to medication*) - Kolmeosaline protsess, mis vaatab, kas inimese ravimi tarvitamise harjumused vastavad tervishoiu osutaja soovistele (Vrijens *et al.*, 2012).
- Mittejärgimus** (ingl *nonadherence*) - Hugtenburgi sõnul (Hugtenburg *et al.*, 2013) on mittejärgimus mitmetahuline tervishoiualane probleem, mille korral inimene ei tarvita temale määratud ravimeid soovitatud järjepidevusega konkreetse ajaperioodi jooksul. Esineb kui inimene ei alusta üldse ravimi tarvitamisega, tarvitab vähem kui 80% ette nähtud ravimist või lõpetab ravimi tarvitamise enda initsiatiivil varem. Ühtlasi peetakse mittejärgivaks inimest, kes tarvitab ravimit soovitatust rohkem või ravimi tarvitamine toimub valel ajal.
- CMA** (ingl *Continuous multiple-interval measures of medication acquisition/availability*) - Pideva ravimisaadavuse määr, mida kasutatakse järgimuse mõõtmisel väljakirjutatud või -ostetud ravimretseptide põhjal. Lihtsustatuna on arvutuskäik päevade arv, millal inimene omas ravimit (ehk ravimi kogu kestus) jagatud kogu vaatluse all olevate päevade arvuga (Vollmer *et al.*, 2012).
- OMOP CDM** (ingl *Observational Medical Outcome Partnership*) OMOP on 2008. aastal alustanud ühing, mille eesmärk oli vaatluslike terviseandmeid käsitlevate uurimuste lihtsustamine ja standardiseeritud andmemudeli (ingl *Common Data Model* - CDM) loomine. Standardiseeritud andmemudel andis võimaluse mugavalt rakendada teadustööde metoodikat erinevatel vaatluslike terviseandmetel ning jagada tulemusi üheselt arusaadavalt andmemudelit kasutavate uurimisrühmade vahel (OHDSI, 2019).
- OHDSI** (ingl *Observational Health Data Sciences and Informatics*) Vaatluslike terviseandmete teaduskogukond, mille eesmärk on teaduspõhiselt parandada rahvatervist, kasutades selleks standardiseeritud terviseandmeid (OHDSI, 2019).

| | |
|---------------------------|---|
| WHO | (ingl <i>World Health Organisation</i>) Maaailma Terviseorganisatsioon |
| ATC kood | (ingl <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification</i>) Anatoomilis-terapeutiline keemiline kood on ravimite klassifitseerimiseks loodud süsteem. Süsteemi hierarhias saab ravimit jaotada detailsuse põhjal viie erineva tasandi vahel (anatoomiline, terapeutiline, terapeutilis-farmakoloogiline, keemilis-terapeutilis-farmakoloogiline ja ravimi tasand) (WHO, 2023). |
| <i>Days Supply</i> | Ravimi kestuse atribuut OMOP andmemudelis, mis näitab mitmeks päevaks inimesele ostetud ravimit jätkub. Võimalik leida jagades ravimite hulga pakendis soovitatud päevase annusega (OHDSI, 2019). |
| Kohort | Valim inimestest, kes vastavad ühele või mitmele defineeritud kriteeriumile kindlal ajavahemikul (OHDSI, 2019). |
| Tarkvara pakett | Kogumik loodud funktsioonidest, andmetest, dokumentatsioonist ja testidest. Paketi eesmärk on jagada mugavalt koostatud koodi teiste kasutajatega (Wickham & Bryan, 2015). |

1. Teoreetiline taust

Töö teoreetilise osa eesmärk on informeerida lugejat töös käsitlevatest teemadest. Eelkõige kirjeldatakse, mis on ravijärgimus, miks selle parandamine on rahvatervise seisukohast oluline ning missugused tegurid on primaarsed olukorra lahendamiseks. Ühtlasi annab peatükk informatsiooni järgimusest sõltuvatest haigustest ning andmetest, mida on võimalik kasutada nii hetkeolukorra kaardistamiseks kui ka lahenduse tulemuslikkuse mõõtmiseks.

1.1 Ravijärgimus

WHO definitsiooni kohaselt on ravijärgimus inimese käitumine lähtudes tervishoiuteenuse pakkuja soovist. Käitumise alla kuuluvad antud juhul järgmised tegevused: tervishoiu abi kasutamine, väljakirjutatud ravimite välja ostmine, ravimite manustamine, teraapiates osalemine ning ka mitmed mittemeditatsioonilised haigusi ennetavad tegevused, nagu näiteks hügieeni eest hoolitsemine, tervisliku eluviisi reeglite kinnipidamine, terviseriskide vähendamine (WHO, 2003). Hea ravijärgimusega inimene peab kinni tervishoiualastest soovist, harrastab tervislikku eluviisi, tarvitab järjepidevalt ettemääratud ravimeid ja osaleb aktiivselt teraapiates. Kuigi ravijärgimuse (ingl *treatment adherence*) alla kuuluvad erinevad teraapia ja ravi vormid, siis antud töös käsitletakse termini all ravimite järgimust (ingl *medication adherence*), mis ABC-taksonoomia järgi on defineeritud kui protsess, mille käigus patsient tarvitab temale ordineeritud ravimeid (Vrijens *et al.*, 2012).

Ravi mittejärgimus on globaalne probleem, mille parandamine omab suuremat kasu rahvatervisele, kui uute teraapiavormide või ravimite avastamine (Brown *et al.*, 2016; WHO, 2003). Ravijärgimus on eriti oluline krooniliste haiguste ravis, kus haigusseisundi parandamine ja haiguse arenemise ning riskide vältimine on otseses seoses ravimite tarvitamise järjepidevusega. Krooniliste haiguste farmakoloogilise ravi tulemuslikkus võtab tihti oodatust kauem aega, sest ravimi spekulatsioonide efektiivsus on leitud kliinilistes uuringutes, kus järgimus on rangelt kontrollitud, kuid reaalelus sarnast kontrolli ravimi tarvitamise järjepidevuse üle ei ole võimalik saavutada (Campoz *et al.*, 2022). On leitud, et madal ravijärgimus on ravimresistentse kõrgvererõhutõve prevaletseim põhjus ning on seoses südame-veresoonkonna probleemide suurenenud riskiga (Vrijens *et al.*, 2017). Ühtlasi on tuvastatud, et 33% hospitaliseerimistest on tingitud puudulikust ravirežiimi järgimisest (McDonnell & Jacobs, 2002). Ravijärgimust käsitlevaid töid on nii Eestis kui ka globaalses mastaabis tehtud palju. Eestis tehtud tööd uurivad valdavalt ravijärgimust konkreetse

haigusseisundi korral (näiteks HIV infektsiooni põdevate inimeste ravijärgimus (Kallavus, K., 2017)) või konkreetse ravimi kasutamise korral (nt ravijärgimuse uurimine metadooni asendusravi korral (Vorobjov & Salekešin, 2018)). 2006. aastal ajakirjas Eesti Arst avaldatud Vorobjovi ja Rahu artikkel käsitleb teemat ülevaatlikumalt, kirjeldades järgimuse olemust, selle hindamise võimalusi ning soovitusi edendamiseks (Vorobjov & Rahu, 2006). Paraku on madala ravijärgimuse probleem mitmetahuline, mille põhjuseid ja tagajärgi ei saa alati üheselt interpreteerida (Williams *et al.*, 2013).

Lisaks elementaarsele arusaamisele madala ravijärgimuse põhjustest, on järgimuse parandamiseks vajalik omada adekvaatset meetrikat, mis kajastab korrektselt inimese ravijärgimust. Hea järgimuse saavutamiseks on vajalik kohandada ravirežiimi vastavalt patsiendi võimekusele sellest kinni pidada ning adekvaatse mõõdikuga vaadelda režiimi tulemuslikkust (Vrijens *et al.*, 2017). Täpne järgimuse hinnang tagab parema arusaama nii tagajärgede, riskitegurite kui ka strateegiate kohta parandada ravijärgimust. Lisaks järgimuse parandamisele on täpne hinnang vajalik kliinilistes uuringutes, kus uuringute tulemused on otseses seoses küsimuse all oleva ravimi tarvitamise järjepidevusega. Vale järgimuse hinnang võib tekitada väärarusaama ravimite tulemuslikkusest, mis omakorda võib olla koormaks nii majanduslikult kui ka tervise aspektist (efektiivset ravimit võib pidada ebaefektiivseks ja vastupidi) (Lam & Fresco, 2015).

1.2 Ravijärgimuse etapid

Ravijärgimuse mõõtmiseks on esialgu vajalik tuvastada periood, mille sees toimub mõõtmine. Selle jaoks on järgimus spetsialistide poolt jagatud kolme erinevasse etappi: algatamine, rakendamine ja lõpetamine. Algatamine (ingl *initiation*) on defineeritud kui ravi algus ehk esimese doosi väljaostmine või esmakordne manustamine. Ravi rakendamine (ingl *implementation*) on periood, kus toimub ravimite manustamine ordineeritud skeemi kohaselt kuni lõpetamiseni (*discontinuation*), kus enam määratud ravimit ei tarvitata (Buszko *et al.*, 2016). Lisaks eristatakse eraldi komponendina ravi püsivust (ingl *persistence*), milles ei mõõdetata raviskeemi järgi ravimi tarbimist, vaid ajaperioodi esimese ja viimase ravimidoosi vahel (Kardas *et al.*, 2013). Ravijärgimust mõõdetakse valdavalt kolmest faasist lähtuvalt (Vrijens *et al.*, 2017):

- algatamise faas - mõõdetakse, kas inimene on alustanud ravikuuriga õigeaegselt või kui palju on ravi algus hilinenud (nt kas ravimid on üldse välja ostetud).

- rakendamise faas - mõõdetakse inimese järjepidevust ravimi tarvitamisel või väljaostmisel (nt kas ravi rakendamine toimub järjepidevalt või katkendlikult).
- püsivuse faas - mõõdetakse reaalselt ravikuuri kestust ja selle vastavust ordineeritud raviskeemiga (nt kas ravimi tarvitamine on lõpetatud varem).

Ravi algatamise ebaõnnestumise korral on tegemist primaarse mittejärgimusega ning katkendliku ravimite tarvitamise või varajase tarvitamise lõpetamise korral on tegemist sekundaarse mittejärgimusega (Lam & Fresco, 2015). 2013. aastal koostatud kirjanduse ülevaade nendib, et sagedaseimad probleemid esinevad ravijärgimuses rakendamise faasis (ravimeid ei tarvitata piisava järjepidevusega), kuid selle põhjuseks võib olla fakt, et paljud uurimused ei erista püsivust rakendamisest (Kardas *et al.*, 2013). Samuti on leitud, et katkendlikult raviskeemi järgimine ei pruugi leevendada haigusseisundit piisavalt või omab leevendamisele vastupidist toimet, mistõttu katkestab inimene iseseisvalt ravi, tõstes sellega madala püsivusega seotud mittejärgimust (Vrijens *et al.*, 2017). Käesolev töö annab panuse, et lihtsustada populatsioonis sekundaarse ravijärgimuse uurimist ravi rakendamise etapis.

1.3 Mõjutavad faktorid

Ravijärgimuse parandamiseks on vajalik mõista, missugused on protsessi mõjutavad faktorid. Üldiselt jaotatakse tegurid viide erinevasse kategooriasse: sotsiaal-majanduslikud, ravist tingitud, haigusseisundist tingitud, patsiendist sõltuvad ning tervishoiu süsteemist tingitud faktorid (Gast & Mathes, 2019; Kardas *et al.*, 2013). 2013. aastal koostatud kirjanduse ülevaate järgi on negatiivselt mõjutavad tegurid järgmised (Kardas *et al.*, 2013):

- **Sotsiaalmajanduslikud tegurid** - puudulik sotsiaalne tugi, kõrge ravimi maksumus/iseseisvalt ravimi eest tasumine, inimese madal finantsvõimekus.
- **Tervishoiusüsteemist tingitud tegurid** - puudulik tervishoiuteenuse pakkuja ja patsiendi vaheline suhe, halb kommunikatsioon, kehv ligipääs meditsiinilisele abile.
- **Haigusseisundist tingitud tegurid** - asümptomaatiline haigusseisund või sümptomite leevenemine, stigmatiseeritud haigusseisund, psühhiaatrilised haigused ning pika kuluga haigusseisundid (kroonilised haigused).
- **Patsiendist tingitud tegurid** - noorem vanus või väga kõrge iga (85+), nõrk arusaamine haigusest ja ravi vajadusest, ravi toimimise mitte-uskumine, ainete kuritarvitamine.

- **Ravist tingitud tegurid** - rohked või sagedased ravimist tingitud kõrvalmõjud, raviskeemi komplekssus/ravimite rohkus, sage ja pikaajaline ravimite tarvitamise vajadus, ravi tulemuslikkuse puudumine/viibimine.

Problemaatilised negatiivselt mõjutavad tegurid on pika kuluga haigusseisundid, pikaajaline ravimi tarvitamise vajadus ja ravi tulemuslikkuse viibimine, mis on iseloomulikud just kroonilistele haigustele. Seetõttu võiks madalat ravijärgimust krooniliste haiguste puhul pidada paradoksaalseks probleemiks, kus seisund nõuab just katkematut ja püsivat ravirežiimi, kuid vastupidi mõjub ravijärgimusele negatiivselt.

1.4 Mõõtmine

Ravijärgimuse mõõtmiseks on võimalik kasutada erinevaid otseseid või kaudseid meetodeid ning subjektiivseid või objektiivseid meetodeid. Erinevate metoodikate kasutamise sobivus sõltub suuresti uurimisküsimusest ja otsitavast tulemusest (kas vaatluse all on kogu populatsiooni ravimite tarvitamise harjumused või soovitakse teada saada ning parandada üksikindiviidi järgimust). Kõikidel meetoditel on positiivseid ja negatiivseid külgi (vt lisa 1) ning kuldstandardit ravijärgimuse mõõtmiseks ei eksisteeri, mistõttu eelistatakse tihti kasutada mitme mõõdiku kombinatsiooni, et leida järgimusemäär, mis vastab võimalikult täpselt reaalsusele (Lam & Fresco, 2015).

Otseseks mõõtmiseks peetakse protsessi, kus vaatluse all on ravimi vahetu manustamine ning täpne ravimi hulga mõõtmine, nagu näiteks toimeaine kontsentratsiooni ja markerite mõõtmine vereringes või uriinis (Pednekar *et al.*, 2019; Kuusik, 2022). Otsene ravimi metaboliitide mõõtmine annab kõige täpsema tõestuse selle kohta, kas patsient on ravimit tarvitanud, kuid samas on vastus binaarne (on tarvitanud/ei ole tarvitanud) ja ei anna adekvaatset informatsiooni patsiendi ravijärgimuse määra kohta. Kaudse mõõtmise korral ei ole vaatluse all otsene ravimi manustamine, vaid toimub raviskeemi järgimise sekundaarne mõõtmine kasutades näiteks andmeid ravimite väljaostmisest, ravimi koguste lugemisest või tervishoiuteenuse osutaja kirjalikust raportist (Lehmann *et al.*, 2014). Kaudse meetme jaoks on vajalik eeldus, et ravimi manustamine vastab ka vaatluse all olevale käitumisele (inimene tarbib korrektse skeemi järgi ravimeid, mida ostab välja või inimene reaalselt manustab ravimeid, mille kogust monitooritakse) ning seetõttu võib tulemuse täpsus olla kaheldava väärtusega. Ravijärgimust ravimite suhtes on võimalik kaudselt mõõta suhtena manustatud

ravimite hulga ja tervishoiuteenuse osutaja poolt soovitatud ravimite hulga vahel (Vorobjov & Rahu, 2006). Mõõtmistulemust kajastatakse protsentuaalse suurusena (nt patsient ostis määratud ajaperioodi jooksul välja 50% ettenähtud ravimitest, mis eelduse põhiselt näitab, et inimese ravijärgimus on 50%). Inimest võib pidada ravi järgivaks, kui soovitatud ravim on ravikuuri/jälgimisperioodi lõpuks vähemalt 80% tarvitatud (Lam & Fresco, 2015). WHO raporti kohaselt on arenenud riikide keskmine ravijärgimus 50%, mis arengumaades on veelgi madalam (WHO, 2003).

Samuti võib jaotada ravijärgimuse meetrikad objektiivseteks ja subjektiivseteks. On tehtud ka ettepanekuid lõpetada kategoriseerimine objektiivsuse ja subjektiivsuse alusel, sest piir kahe äärmuse vahel ei ole tihti üheselt diferentseeritav (Williams *et al.*, 2013). Termin “objektiivne” võib ühtlasi tekitada arvamuse, et meetod on ilmtingimata kliiniliselt/teaduslikult usaldusväärsem, mis tegelikkuses sageli võib olla mõjutatud uurimismetoodikast (nt retseptikeskuse süsteem, mille abil uurimuseks vajaminevad andmed on kogutud) ja personaalsest kallutusest. Üldiselt nimetatakse subjektiivseteks meetrikaid, mis nõuavad patsiendi, eestkostja või tervishoiuteenuse pakkuja hinnangut järgimuse kohta (näiteks Morisky skaala) (Pednekar *et al.*, 2019). Kliinilises keskkonnas leiavad subjektiivsed mõõdikud sagedasti kasutust oma lihtsuse ja madala kulu poolest (Lam & Fresco, 2015). Objektiivsed järgimuse mõõtmise meetodid seevastu ei toetu teraapiaga seotud inimeste hinnangule, vaid põhinevad reaalsel ravimi tarvitamisel (ravimi markerite mõõtmine veres või uriinis) või tarvitamisega seotud käitumisel (ravimi väljaostmine, pakendi avamine) (Williams *et al.*, 2013). Laias laastus peetakse ravijärgimuse uurimiseks objektiivseid meetodeid (tablettide lugemine, elektrooniline monitoorimine, sekundaarne andmebaaside analüüs ja biokeemiliste markerite mõõtmine) edukamaks, kuid ideaalis võiks kasutada mõlemaid meetodeid, kasutades objektiivseid meetrikaid subjektiivsete valideerimiseks (Lam & Fresco, 2015). Mõõdikute kombinatsiooniga saab võimalikult täpse hinnangu raviskeemi järgimusest ning annab ka ettekujutluse tulemuse põhjustest. Järgnevas alapeatükis kirjeldatakse sekundaarset andmebaasi analüüsi, mis olemuselt on kaudne-objektiivne meede ravijärgimuse mõõtmiseks.

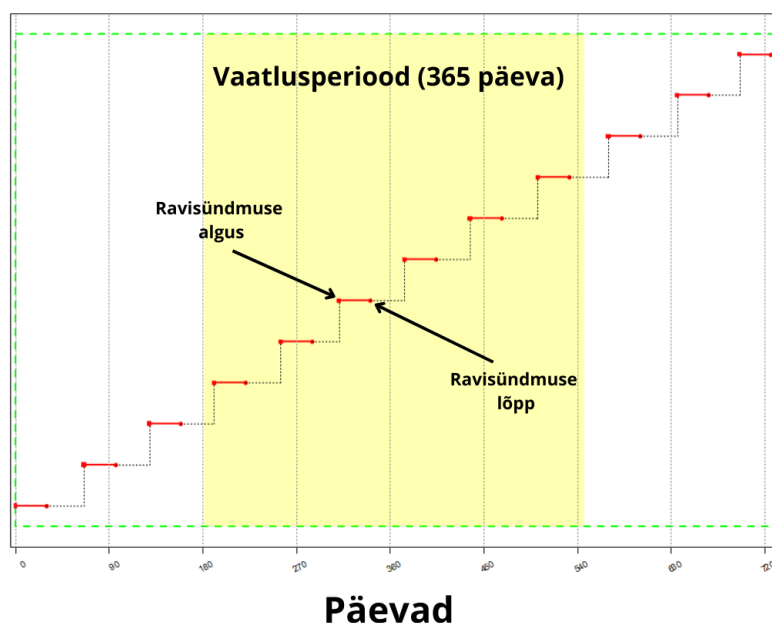
1.4.1 Sekundaarne andmebaasi analüüs

Elektroonilised terviseandmed lihtsustavad erinevate tervishoiualaste uurimuste koostamist, mis omakorda aitavad mugavalt teha kliiniliselt olulisi otsuseid rahvatervise parandamisel (Menachemi & Collum, 2011). Üks võimalus kasutada digitaliseeritud tervisandmeid

uurimuslikel eesmärkidel on populatsiooni ravijärgimuse mõõtmine. Kasutades sekundaarset andmebaasi analüüsi ravimite väljaostmiste kohta (apteegis registreeritud andmed, tervishoiu infosüsteemid, kindlustusnõuded jne) on võimalik mugavalt mõõta ravijärgimust suurel valimil tasakaalustades efektiivselt uurimuse kulu ning tulemuste täpsuse (Lima-Dellamora *et al.*, 2017; Lam & Fresco, 2015). Ravijärgimuse mõõtmine toimub antud juhul retrospektiivselt pärast indiviidi ravikuuri/vaatlusperioodi lõppu. Populatsioonipõhine ravijärgimuse hinnang aitab mugavalt kaardistada riskifaktoreid madala järgimuse korral, leida ravimi efektiivsus mitte-kliinilises keskkonnas ning mõõta lihtsalt sekkumise tulemuslikkust järgimuse parandamisel (Boaheng *et al.*, 2021).

2015. aasta ülevaade ravijärgimuse mõõdikutest kirjeldab vajaminevaid eelduseid andmebaasi kasutamisel (Lam & Fresco, 2015). Kuna sekundaarne andmebaasi analüüs on ravijärgimuse kaudne mõõde, on vajalik teha eeldus, et ravimi tarvitaja reaalselt manustab ravimeid, mida on välja ostnud. Ühtlasi kui andmetes puudub informatsioon inimesele ordineeritud raviskeemi kohta, on tarvis eeldada, et ravimi väljaostmine (ning seeläbi ka manustamine) on vastavuses tervishoiuteenuse pakkuja soovitustega.

Kasutades ravimite väljaostu kirjeid on võimalik mõõta sekundaarset ravijärgimust ehk ravijärgimust rakendamise ja püsivuse etapis (Peterson *et al.*, 2007). Võimalusi mõõta ravijärgimust ainuüksi rakendamise faasis on mitmeid. Kõige rohkem kasutust kliinilistes uurimustes leiab ravimi omamise suhtarvu mõõt (ingl *Medication Possession Ratio* - MPR) või sellele arvutuslikult identne pideva ravisaadavuse määr (ingl *Continuous Measure of Medication Acquisition/Availability* - CMA), kus järgimusmäära saamiseks jagatakse ravimit omatud päevade arv kogu vaatlusperioodi päevade arvuga (Lam & Fresco, 2015; Hess *et al.*, 2006; Karve *et al.*, 2009). CMA kasutamiseks ravijärgimuse mõõtmisel peab väljaostu kirje omama informatsiooni kuupäevast, millal ravim välja osteti, ning päevade arvust, kui kauaks ostetud ravimist inimesel jätkub (edaspidi ravikestus ehk *days supply*) (Peterson *et al.*, 2007). Kui ravikestuse atribuut andmetes puudub, aga on teada ravimi kogus (nt tablettide arv pakendis) ning soovitatud päevane ravimdoos (nt 1 tablett päevas), saab ravikestuse atribuudi leida, jagades täiskoguse soovitatud doosiga. Üks kirjeldatud atribuutidega väljaostu kirje tähistab ühte ravisündmust ning ravijärgimuse mõõtmiseks on enamasti vajalik vähemalt kahte ravisündmust, sest sellisel juhul saab vaadelda, kas esimese ravimi lõppemise ja uue ravisündmuse alguse vahel on ajaline erinevus (Peterson *et al.*, 2007). Illustreerivalt on ravijärgimus välja toodud joonisel 1.



Joonis 1. Näide ravisündmustest, mille põhjal ravijärgimust on võimalik leida.

Kuigi CMA arvutuskäik on olemuselt suhteliselt lihtsakoeline (ravimit omatud päevade arv jagatud vaatlusperioodi kogu päevade arvuga), siis uurimuste tulemuste erinevused on sageli tingitud arvutuskäiku kuulunud parameetrite ja kasutatud algoritmide erinevusest (Dima & Dediu, 2017). Parameetrite erinevused sõltuvad näiteks piirmäära seadmisest (maksimaalne järgimus 100%), viimase ravisündmuse mitte-arvestamisest, ravisündmuse viibimisest ja eelmise ravimvaru ülekandmisest. Sellest lähtuvalt on jagatud CMA arvutus kaheksa erineva algoritmi vahel (vt lisa 2).

1.4.2 AdhereR ravijärgimuse mõõtmise pakett

Kuigi digitaliseeritud terviseandmete kasutamine sekundaarse ravijärgimuse mõõtmiseks omab mitmeid eeliseid teiste mõõdikute üle (suurem valim, madal kulu, objektiivne), siis paraku ei ole siiani välja kujunenud standardiseeritud metoodikat, mistõttu puudub ka võimalus võrrelda erinevate uurimuste tulemusi ning veenduda nende kvaliteedis (Dima & Dediu, 2017). Probleemi lahendamiseks on loodud R-statistilise tarkvara jaoks ravijärgimuse mõõtmise pakett AdhereR v0.5 (Dima *et al.*, 2022). Standardina aktsepteeritud vabavaraline pakett aitaks võrrelda erinevate andmete põhjal saadud tulemusi ning seejärel analüüsida nende usaldusväärsust, soodustada läbipaistvat suhtumist teaduses, tekitada ühese arusaamise

analüüsiprotsessist ning nende kõikide põhjal teha paremaid informeeritud kliinilisi otsuseid (Dima & Dediu, 2017). Kuigi AdhereR on väljapakutud standard sekundaarse ravijärgimuse mõõtmiseks, siis seni ei ole integreeritud paketti OMOP standardsete andmete kasutus. Käesoleva töö eesmärk on kasutada AdhereR teeki eraldiseisvas paketis, et lihtsustada ravijärgimuse mõõtmist OMOP andmetel.

Ravijärgimuse mõõtmiseks kasutab AdhereR tarkvara pakett erinevaid CMA arvutuskäike (vt lisa 2). Paketi funktsioonidele on vajalik anda ette andmestik ravisündmustest (digitaliseeritud kirjed ravimite väljaostmistest). Minimaalselt peab ravijärgimuse analüüsiks olema andmestikus informatsioon ravisündmuse kuupäevast, ravikestusest ning inimese unikaalsest identifikaatorist ning vaatluse all oleval inimesel peab olema toimunud vähemalt kaks ravisündmust (Dima *et al.*, 2022). Funktsioonile saab lisaks ette anda palju teisejärgulisi parameetreid, mille abil saab analüüsida ravijärgimust uurimisküsimuse spetsiifiliselt. Funktsioon tagastab muutujana määratud inimeste kogu perioodi ravijärgimuse, mis on leitud kasutaja poolt ette antud CMA algoritmi alusel.

Kui inimene on pikemaajaliselt ravimeid kasutanud (vaatlusaken kestab mitu aastat, kus sees olevad ravisündmused ei toimu ühtlase vahega), ei pruugi lihtne CMA arvutamine kogu perioodi vältel anda piisava granulaarsusega andmeid, et tagada kliiniliselt olulisi tulemusi. Patsiendil võis esimene aasta järgimus olla madal ning järgmisel aastal kõrgem ning sellist informatsiooni paraku ei kajastu, kui järgimus on arvutatud kogu tarvitatud aastate vältel kokku. Pikaajalisel ravimi tarvitamisel on kliiniliselt oluline saada teada ka, kuidas muutus järgimus aastate vältel. Probleemi lahendamiseks on lisaks erinevate CMA mõõdikute määramisele, paketis võimalus genereerida vaatluse liugaken, kus vaatluse all olevat perioodi liigutatakse edasi vastavalt ettemääratud ajavahemikega. See tekitab võimaluse mõõta järgimust lühemate intervallidega ning kajastab informatsiooni järgimuse muutuste kohta ajas (Dima *et al.*, 2022). Funktsiooni poolt tagastatud muutuja on salvestatud tabelina, kuid on võimalik visualiseerida ka joonisena (vt lisa 3).

1.5 Kroonilised haigused

Ravijärgimuse parandamine mängib olulist rolli krooniliste haiguste leviku tõkestamises, kuid paraku ei ole krooniliste haiguste definitsioon nii iseenesest mõistetav kui esmapilgul tundub (WHO, 2003; Bernell & Howard, 2016). Kroonilisi haiguseid ei kategoriseerita

erinevates uuringutes üheselt, mistõttu on väljend kujunenud katuserminiks paljudele pikaajsetele haigusseisunditele (Bernell & Howard, 2016). Erinevad institutsioonid defineerivad kroonilisi haiguseid spetsiifiliste haiguste, seisundi kestuse, etioloogia või ravi alusel (CDC, 2022; NCI, 2022; WHO, 2022). Käesoleva töö raames on võetud aluseks 2016. aastal koostatud kirjanduse ülevaate definitsioon, mis kirjeldab kroonilist haigust kui haigusseisundit, mille kulg on pidev ning uuesti ilmuv (Bernell & Howard, 2016). Töö käigus on kaardistatud ravimid, mida kirjeldatud haigusseisundite vastu tarvitatakse ning valdavalt on töös vaatluse all nõ kroonilised ravimid (ravimid krooniliste haiguste vastu) mitte nii väga kroonilised haigused.

Tänu meditsiinisüsteemi arengule ja ühiskonna elutingimuste paranemisele on langenud akuutsete ja traumaatiliste patoloogiate esinemine, mis on tõstnud ka inimeste keskmist eluiga. Vastukaaluks on aga eksponentsiaalselt tõusnud krooniliste haiguste levik populatsioonis ning projektsioonid ennustavad suurt krooniliste haiguste tõusu ka järgmiste kümnendite jooksul (Ansah & Chiu, 2023). Kuigi inimeste üleüldine eluiga on pikenenud, siis kasvaval hulgal inimestel mõjutab krooniliste haiguste olemasolu negatiivselt nende tervisega seotud elukvaliteeti (ingl *health related quality of life*) (Megari, 2013). Lisaks patsientide elukvaliteedile, on kroonilised haigused suureks koormaks ka üleüldisele majandusele. 2018. aastal Milken instituudi poolt avaldatud raportis kajastati, et krooniliste haiguste otseste kulude (raha, mis kulub haiguse raviks/seisundi leevendamiseks) ja kaudsete kulude (sissetulekutest ilmajäämine, langenud majanduslik produktiivsus) kogusumma oli 2016. aastal Ameerika Ühendriikides ligikaudu 3,7 triljonit USD aastas, mis on 19,6% kogu USA sisemajanduse kogutoodangust (Waters & Graf, 2018).

Mitmete krooniliste haiguste väljaravimine ei ole siiani olnud täielikult võimalik ning ravi primaarne eesmärk on saada seisund kontrolli alla sellisel määral, et seisundi mõju inimese igapäevaelule oleks minimaalne ning seisundi areng raskemaks võimalikult aeglane (Nasmith *et al.*, 2013). Seetõttu on järjepidev ravi äärmiselt oluline vältimaks krooniliste haiguste laialdast levikut ühiskonnas ning seeläbi säilitada/parandada rahvatervist. Primaarne eesmärk krooniliste haiguste leviku peatamiseks on arusaadavalt haiguste ennetamine (tervislike eluviiside populariseerimine, tubaka/alkoholi tarvitamise vähendamine jne), kuid arvestades seda, et arenenud maades on keskmine ravijärgimus ligikaudu 50% ja arengumaades on see protsent veelgi madalam, on oluline pöörata suurt rõhku ka järgimuse parandamisele populatsioonis (WHO, 2003).

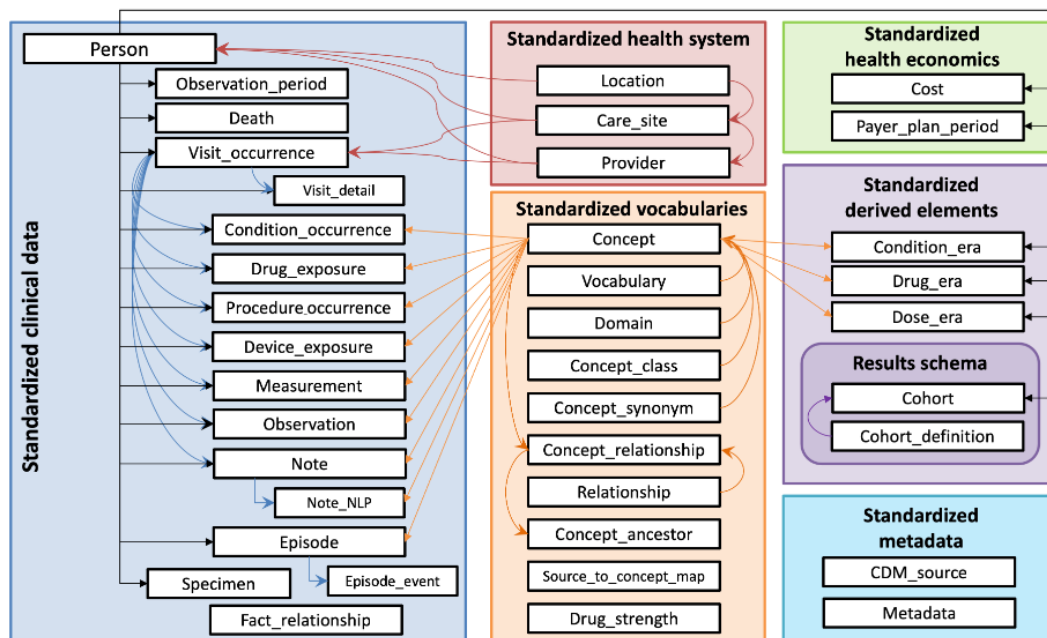
1.6 OMOP CDM standardiseeritud terviseandmed

OMOP ühtne andmemudel on standard, mille eesmärk on lihtsustada tervishoiualaste uurimuste läbiviimist vaatluslike digitaliseeritud terviseandmetega (OHDSI, 2019). Andmemudel aitab konverteerida erinevate institutsioonide vaatluslikud terviseandmed ühtsele kujule ning seeläbi võimaldab vahetada ja taaskasutada sama uurimismetoodikat erinevatel andmetel (Overhage *et al.*, 2012). Ühtlasi on võimalik väikese valimiga uurimusest luua mastaapsem rahvusvaheline koostööuuring, lastes teiste riikide uurimisrühmadel rakendada metoodikat nende andmetel (OHDSI, 2019). Kuigi terviseandmete standardeid on erinevaid, siis 2013. aastal teostatud andmemudeleid analüüsiva uuringu järgi leiti, et OMOP CDM 4.0 andmeelemendid on kõige detailsemad võrdlevate efektiivsusuuringute korral (Omolola *et al.*, 2013). OMOP ühingu esmane projekt tervishoiu andmete standardiseerimisel lõppes aastal 2013, kuid paljutöotavatele tulemustele tuginedes loodi 2014. aastal vaatlusliku terviseandmete teadus ja informaatika ühing (OHDSI), mille eesmärk on edendada rahvatervist teaduspõhiste vaatluslike uurimustega (Reinecke *et al.*, 2021).

OHDSI kommuuni kitsamad eesmärgid populatsiooni tervise parandamiseks on luua standardid vaatluslike terviseandmete kasutuseks, populariseerides ja täiendades OMOP ühtset andmemudelit, ning viia läbi metodoloogilisi uuringuid rakendades kirjeldatud standardeid. Nüüdseks on OHDSI kommuun esindatud 34. riigis omades andmeid enam kui 810 miljoni patsiendi kohta (Sachson *et al.*, 2021). 2021. aasta uurimuse kohaselt leiti, et publikatsioonide hulk, mis kasutavad OMOP standardeid terviseandmeid, on alates 2016 aastast olnud pidevas kasvus. Täiendavalt leiti uurimuses korrelatsioon publikatsioonide, mis kasutavad erinevate riikide terviseandmeid, ja publikatsioonide, mis kasutavad OMOP andmemudelit uuringuteks, vahel, mis on vastavuses OHDSI kommuuni primaarse eesmärgiga (Reinecke *et al.*, 2021). Eestis on Tartu Ülikooli Terviseinformaatika töörühm kasutusele võtnud OMOP CDM andmekuju Eesti terviseandmete (raviarved, retseptid ning epikriisid) standardiseerimiseks erinevate uurimisprojektide raames, nagu näiteks COVID-19 teemalises projektis Coriva, geenivaramu teadusprojektides ning RITA-MAITT projektis (Habakukk, 2022; Solvak *et al.*, 2022, Oja *et al.*, 2023). 2023. aasta uurimuses, milles arutleti Eesti terviseandmete standardiseerimise üle, jõeldati, et potentsiaalselt on tulevikus võimalik rakendada OMOP ühtset andmemudelit kõikidel terviseandmetel Eestis (Oja *et al.*, 2023). Käesoleva töö uurimuslikus osas kasutatakse standardiseeritud RITA-MAITT andmestikku.

Lisaks andmete talletamisele ühtses formaadis, on OHDSI kommunis uurimuste läbiviimises oluliseks tööriistaks kohortide kasutamine. Kohort olemuselt on valim inimestest, kes rahuldavad ühte või rohkem defineeritud kriteeriumit kindla ajaperioodi jooksul (OHDSI, 2019). Ravijärgimuse analüüsi jaoks võib näiteks oluliseks pidada kohorti spetsiifilise kroonilise haigusega inimestest või konkreetse ravimi tarvitajatest. Kohortide defineerimiseks ja kasutamiseks on OHDSI kommunis loonud kasutajaliidese ATLAS, mille abil on võimalik kasutajal lihtsasti defineerida filtrid ning genereerida valim inimestest, kes vastavaid kriteeriumeid rahuldavad (OHDSI, 2019).

Andmemudeli ilmestamiseks on joonisel 2 visualiseeritud OMOP CDM-is nõutud tabelid. Andmemudel on töö kirjutamise hetkel versioon 5.4, mille alla kuulub kokku 39 erinevat tabelit.



Joonis 2. OMOP CDM tabelite ning nende vaheliste seoste ülevaade.

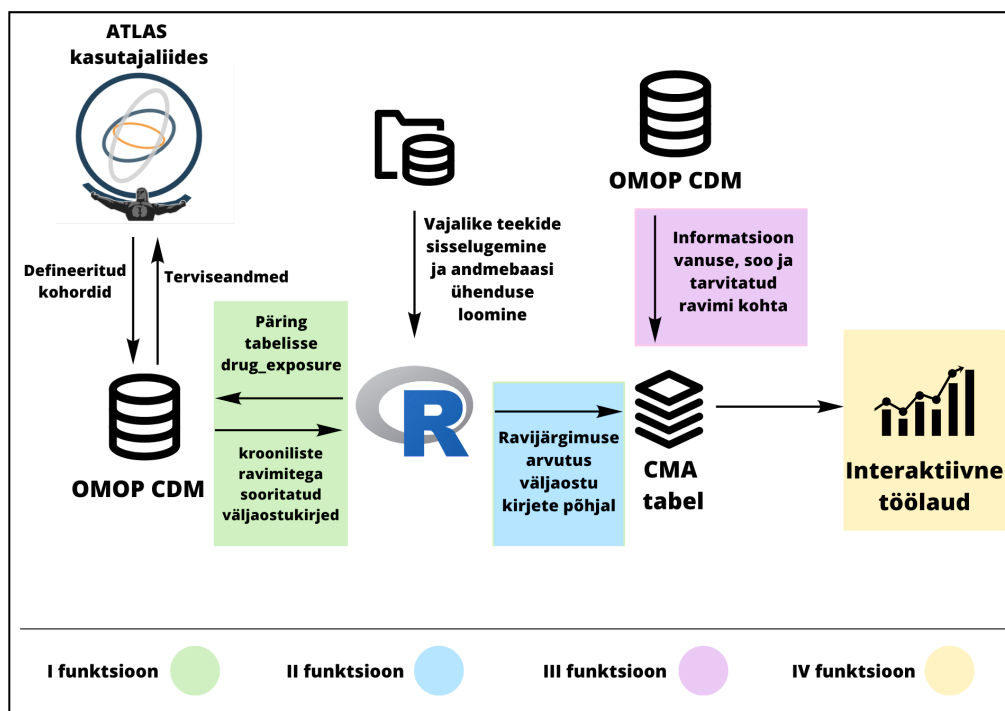
Ravijärgimuse mõõtmise jaoks olulisem tabel on kliinilise andmestiku *drug_exposure* tabel, mis kajastab informatsiooni ravimite väljaostmisest. Loodava paketi lisafunktsionaalsusteks on ühtlasi vajalik tabel *cohort*, milles asuvad kasutaja poolt defineeritud kohordis esinevad inimesed, ning tabel *person*, mille kaudu saab leitud ravijärgimusele lisada informatsiooni inimese kohta (sugu ja vanus).

2. Implementatsioon

Autor lõi R-tarkvara paketi *AdherenceFromOMOP*, et ravijärgimuse leidmine standardiseeritud OMOP andmemudeli põhjal oleks lihtne, reprodutseeritav teiste institutsioonide andmetel ning tulemused omavahel võrreldavad. See võimaldab kasutajal, kes soovib uurida standardiseeritud tervishoiu andmete põhjal inimeste ravijärgimust, paketi sisselugemisel kasutada loodud funktsioone mugavalt. Paketti on kaasatud ka abifailid, mis aitavad funktsioone ja kasutatavaid parameetreid paremini mõista. Paketi kasutamise töövoog on kirjeldatud järgnevas loetelus ning illustreeritud joonisel 3.

Paketi *AdherenceFromOMOP* töövoog koosneb sammudest:

1. (Kui uurimisküsimus käsitleb ravijärgimust mingis kindlas patsiendi kohordis, siis esmaselt peab kasutaja kirjeldatud kohordi defineerima, kasutades selle jaoks näiteks kasutajaliidest ATLAS.)
2. Ühenduda andmebaasiga, kus asuvad standardiseeritud elektroonilised tervishoiuandmed, kasutades kolmanda osapoole paketti *DatabaseConnector*.
3. Filtreerida OMOP andmemudeli *drug_exposure* tabelist välja kirjed, kus väljaostetud ravim on mõeldud krooniliste haiguste vastu tarvitamiseks. Iga kirje peab omama korrektset informatsiooni ravijärgimuse arvutamiseks vajaminevatest muutujatest (inimese unikaalne identifikaator, ravisündmuse alguskuupäev, ravimi kestus). Vajadusel kasutada eelnevalt defineeritud kohordi identifikaatorit, et pärida spetsiifilise valimi väljaostu kirjed.
4. Määrata filtreeritud kirjetega tabel ravijärgimuse arvutamise funktsiooni parameetriks.
5. Leida inimeste ravijärgimus aastate lõikes, iga tarvitatud ravimi kohta eraldi, kasutades määratud CMA-kalkulatsiooni (vaikimisi kõik CMA1-CMA8).
6. Puhastada leitud järgimuse tabel vigastest/ebavajalikest ridadest (eemaldada aastad, kus ravimi tarvitamist ei toimunud) ning lisada lisainformatsioon inimeste soo, vanuse ja tarvitatud ravimi kohta, kasutades loodud funktsiooni.
7. Visualiseerida arvutatud ravijärgimus mugavalt, kasutades loodud interaktiivset töölauda



Joonis 3. Ülevaade paketi töövoost.

Paketi koostamiseks kasutati statistikatarkvara R v4.2.2 koos integreeritud arenduskeskkonnaga RStudio 2023.03 ning tarkvaraarenduse jaoks mõeldud kolmanda osapoole pakette *usethis* ja *devtools*. Pakett *AdherenceFromOMOP* on üles laetud lehele <https://gitlab.cs.ut.ee/johanneh/AdherenceFromOMOP>

2.1 *AdherenceFromOMOP* paketi sisu ja funktsioonide kirjeldused

Koostatud paketil on neli peamist funktsiooni ning abifailid nende kasutamisest. Ühtlasi on paketiga kaasatud andmestik krooniliste haiguste vastastest ravimitest, mis on integraalne osa paketi esimesest funktsioonist (filtreerida välja krooniliste haiguste vastaste ravimitega seotud väljaostu kirjed). Käesoleva alapeatüki eesmärk on kirjeldada krooniliste ravimite defineerimist ning paketi olevate funktsioonide kasutamist

2.1.1 Krooniliste ravimite defineerimine

Ravijärgimus on oluline kontseptsioon just krooniliste haiguste korral, kus ravimi tarvitamine peab olema pidev ja katkematu. Ravimite jaoks, mida tarvitatakse vajaduspõhiselt sümptomaatika ilmnemisel (näiteks valuvaigistid peavalu korral), ei mängi püsiv järgimine suurt rolli, sest seisundi leevendamine ei nõua katkematut raviskeemi. Seetõttu on enne

ravijärgimuse arvutamist ning paketi loomist vajalik tuvastada, missuguseid ravimeid tarvitatakse krooniliste haiguste vastu (edaspidi kasutatud terminit kroonilised ravimid).

Kasutades retseptikeskuse poolt jagatud andmeid, leiti, missugused ravimeid Eestis aastatel 2012-2019 on välja ostetud. Andmestiku tunnused koosnevad ravimi toimeaine(te)st, toimeainele vastavast ATC koodist, numbrilisest väärtusest, mis näitab summat, mitu korda on ravimit seitsme aasta jooksul välja ostetud, ning üldisest kasutusvaldkonnast. Andmestikus on 989 erineva ATC koodiga ravimit, mida osteti välja kokku 7 555 208 korda. Mainitud andmestik on antud tervishoiuspetsialistile töötlemiseks, et kaardistada kroonilised ravimid. 989-st ravimist kaardistati ära 156 enim ostetud ravimit, mida seitsme aasta jooksul osteti kokku 6 054 761 korda. Krooniliste haiguste vastu kasutatavaid ravimeid oli ära kaardistatud ravimite hulgas 91, mida seitsme aasta jooksul osteti välja 3 703 765 korda. 54 ravimit kaardistatud andmestikus ei olnud mõeldud pidevaks kasutamiseks ning seetõttu ei ole antud ravimite puhul ravijärgimuse mõõtmine oluline (1 870 007 väljaostetud ravimit). Ühtlasi oli kaardistatud ravimite hulgas ravimeid, mille tarvitamise pidevus sõltus ravi eesmärgist. Krooniliste ravimite andmestikku kaasati ravimid, mis on resoluutselt pidevaks kasutamiseks mõeldud või mida tarvitatakse üldiselt pidevalt väheste eranditega (nt rosuvastatiin, atorvastatiin, simvastatiin - kõrge kolesterooli vastased ravimid).

Kasutades ravimit ATC koodi on võimalik klassifitseerida ravimid viie erineva taseme vahel. Kasutades ATC koodide esimest klassifitseerimise taset (ravimi poolt mõjutatud organsüsteemid ehk anatoomiline ravimgrupp) on võimalik krooniliste ravimite andmestiku jaotada üheksaks erinevaks ravimrühmaks (WHO, 2023). Töös kasutatud ravimrühmade nimetused on saadud ravimiregistri kodulehelt (Ravimiregister, 2023), kus on presenteeritud rahvusvaheliselt aktsepteeritud ATC puu (vt lisa 4). Tabelis 1 on välja toodud ATC I tasandi ravimrühmade kirjeldused ning vastavate ravimite väljaostude summa aastatel 2012-2019.

Tabel 1. Krooniliste ravimite väljaostmised aastatel 2012-2019

| ATC I | Kirjeldus | Väljaostu kirjeid |
|----------|---|-------------------|
| C | Kardioloogilised/südame- veresoonekonna ravimid | 2 264 317 |
| N | Närvisüsteem mõjutavad ravimid | 332 153 |
| A | Seedetrakti/ainevahetust mõjutavad ravimid | 319 292 |
| G | Urogenitaalsüsteemi ravimid ja suguhormoonid | 210 025 |
| B | Vereloomet mõjutavad ravimid | 174 813 |
| H | Süsteemsed hormoonpreparaadid | 152 266 |
| S | Meeleelundeid mõjutavad preparaadid | 112 113 |
| M | Skeleti ja lihassüsteemi mõjutavad ravimid | 77 039 |
| R | Hingamissüsteemi mõjutavad ravimid | 61 747 |

On näha, et seitsme aasta jooksul osteti kõige rohkem välja südame- ja veresoonekonna mõjutavaid ravimeid. See vastab kroonilisi haiguseid käsitlevate uurimuste tulemustele, mis näitavad kardioloogiliste haiguste suurt osakaalu ja selle tõsidust suremuses (Roth *et al.*, 2018). Ravimite väljaostmiste osakaalud vastavad enamlevinud krooniliste haiguste esinemistele. 2021. aasta uurimuses (Jürisson *et al.*, 2021), kus analüüsiti krooniliste haiguste ja hulgihaigestumiste esinemisi Eestis aastatel 2015 ja 2016, on näha, et kardioloogilised haigused (kõrgvererõhutõbi, südamepuudulikkus, arütmia) on vanemate inimeste seas kõige levinumad. Nooremate inimeste seas on levinud ka närvisüsteemi mõjutavad kroonilised seisundid (ärevus, stress, unehäired), mille levikut on näha ka ravimite väljaostmistes. Düspepsia ehk katustermin kõhuvaevustele oli uurimuse tulemustes prevalentne kõikides vanuserühmades.

Krooniliste ravimite kaardistamine on aluseks töö raames loodavale pakstile. Andmestik kaardistatud ravimitega peab olema lisatud paketti, mis aitab kasutajal filtreerida OMOP andmebaasist krooniliste haiguste vastu mõeldud ravimite väljaostu kirjed ning arvutada vastavate kirjete põhjal inimeste ravijärgimus. Üleüldiselt on Eesti tervishoiusüsteemis kujunenud standarditeks ATC koodide kasutamine ravimite kirjeldamiseks. OMOP andmemudeli standardne ravimite klassifitseerimine on seevastu RxNorm süsteem (OHDSI, 2019).

RxNorm on normaliseeritud ravimite nimetussüsteem, mis aitab optimeeritud infosüsteemidel edastada informatsiooni ravimitest (NLM, 2023). ATC koodide viies ehk kõige detailsem tasand kajastab informatsiooni ravimi keemilisest komponendist/toimeainest (nt A10BA02 - metformiin, suukaudne), kuid RxNorm koodide skoop on üksikasjalikum, andes informatsiooni toimeaine(te)st (6809 - metformiin), täpsest keemilise aine nimetusest (235743 - metformiin hüdrokloriid), toimeainest ja selle kogusest ravimis (OMOP2399621 - metformiin 100mg), toimeainest, kogusest ja ravimvormist (OMOP2033200 - metformiin 100mg suukaudne tablett) ja konkreetsest turustatud ravimipakendist (OMOP2353919 - 100mg metformiini suukaudne tablett pakendi nimega Metformin Hexal). Kuigi RxNorm sõnastikus on ravimi definitsioonid detailsemad kui ATC korral, siis paraku puudub süsteemil sarnane klassifikatsioonide hierarhia nagu on seda tähtede ja numbrite kombinatsioonidega ATC süsteemis.

Kaardistatud ATC koodide alusel ei ole võimalik standardite erinevuse tõttu filtreerida OMOP mudelist krooniliste ravimitega seotud väljaostu kirjeid. Seetõttu oli vajalik luua ATC ning RxNorm koodide vaheline seos. Selle jaoks tuvastati esialgu krooniliseks kasutuseks mõeldud ATC koodide hulgast RxNorm toimeained (RxNorm Ingredient tase). 91-st kroonilisest ATC koodist neljal puudus rahvusvahelisest sõnastikust korrektne identifitseeriv kood (ATC koodil peab olema eraldiseisev unikaalne ID väärtus) ning edasisteks tegevusteks säilis 87 ATC koodi. Vastavatele ATC identifikaatoritele leiti ravimis olevad toimeained. 74 kroonilise haiguse jaoks kasutatavat ravimit olid ühekomponendilised (ravimil oli üks põhiline toimeaine) ning 13 olid mitmekomponendilised (ravimil on rohkem kui üks põhiline toimeaine). 13-st ravimist oli ainult üks ravim rohkem kui kahe toimeainega (C09BX01 - amlodipiin, perindopriil ja indapamiidi süsteemselt toimiv ravim). Reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi mõjutavatel ravimitel (ATC II tase C09) esines antud metoodikaga probleeme, sest kahel erineval ATC koodil võis antud juhul olla sama põhiline toimeaine, kuid ühel on sekundaarse toimeainena lisatud ka diureetikume tursete vältimiseks (C09AA04 - perindopriil; C09BA04 - perindopriil ja diureetikumid). Töösse ei kaasatud sekundaarseid toimeaineid ning diureetikumidega ravimid jäeti kõrvale (kui ravimi põhiline toimeaine on krooniline, arvestati ravim ka krooniliseks, olenemata, kas sisaldas sekundaarseid toimeaineid). Töö raames kombineeriti diureetikumidega kroonilised ravimid ilma diureetikumideta ravimitega, kui ravim juba põhitoimeaine poolest kuulus krooniliste haiguste vastu kasutatavate ravimite hulka. Edasisteks tegevusteks jäi kasutada 81 kroonilise

ravimi primaarset toimeainet RxNorm formaadis (edaspidi kroonilised toimeained). Kombineeritud andmestik 81-st kroonilisest ATC koodist ning vastavatest RxNorm kroonilistest toimeainetest on paketi kaasatud, et võimaldada pärida OMOP andmebaasist krooniliste haiguste vastu kasutatavate ravimitega seotud väljaostu kirjed (vt lisa 5).

2.1.2 Krooniliste haiguste vastu kasutatavate ravimite väljaostu kirjete päring

Paketi kasutamise eelselt on vaja kasutajal luua ühendus OMOP andmebaasiga. Selle jaoks kasutada R statistikatarckvara kolmanda osapoole teeki nimega *DatabaseConnector*. Kui ühendus loodud saab kasutaja rakendada loodud paketti esimest funktsiooni *chronic_drug_exposure*, mille eesmärk on genereerida andmestik tabelist *drug_exposure*, kus inimene on vaikumisi välja ostnud kroonilist haiguse vastu tarvitava ravimi. Krooniliste ravimitega toimunud väljaostu kirjete ekstraheerimiseks konverteeritakse esialgu välja ostetud ravim selles oleva primaarse(te) toimeaine(te) kujule ning kasutatakse paketi kaasatud andmestikku (kroonilised toimeained) kirjete filtreerimiseks. Individuaalne kirje (ravimi väljaost) tähistab ravijärgimuse jaoks ühte ravisündmust, mida kasutatakse järgnevalt ravijärgimuse arvutamiseks. Andmestiku kohustuslikud atribuudid ravijärgimuse leidmiseks on inimese unikaalne identifikaator, ravimi toimeaine(d), väljaostu kuupäev ja ravimi kestus päevades. Funktsioonile on kohustuslik ette anda parameeter andmebaasi ühendusest (sageli muutujana “conn”) ja sõnena OMOP andmebaasi skeema, kus vajaminev *drug_exposure* tabel asub. Kui ravijärgimust tahetakse parasjagu uurida mõnes kindlas kohordis, siis on eelnevalt vaja kohort defineerida ATLAS liideses (vt joonis 3) ning kasutada funktsiooni valikulisi parameetreid *cohort_schema*, mis viitab konkreetsele skeema nimele, kus vajaminev defineeritud kohort asub ning *Cohort_id*, mis viitab defineeritud kohordi unikaalsele identifikaatorile.

2.1.3 Ravijärgimuse arvutamine kasutades *drug_exposure* väljaostu kirjeid

Funktsioon *adherence_function* on paketi olulisim funktsioon, millega toimub ravijärgimuse leidmine. Eesmärk arvutada inimeste ja nende välja ostetud ravimite ravijärgimus aastate lõikes kasutades eelnevalt leitud kirjeid ravimite välja ostmisest (tabel, mis on genereeritud funktsiooni *chronic_drug_exposure* abil). Arvutamiseks kasutab funktsioon kolmanda osapoole teeki “AdhereR” ning selle liugaknaga genereerimise võimalust. Ravijärgimus leitakse eraldi iga inimese, tema poolt tarvitatud ravimi ning tarvitatud aasta kohta. Järgimuse hindamisel esineb olukordi, kus ravimit tarvitav inimene on lõpetanud ravimi tarvitamise vähemalt üheks aastaks ning on mingil ajahetkel raviga jätkanud. Selline olukord esineb tihti

näiteks rasedusvastaste ravimite korral (inimene on tahtnud rasestuda ja on ravimi manustamise lõpetanud ning jätkanud mõne aasta järel). Välja arvutatud ravijärgimuse tabel on puhastatud tühjadest aastatest, kus ravimi tarvitamist inimesel ei toimunud ning tarvitamise jätkamisel arvestatakse perioodi uuesti esimese aastana.

Funktsiooni kasutamiseks peab kasutaja määrama kohustuslikuks parameetriks andmestiku väljaostu kirjetega, mis saadi funktsiooniga *chronic_drug_exposure*. Lisaks saab kasutaja määrata valikulisteks parameetriteks inimese unikaalse identifikaatori (kui on soov vaadelda ühe konkreetse inimese ravijärgimust), konkreetse CMA (kui uurimuse jaoks on oluline spetsiifiline arvutuskäik) ning nimekirja spetsiifilistest RxNorm toimeainetest (kui uurida soovitakse konkreetsete ravimite järgimust). Vaikimisi arvutab funktsioon ravijärgimuse kõikidele inimeste ja nende tarvitatud ravimitele kasutades kõiki arvutuskäike (CMA1-CMA8). Funktsioon loob loendi valitud CMA tabelitest, millest on võimalik näha järgimust.

2.1.4 Lisainformatsiooni lisamine arvutatud ravijärgimuse tabelile

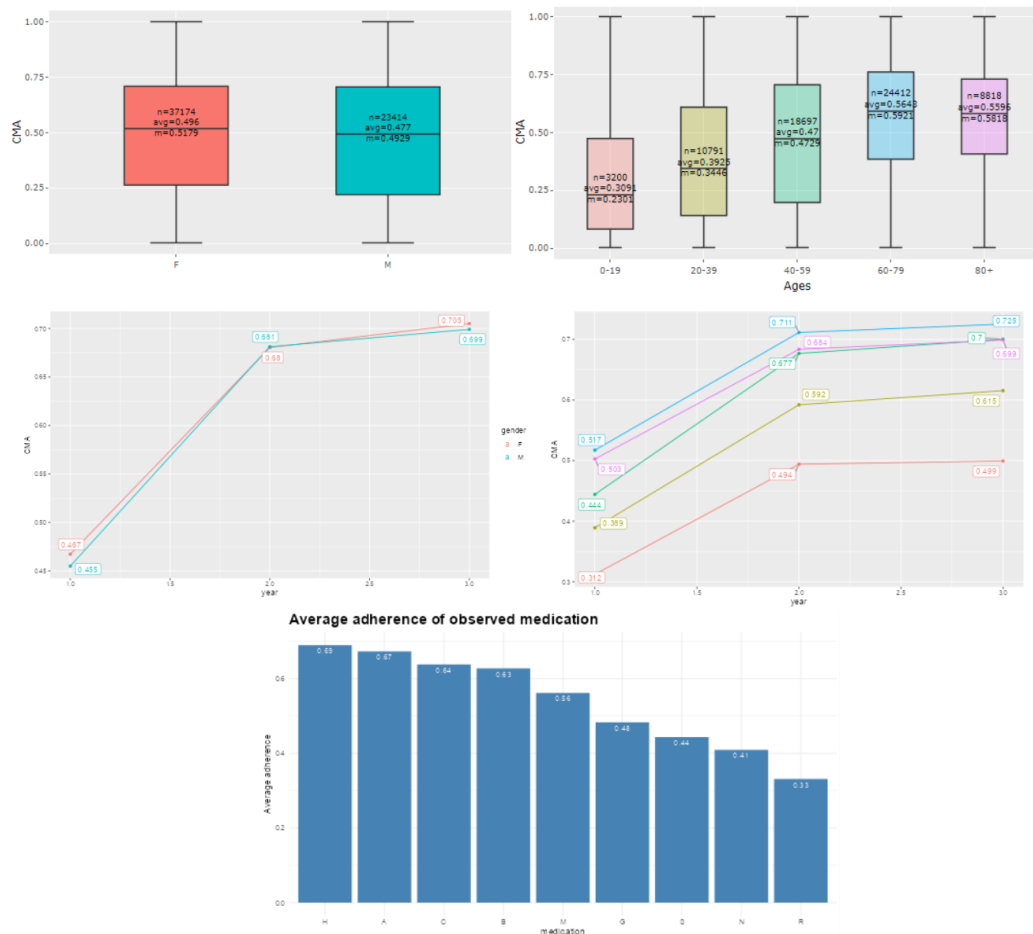
Ravijärgimuse analüüsi lihtsustamiseks ning järgmises etapis interaktiivse töölaua koostamiseks oleks vajalik lisada leitud järgimuse andmestikule juurde informatsioon inimeste ja tarvitatud ravimite kohta. Funktsioon *add_info_to_adherence* laseb kasutajal mugavalt juurde liita leitud tabelile ravimit välja ostnud inimese soo, vanuse ning vanuserühma. Lisaks määratakse andmestikus krooniliste haiguste vastu kasutatavate ravimite toimeainetele juurde ATC koodid, mis oma viietasandilise hierarhiaga muudavad mugavaks spetsiifiliste ravimite järgimuse analüüsi. Funktsiooni kohustuslikud parameetrid on ravijärgimuse andmestik, mis on leitud funktsiooniga *adherence_function*, muutuja OMOP andmebaasi ühendusest (sageli “conn” nimega) ning andmebaasi skeema, kus asub inimeste andmetega vajaminev tabel *person*. Informatsioon ATC koodidest ning vastavatest RxNorm toimeaine koodidest on kaasatud paketi abifailina.

2.1.5 Ravijärgimust illustreeriv interaktiivne töölaud

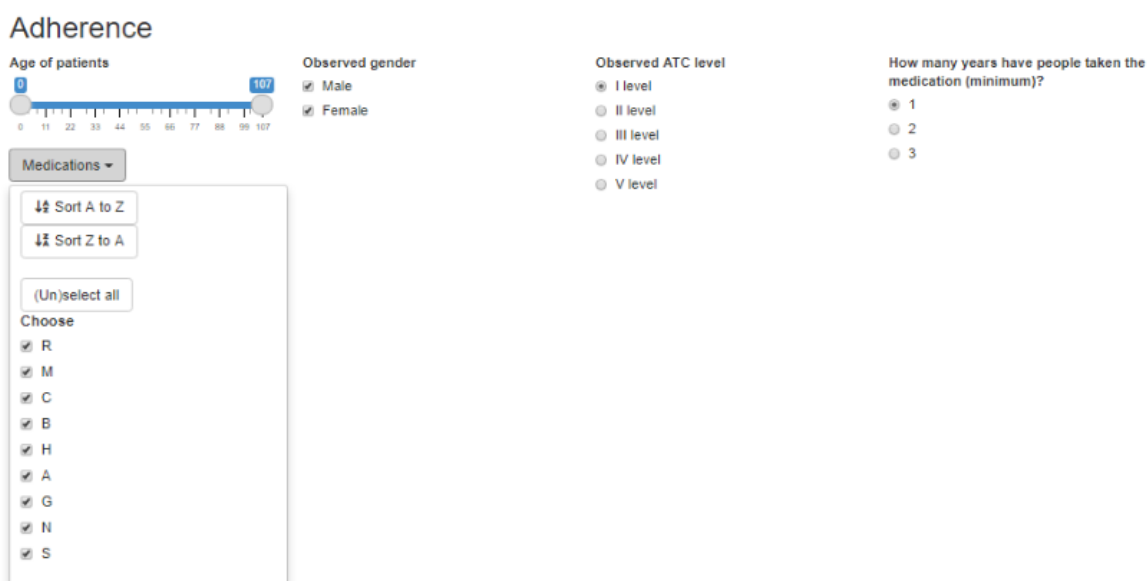
Paketi viimase funktsiooni *adherence_dashboard* eesmärk on visualiseerida inimeste ravijärgimust ja selle muutust aastate kaupa mugavalt ja arusaadavalt. Töölaud on loodud kasutades R-tarkvara paketti “Shiny”. Töölaud genereerib viis erinevat graafikut, mis presenteerivad ravijärgimuse erinevust soo, vanuserühmade ning tarvitatud ravimite alusel ning ühtlasi ravijärgimuse muutust ajas soo ja vanuserühmade vahel (vt joonis 4.)

Funktsioonile peab kasutaja ette andma kohustusliku parameetrina arvutatud ravijärgimuse andmestiku (leitud funktsiooniga *adherence_function*), kuhu on lisatud lisainformatsioon inimese soo, vanuse ja tarvitatud ravimi kohta (kasutades funktsiooni *add_info_to_adherence*). Töölaua interaktiivsus peitub võimaluses filtrteerida vaatluse alla kuuluvaid atribuute (vt joonis 5):

- Inimeste vanus - töölaual saab muuta vaadeldavate inimeste vanust. See osutub kasulikuks, kui püstitatud uurimisküsimus on konkreetse vanusegrupi jaoks (täiskasvanud, alaealised/noorukid, vanurid ja nende ravijärgimus).
- Inimeste sugu - töölaual saab muuta vaadeldavate inimeste sugu. See osutub kasulikuks, kui püstitatud uurimisküsimus on konkreetse soo jaoks (meeste või naiste ravijärgimuse uurimine)
- Ravimgruppide filtreerimine - ravimite filtreerimine on oluline osa uurimustes, kus püstitatud uurimisküsimus käsitleb konkreetset ravimrühma (nt kardioloogiliste vaevuste jaoks kasutatavad ravimid ja nende järgimus) või mõne ravimrühma järgimuse võrdlus mõne teisega. Lisaks ravimrühmade filtreerimisele on võimalik töölaual muuta ravimrühmade detailsust. Vaikimisi on seatud ravimrühmad ATC I tasemel (mõjutatud organsüsteemid), mida saab muuta viie taseme seas. Loodud valikuid võib minna vaja, kui püstitatud uurimisküsimus käsitleb mõnd konkreetsemat ravimrühma (nt C07 ehk beeta blokaatorite ravijärgimus ja selle muutus ajas).
- Ravimite kasutamise aeg - olukordades, kus uurimisküsimus käsitleb konkreetsemat ajavahemikku, mil inimesed ravimit tarvitanud on, ei pruugi olla oluline kaasata valimisse inimesi, kes ravimit on tarvitanud vähem/rohkem kui määratud ajavahemik (nt kaheksa aastat ravimit tarvitanud inimeste ravijärgimus ja selle muutus ajas - inimesed, kes tarvitasid ravimit kõigest viis aastat ei vasta uurimisküsimusele). Seetõttu on lisatud võimalus filtreerida välja inimesed ravimi tarvitamise ajaperioodi hulgast.



Joonis 4. Kuvatõmmis interaktiivse töölauda joonistest.



Joonis 5. Kuvatõmmis interaktiivse töölauda filtreerimise võimalustest.

3. Kasutatud andmed ja metoodika

Käesolev peatükk on loodud nii paketi kasutamise ja selle tulemuste näitlikustamiseks kui ka ravijärgimuse kaardistamiseks Eesti populatsioonis. Töö uurimuslikus osas on rakendatud *AdherenceFromOMOP* paketi funktsionaalsust ning analüüsitud ravijärgimust nii defineeritud kohordis (depressiooni diagnoosiga inimesed) kui ka üldiselt krooniliste ravimite tarvitajate hulgas.

3.1 Uurimisküsimused

Töö uurimusliku poole kirjeldamiseks on püstitatud järgnevad uurimisküsimused:

- Kuidas mõjutab sugu ravijärgimust?
- Kuidas mõjutab inimese vanus ravijärgimust?
- Kuidas mõjutab tarvitavat ravimrühm ravijärgimust?
- Kuidas muutub inimese ravijärgimus aja jooksul?
- Kuidas mõjutab depressiooni diagnoos ravijärgimust?

Analüüsi jaoks on vaadeldud kirjeldatud muutujaid (sugu, vanuserühm, ravimrühm) eraldi kuid üksikutel juhtudel ka mõnd kombinatsiooni mitmest erinevast muutujast (sugu + ravimrühm). Uurimuses mõõdetakse ravijärgimust rakendamise faasis tehes eelduse, et toimub reaalne välja ostetud ravimi manustamine ning inimeste ordineeritud raviskeem on vastavuses väljaostu mustriga.

3.2 Kasutatud andmed

Uuringus kasutatud andmed pärinevad RITA-MAITT projekti raames koostatud andmestikust, mille üks alameesmärkidest oli standardiseerida Eesti terviseandmed erinevatest andmekogudest ja infosüsteemidest OMOP kujule. Andmestik koosneb erinevatest algallikatest pärinenud raviarvetest, retseptidest ja epikriisidest, mis vahemikus 2012-2019 10% Eesti elanike kohta juhuvalimi alusel registreeriti. Esialgsed algallikad olid retseptikeskus, Eesti Haigekassa andmekogu ja Tervise Infosüsteem (Solvak *et al.*, 2022). Andmestik sisaldab kokku andmeid 150 000 erineva patsiendi kohta, kellel vaadeldud ajavahemikus registreeriti enam kui 20 miljonit tervisedokumenti. Inimeste ravijärgimuse leidmiseks kasutatakse käesolevas töös standardiseeritud retseptikeskuse väljaostu kirjeid.

Andmed väljaostmistest, ravimitest ja inimestest olid viidud PostgreSQL andmebaasi OMOP v5.3 standardite kohaselt (Oja *et al.*, 2023) ning ravijärgimuse arvutamiseks kasutati

andmebaasi kasutajaliidest DataGrip 2022.1.4 (SQL päringute tegemiseks), ATLAS kasutajaliidest (kohortide defineerimiseks) ja statistikatarkvara R v4.2.2 koos integreeritud arenduskeskkonnaga RStudio 2023.03 loodud paketi kasutamiseks.

Kuigi RITA-MAITT projekti raames standardiseeriti terviseandmeid, mis registreeriti aastatel 2012-2019 peab ravijärgimuse leidmisel arvestama asjaoluga, et ravi kestuse atribuut oli 2016. aastani valdavalt (ligikaudu 75%) vaikeväärtusega 30. See tähendab, et ravimist jätkub inimesele kolmekümneks päevaks, kuid ei arvestatud reaalselt ordineeritud raviskeemi ega pakendis olevat ravimi kogust. Ravi kestus on oluline väärtus järgimuse leidmisel, sest vaadatakse, millal algas ravisündmus ja kui pikaks ajaks ravimit selle väärtuse järgi kestab. Alates 2016 aasta jaanuarist on Retseptikeskusel nõue digitaalse retsepti koostamisel märkida annustamise väljal ravikuuri pikkus päevades, mis on aluseks ravi kestuse määramisel ning alates 01.10.2016 kasutab juba suurem osa (89.3%) väljaostu kirjeid ravi kestuse leidmiseks reaalselt ravimite hulka pakendis ja individuaalset raviskeemi (Tervisekassa, 2018). Andmete puudulikkuse tõttu ei saa arvestada ravijärgimust 2016 aasta eelselt korrektselt, mistõttu töö uurimuslikus pooles on välistatud väljaostu kirjed enne 2016 aasta oktoobrit.

Analüüsi teostamise jaoks koostati kasutajaliides ATLAS-e abiga esialgu kohort inimestest, kes eksisteerisid tabelis *drug_exposure* alates 2016 aasta oktoobrist (inimesed, kes oli 2016-2019 aastatel vähemalt ühe ravimi välja ostnud). Seejärel kasutati loodud paketi esimest funktsiooni, et filtreerida andmebaasist kroonilisi ravimeid tarvitanud inimeste kirjed. Arvutatud ravijärgimuse tabel koosnes 60 588-st erinevast inimesest, kellest 61.4% olid naissoost ning 38.6% meessoost.

3.3 Depressiooni diagnoosiga kohordi defineerimine

Lisaks kogu populatsiooni ravijärgimuse analüüsimisele on käesoleva töö üks eesmärk uurida ravijärgimust depressiooni diagnoosiga inimeste hulgas ning võrrelda seda mitte depressiooni diagnoosi omavate inimeste järgimusega. See funktsioneerib töös kui näide paketi võimalusest presenteerida detailsemalt konkreetse kohordi ravijärgimust. Kohordi defineerimiseks kasutati OHDSI kommuuni poolt loodud ATLAS kasutajaliidest. Esmaselt loodi standardne kontseptsiooni kirjeldus vajaminevast filtrist, mis antud küsimuse korral on SNOMED formaadis mõõdukas depressiooni diagnoos koos selle alla kuuluvate järglasterminega. Järgnevalt kasutati loodud kontseptsiooni, et defineerida kohort

inimestest, kes rahuldavad kirjeldatud kriteeriumeid (on 2012-2019 vahemikus omanud depressiooni diagnoosi). Arvestades ravikestuse vigaseid väärtuseid 2016. aasta eelselt, lisati kohorti lisakriteerium, mille korral ravimi väljaostu kirje peab olema registreeritud hiljem kui 01.10.2016. Kui vajaminev kohort on defineeritud, võimaldab kasutajaliides ATLAS genereerida andmestiku vastavast valimist koos unikaalse kohordi identifikaatoriga. Identifikaatori sisestamisel paketi esimesse funktsiooni (päring väljaostu kirjete saamiseks), saab kasutaja krooniliste ravimitega seotud väljaostu kirjed defineeritud kohordis. Kohordis oli kokku 5378 inimest, kellest 71.3% olid naissoost ning 28.7% meessoost. Analüüsi jaoks oli vajalik võrrelda depressiooni diagnoosiga inimeste ravijärgimust nende inimeste järgimusega, kellel diagnoosi ei olnud. Selle jaoks eemaldati inimeste unikaalset identifikaatorit kasutades depressiooni diagnoosiga inimesed kogu valimist.

3.4 Analüüsi metoodika

Uurimisküsimustele vastamiseks on vajalik mõõta tunnuste mõju ravijärgimusele ning selle statistilist olulisust. Statistilise olulisuse leidmine nõuab esialgu nullhüpoteesi, mida statistilise testiga ümber lükata. Statistilist testi ei kasutatud käesolevas uurimuses ravijärgimuse muutuste mõõtmisel, sest kolmeaastane periood (2016-2019) on paraku liialt lühike, et kajastada adekvaatset informatsiooni ravijärgimuse muutuste kohta.

Uurimisküsimustest lähtuvalt on nullhüpoteesid järgnevad:

- Sugude vahelised ravijärgimuse erinevused ei ole statistiliselt olulised ning ravijärgimuse ei sõltu ravimit tarvitava inimese soost
- Vanusegruppide vahelised ravijärgimuse erinevused ei ole statistiliselt olulised ning ravijärgimuse ei sõltu tarvitava inimese vanusest
- Ravimite järgimuse erinevused ei ole statistiliselt olulised ning ravijärgimuse ei sõltu tarvitatavast ravimist
- Depressiooni diagnoos ei mängi statistiliselt olulist rolli ravijärgimuses

“Statistiline olulisus kajastab tõenäosust, et nullhüpotees vastab tõe arvestades eelnevalt püstitatud reaalse vastuse määramatust.” (Tenny & Abdelgawad, 2022). Reaalse vastuse määramatus ehk olulisuse tase (alfa) on käesoleva töö raames seatud 0.05ni. Kui statistilise testi p-väärtus on madalam kui määratud olulisuse tase, on nullhüpotees ümber lükatud. Meeste-naiste ravijärgimuse erinevuse võrdlemiseks kasutati Welch'i T-testi, mis sobib kahe erineva dispersiooniga valimi omavaheliseks võrdlemiseks (Lu & Yuan, 2010). Welch'i T-testi valem

$$t = \frac{\overline{M1} - \overline{M2}}{\sqrt{\frac{S1^2}{n1} + \frac{S2^2}{n2}}},$$

kus \overline{M} on valimi aritmeetiline keskmine, S^2 on valimi standardhälve ning n on valimi hulk. Valemi järgi saab tulemuseks test-statistiku t , mille alusel on võimalik arvutada vastava statistiku p -väärtus. (Lu & Yuan, 2010).

Welch'i T-test sobib kahe valimi keskmiste võrdlemiseks, kuid mittebinaarsete kategooriliste tunnuste omavaheliseks võrdlemiseks (erinevate vanusegruppide ravijärgimus või erinevate ravimite järgimus) kasutatakse käesolevas töös lineaarset segamudelit ning mudeli abil leitud p -väärtust, et näha tunnuse olulisust järgimuse määramisel. Kalifornia Ülikooli Teadusarvutuste Keskus (UCLA, 2021) kirjeldab lineaarset segamudelit kui andmeanalüüsi meetodit, mis kasutab tulemuse kalkuleerimiseks fikseeritud tunnuste ning juhuslike tunnuste mõju. Fikseeritud tunnused on kujutatud kui atribuudid, mis on otsitud tulemusega korrelatsioonis ning juhuslikud tunnused on kujutatud kui tulemusest sõltumatud atribuudid, mis samas võivad juhuslikult avaldada mõju otsitud tulemusele. Uurimisküsimuse all olevad tunnused on üldiselt määratud fikseeritud tunnusteks, mis alternatiivse hüpoteesi järgi omavad tulemusele selget efekti ning tunnused, mis samuti avaldavad mõju tulemusele, kuid efekti suund on juhuslik, määratakse juhusliku mõjuga tunnuseks. Lineaarse segamudeli valem on

$$Y_i = X_i\beta + Z_iB_i + \varepsilon_i,$$

kus Y_i on otsitav tulemus (pidev tunnus), X_i on fikseeritud mõjuga tunnuste maatriks, β on fikseeritud tunnuste reaalne mõju otsitavale tulemusele (fikseeritud tunnuste koefitsient), Z_i on juhusliku mõjuga tunnuste maatriks, B_i on juhuslike tunnuste reaalne mõju otsitavale tulemusele (juhuslike tunnuste koefitsient) ning ε_i on residuaalelementidega vektor tulemuse korrigeerimiseks (Fox, 2002). Püstitatud nullhüpoteesidest lähtuvalt on otsitavaks tulemuseks ravijärgimus (atribuut CMA), fikseeritud mõjuga tunnuseks vastavalt, kas vanusegrupp või ravimrühm ning juhusliku mõjuga tunnuseks inimese identifikaator, mille mõju järgimusele ei ole teada. Statistiliste testide koostamiseks ning mudelite loomiseks kasutati käesolevas töös statistikatarkvara R ning selle teeki T-test ja LME4.

4. Tulemused

Kuigi ravijärgimuse arvutamiseks kasutati kontrolliks kõiki erinevaid CMA arvutuskäike (CMA1-CMA8), siis analüüsiks on kasutatud CMA 6 järgimuse mõõdikut, sest mõõdik arvestab uue ravisündmuse alguseks aega, mil eelmine ravimvaru on lõppenud ja kaasab arvutuskäiku ka viimase ravisündmuse (vt lisa 2). Rakendades loodud tarkvara paketti ning CMA 6 arvutuskäiku, leiti, et keskmine ravijärgimuse määr populatsioonis oli aastatel 2016-2019 59.2%, mis on üle WHO poolt defineeritud globaalse keskmise (WHO, 2003). Kui grupeerida arvutus inimese põhiseks ning iga inimese arvutatud keskmine ravijärgimus ühtlasi keskmistada, on leitud ravijärgimus 48.9%, mis on marginaalselt alla WHO kajastatud tulemustega. Paraku puudub WHO raportis spetsiifiline metoodika, kuidas antud määr arvutati, mistõttu täpset tulemuste võrdlust ei ole võimalik teha. Üldiselt võib aga järeldada, et Eesti populatsiooni keskmine ravijärgimus jääb väikese variatsiooniga 50% lähedale. Järgnevates alapeatükkides toimub analüüs detailsemalt, vaadeldes ravijärgimust soo, vanuserühmade, tarvitatud ravimrühmade alusel.

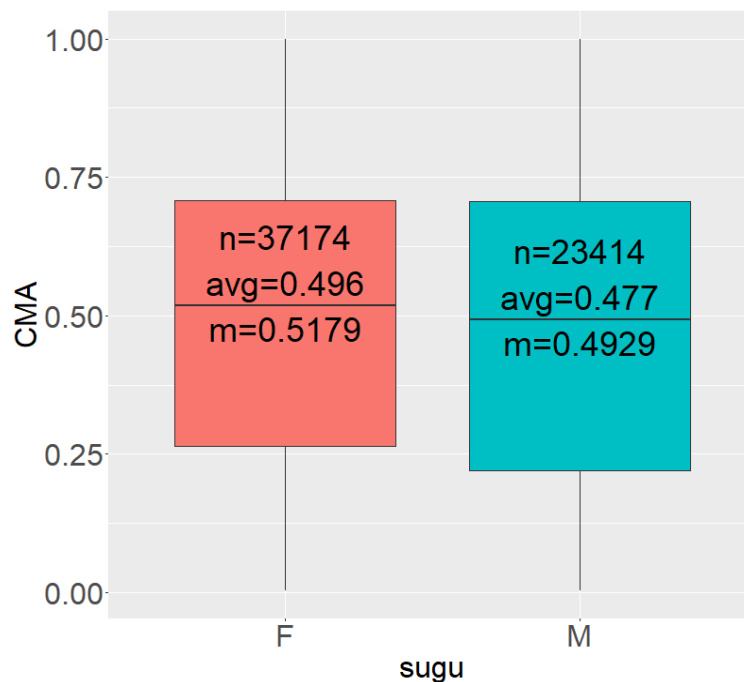
4.1 Meeste ja naiste keskmine ravijärgimuse erinevus kogu vaatlusperioodi jooksul

Koostati meeste ja naiste tabelid, kus leiti keskmine ravijärgimus grupeeritud inimese ja soo alusel. Meeste (M) keskmine ravijärgimus oli 0.4769 ning naistel (F) 0.4959. See on vastavuses seni tehtud järgimust käsitlevate uurimustega, kus on leitud, et keskmine järgimus pikaajalistel ravimteraapiatel on arenenud maades 50% (WHO, 2003; Brown & Bussell, 2011). On leitud, et ravijärgimus peaks olema vähemalt 80%, et tagada ravi efektiivsus (Kim *et al.*, 2018). Ravi efektiivsuse piiratluse alusel tarvitasid kõigest 14.77% mehi ja 14.18% naisi ravimeid piisava järjepidevusega Eestis aastatel 2016-2019, mis viitab probleemi tõsidusele.

Uurimisküsimus: Kuidas mõjutab sugu ravijärgimust?

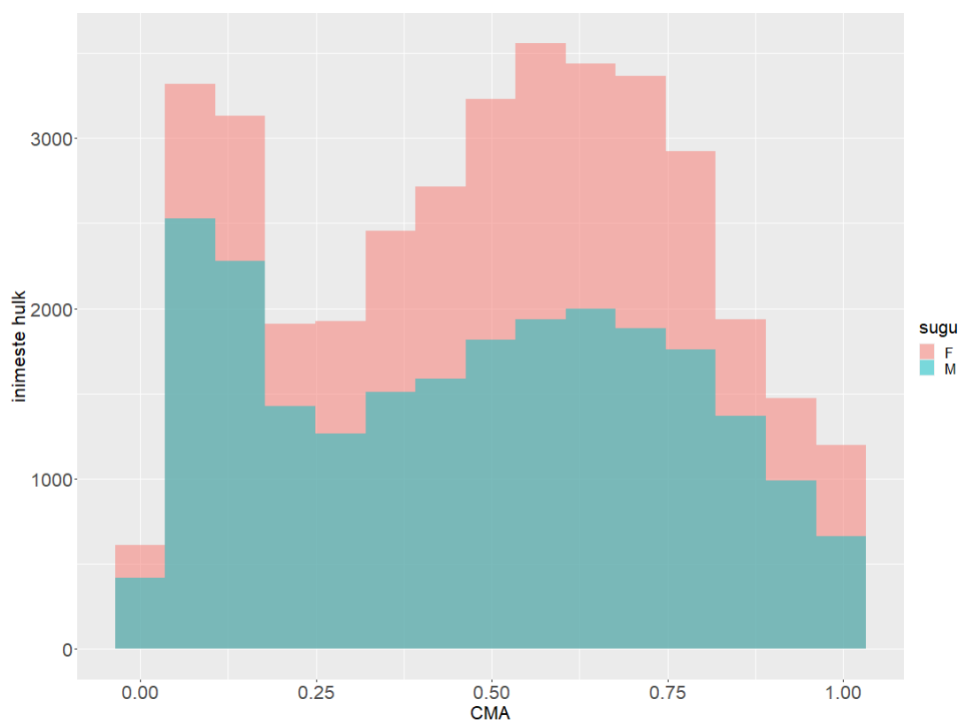
Statistilise erinevuse leidmiseks meeste ja naiste vahel kasutati Welch T-testi. T-testi tulemusel leiti, et meeste ja naiste järgimuse erinevus on väike, kuid sellegipoolest on statistiliselt oluline. Meessoost inimeste keskmine ravijärgimus on madalam kui naissoost inimestel ($t = -8.2964$, p -väärtus $= < 2.2e-16$). Järgimuse erinevuse marginaalsus on kajastatud ka karpdiagrammi joonisega (vt joonis 6). Ravimi tarvitajatest 37 174 olid naissoost ning 23 414 meessoost. Kuigi pealtnäha võiks järeldada arvudest, et naiste seas esineb rohkem

kroonilisi haiguseid, mis nõuavad pidevat ravi, siis arvestades naiste kõrgemat keskmist ravijärgimust, oleks adekvaatsem järeldus, et naised käituvad terviseteadlikumalt ning vähene ravimite tarvitajate hulk meeste seas võib olla seotud aladiagnoosimisega. Kuigi sarnase järelduse kinnitamine nõuab edasist uurimist, siis on leitud, et krooniliste haiguste leevenemine ning tervisliku seisundi säilitamine on naiste seas parem (Ansah & Chiu, 2022).



Joonis 6. Sugudevaheline ravijärgimuse erinevus.

Keskmise ravijärgimuse jaotusest on näha mõlema soo puhul bimodaalset jaotust (vt joonis 7). Kuigi mõlema soo järgimuse aritmeetiline keskmine on veidi alla 50%-i, siis järgimuse kaks põhilist moodi on ligikaudu 60% ja 10%. Madala järgimusega inimeste hulga (I mood ~ 0.1) ja kõrgema järgimustega inimeste hulga (II mood ~ 0.6) tõttu on ka järgimuse üleüldine keskmine kahe moodi vahel. Madala järgimusega inimeste mood võib olla tingitud tarvitatavatest ravimitest, mis võivad olla määratud vajaduspõhiseks kasutamiseks (kasutada nt astmahoogude, hüperglükeemia või allergilise reaktsiooni korral). Populatsiooni järgimuse parandamiseks peaks edaspidi fookuses hoidma madala ravijärgimusega (0.1-0.2) inimesi, kes kasutavad pidevaks tarbimiseks ettenähtud ravimeid.



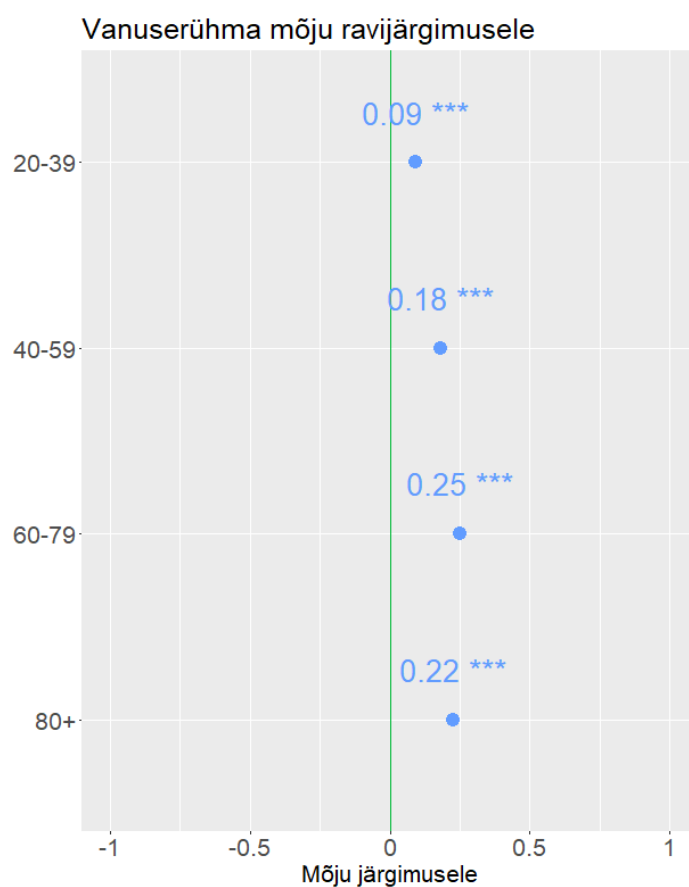
Joonis 7. Keskmise ravijärgimuse jaotus sugude vahel.

4.2 Vanusegruppide keskmine ravijärgimuse erinevus kogu vaatlusperioodi jooksul

Vanusegrupid on andmestikus defineeritud kahekümne aastaste vahemikega ning määratud inimese vanuse järgi ravisündmuse alguses. Inimese vanuse määramiseks puudus informatsioon sünnikuu ja -päeva kohta, kuid järgimuse vaatlusperioodi alguse aastast oli võimalik lahutada maha inimese sünniaasta, mis tagas inimese vanuse ravisündmuse alguses. Inimeste vanus kasvas iga vaatlusaastaga, mistõttu 5330 inimest tõusid kogu vaatlusperioodi jooksul vanusegrupi võrra. Andmestik koosnes kokku viiest erineva suurusega vanusegrupist: noored (0-19; 4.86%), noored täiskasvanud (20-39; 16.37%), keskealised (40-59; 28.36%), vanemas eas täiskasvanud (60-79; 37.04%) ning seeniorid (80+; 13.37%). Tehes eelduse, et ravimite tarvitamine on seoses krooniliste haiguste levikuga spetsiifilises vanusegrupis, vastavad need tulemused 2021. aasta uurimusele krooniliste haiguste levimuse kohta Eesti populatsioonis (Jürisson *et al.*, 2021), kus leiti, et krooniliste haiguste levimusmäär tõuseb eksponentsiaalselt vanusega. Uurimuse kohaselt on kroonilise haiguse levimusmäär noorte seas 18%, keskealiste seas 65.6% ning seeniorite seas 90.4%. Seeniorite osa kogu populatsioonis on sellegi poolest madal (2.7%), mis võib olla põhjus, miks vanemas eas täiskasvanud moodustasid suurima osa valimist, mitte seeniorid.

Uurimisküsimus: Kuidas mõjutab vanus ravijärgimust?

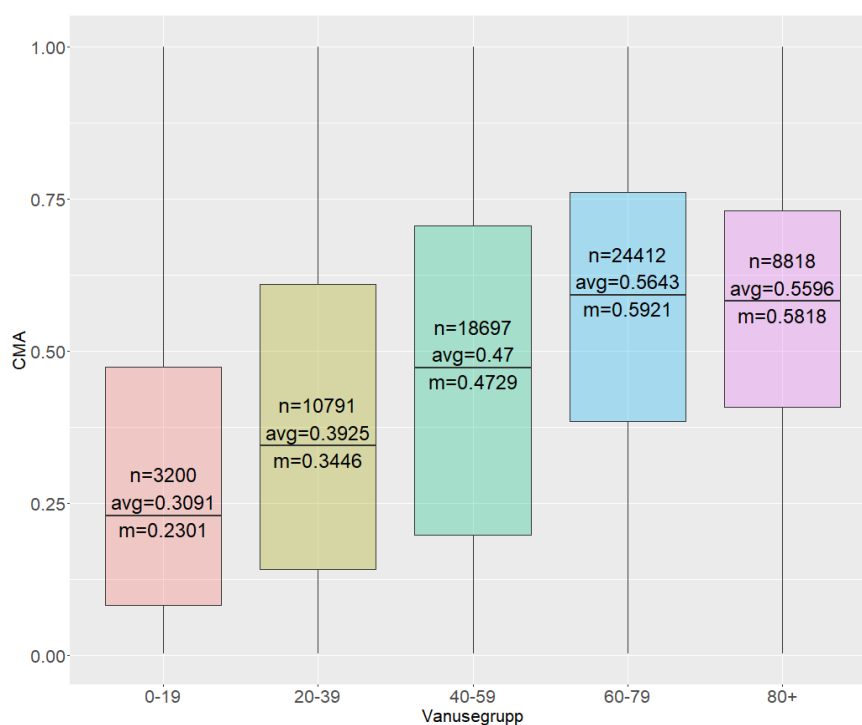
Selle jaoks, et leida, kas vanus on statistiliselt oluline atribuut ravijärgimuse määramisel, loodi lineaarne segamudel, kus kasutati viit vanuserühma kui fikseeritud mõjuga tunnust ning inimese unikaalset identifikaatorit kui juhusliku mõjuga tunnust, et leida ravijärgimuse määr. Baasgrupiks, millega võrreldakse teisi fikseeritud tunnuseid, määrati 0-19 vanusegrupp. Kõikides vanuserühmades oli ravijärgimuse erinevus baasgrupi omast statistiliselt oluline (p -väärtus $< .001$; vt joonis 8), kuid arvestades väikest valimi suurust osades vanusegruppides (nt noored), võivad statistilised erinevused olla andmete puuduse tõttu väärad.



Joonis 8. Vanuserühma mõju ravijärgimusele.

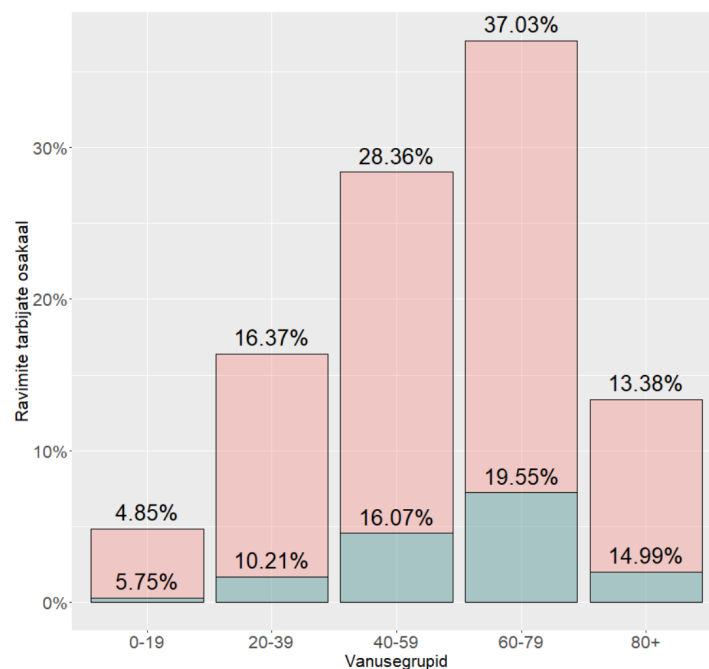
Ravijärgimuse määr liigub analoogselt krooniliste haiguste levimusemääraga, paranedes vanusegrupi kasvuga, kuid langedes seeniorite vanusegrupis (vt joonis 9). Analoogsed tulemused on presenteeritud ka teistes ravijärgimust analüüsivates uurimustes (Kuusik, 2022). Põhjuseid, miks seeniorite seas ravijärgimust langeb võib olla erinevaid (rohkem kroonilisi haiguseid, mis nõuavad pidevat ravi; langenud võime tarvitada ettenähtud ravimeid piisava järjepidevusega; võimetust hankida ravimeid) ning konkreetseid järeldusi kasutatud

andmete pealt teha ei saa. Ühtlasi võib kõrgeima vanusegrupi järgimuse languse põhjuseks olla inimese surm enne vaatlusperioodi lõppu. Kui inimene peaks surema aasta pikkuse vaatlusperioodi jooksul, siis arvutuskäik seda informatsiooni hetkel ei arvesta ning leiab, et inimene ei osta enam ravimeid välja ja kajastab seda kui madalat ravijärgimust. Sellest hoolimata võttes mõõdikuks WHO raporti keskmise ravijärgimuse arenenud riikides (50%), on näha, et kõrges eas täiskasvanud ja seeniorid tarvitavad ravimeid järjepidevamalt (vastavalt 56.4% ning 55.9%) kui keskmine ravimi tarvitaja (WHO, 2003).



Joonis 9. Keskmine ravijärgimuse erinevate vanusegruppide seas.

Joonis 10 kajastab madala ravijärgimuse probleemi suurust võttes aluseks efektiivse ravijärgimuse määra (>80%; Kim *et al.*, 2018). On näha, et efektiivse järjepidevusega tarvitasid ravimeid 5.75% noortest, 10.21% noortest täiskasvanutest, 16.07% keskealistest, 19.55% vanemaealistest täiskasvanutest ning 14.99% seenioritest (vt joonis 10), mis on suhteliselt väike osa kogu valimist. Krooniliste haiguste leviku tõkestamiseks on vajalik parandada efektiivse järgimuse osakaalu ravimite tarvitamises, sest puuduliku järgimusega tõuseb risk ravimresistentsete seisundite tekkeks (Vrijens *et al.*, 2017).

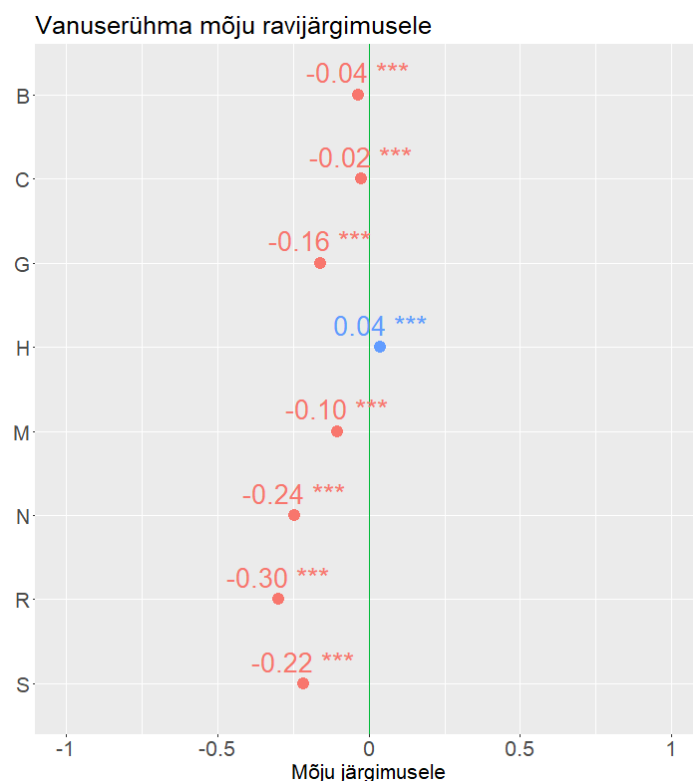


Joonis 10. Krooniliste ravimite tarbijate osakaal vanuserühmade kaupa koos efektiivse järgimuse osakaaluga vastavas vanuserühmas.

4.3 Ravimgruppide keskmine järgimuse erinevus kogu vaatlusperioodi jooksul

Uurimisküsimus: Kuidas mõjutab tarvitatav ravimrühm ravijärgimust?

Ravimite järgimuse võrdlus toimub ATC süsteemi I tasandi ehk anatoomilise tasandi põhiselt. Statistilise olulisuse võrdlemiseks loodi lineaarne segamudel, kus ATC koodi I tasandi identifikaator määrati fikseeritud mõjuga tunnuseks, inimese identifikaator juhusliku mõjuga tunnuseks ning ravijärgimuse määr ennustatavaks tunnuseks. Baasgrupiks on võetud seedekulglat mõjutavad ravimid (ATC I tasand - A), mida võrreldi teiste ravimite keskmise järgimusega. Leiti, et ATC I tasandi ravimgrupid avaldavad statistiliselt olulist mõju ravijärgimuse määramisel (baasgrupi keskmine järgimus võrreldud teiste ravimite järgimusega; p -väärtus $< .001$). Kõige positiivsemat mõju ravijärgimusele avaldasid mudeli järgi süsteemsed hormoonpreparaadid (ATC I tasand - H) ning kõige negatiivsemat hingamiselundkonda mõjutavad ravimid (ATC I tasand - R) (vt joonis 11).

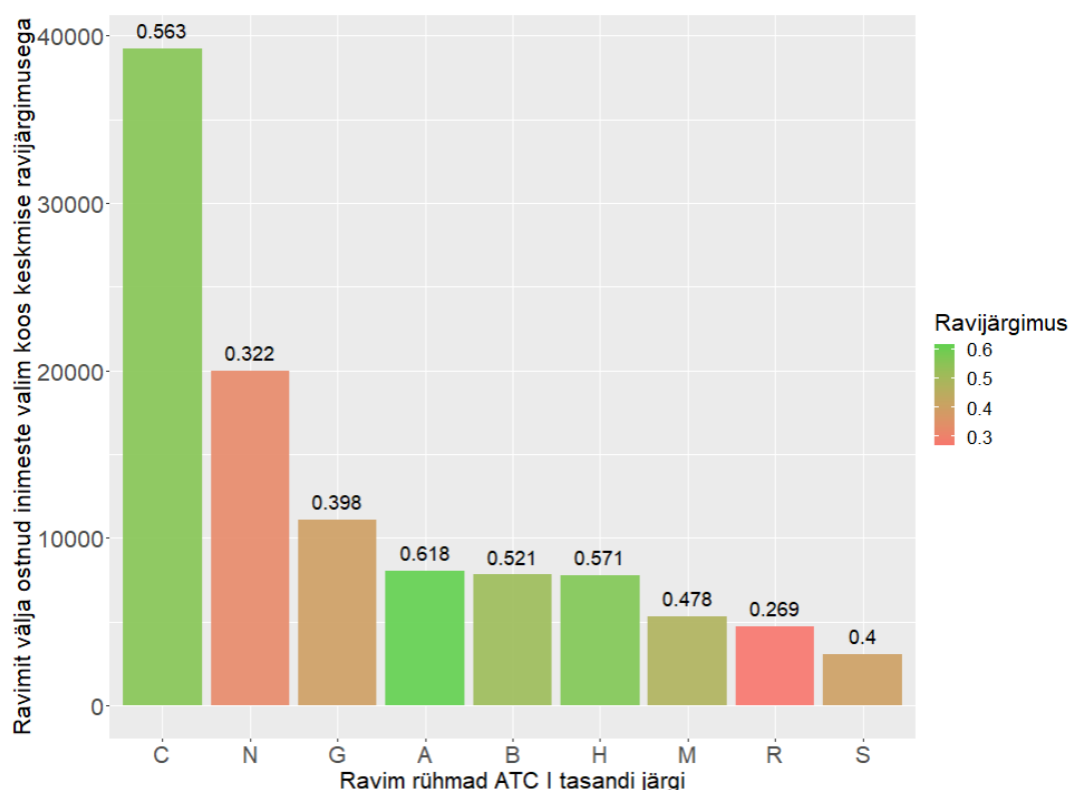


Joonis 11. Ravimrühmade (ATC I tasandi) mõju ravijärgimusele.

Inimese põhise grupeerimise kaudu leiti, et kõige kõrgem keskmine järgimus on seedekulglat mõjutavatel ravimitel (0.618), millele järgnesid süsteemsed hormoonid (0.571) ning kardiovaskulaarsüsteemile mõjuvad ravimid (0.563) (vt joonis 12). Paraku ei ole ATC I tasand piisavalt granulaarne, et teha konkreetseid järeldusi ravimite järgimuse kohta. Andmete vähesuse tõttu oleks detailsem jaotus (nt ATC II tasand) käesolevas töös andnud samuti väärasid tulemusi, mistõttu oleks vajalik ravimite järgimuse analüüsi korrata tulevikus täiendatud andmetega.

Kõige madalama järgimusega olid R- ja N-rühma ravimid. Madal hingamiselundkonna mõjutavate ravimite järgimus võib olla tingitud ravimite vajaduspõhisest kasutamisest. Spetsiifilised respiratoorsed ravimid antud andmestikus olid R03AK06 (salmeterool+flutikasoon), R03AK07 (formoterool+budesoniid) ja R03DC03 (montelukast). Mainitud ravimeid kasutatakse astma ja sesoonse allergia nii pidevaks kui ka vajaduspõhiseks raviks. Vajaduspõhisus (astmahood, hooajaline allergiline reaktsioon) võib olla põhjus, miks inimesed ei tarbi vastavaid ravimeid pidevalt kõrge järgimusega. Kuigi närvisüsteemi mõjutavate ravimite (ATC I tasand - N) järgimus oli üks madalamatest, siis üllataval kombel

aga ostsid närvisüsteemi mõjutavaid ravimeid välja teisena kõige rohkem inimesi pärast C-grupi ravimeid (vt joonis 12).



Joonis 12. 2016-2019 aastal vaatluse all olnud inimeste hulk ning vastavate inimeste poolt välja ostetud ravimite keskmine järgimus.

Kuna antud andmestikus oli kokku 14 erinevat N-rühma ravimit, millest üheksa olid erinevad antidepressandid, võib rohkete inimeste poolt välja ostmise ning madal järgimus viidata faktile, et populatsioonis esineb palju depressiooni, mis mõjutab negatiivselt ravijärgimust. Järelduste tegemine nõuab edasist uurimist.

4.4 Meeste ja naiste keskmine ravijärgimuse erinevus kogu vaatlusperioodi jooksul ravimgruppide alusel

Siiani on vaadeldud ravijärgimuse erinevust erinevates kategooriates (meeste-naiste, vanuserühmade või ravimrühmade vahel), kuid potentsiaalselt informatiivne võib olla vaadelda järgimust ka kahe kategooria kombinatsioonis. Käesolev alapeatüki eesmärk on vaadelda meeste ja naiste vahel järgimuse erinevust ravimrühmade (ATC I tasand) alusel, et leida, kas kumbki sugu tarbib mõnd ravimrühma parema järgimusega. Statistilise olulisuse

tuvastamiseks kasutati Welch T-testi. Tulemused on kajastatud tabelis 2, kus statistiliselt olulisel määral parem ravijärgimus on presenteeritud rohelise lahtriga (vt tabel 2).

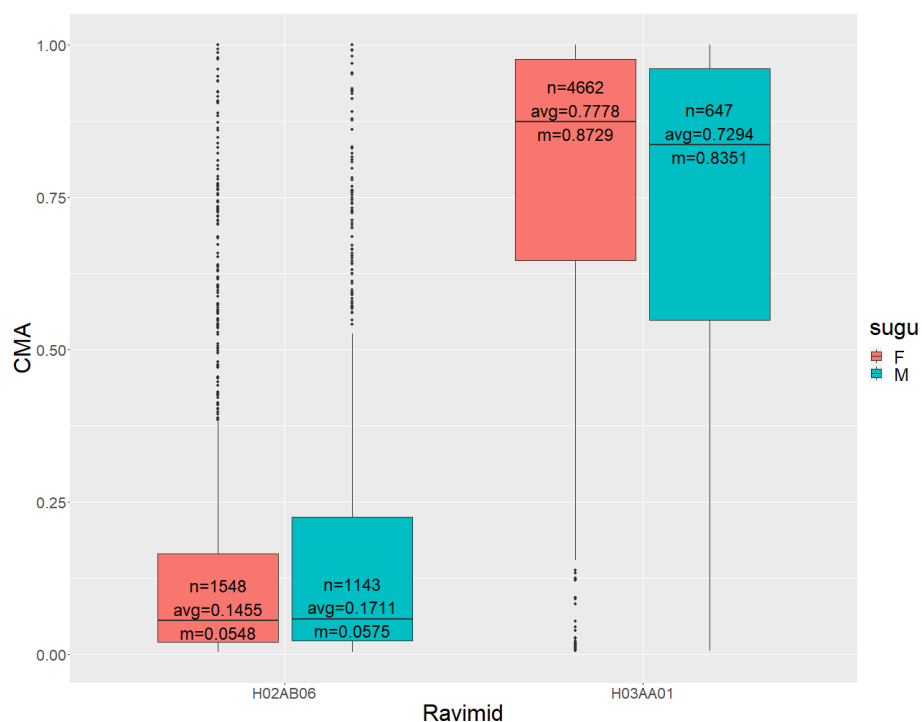
Tabel 2. Meeste ja naiste ravijärgimuste erinevused ravimrühmade (ATC anatoomiline tasand) alusel.

| ATC I tase | Meeste CMA; valimi suurus | Naiste CMA; valimi suurus | P-väärtus |
|------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| A | 0.6022; 3346 | 0.6285; 4681 | t = -4.386, p-väärtus = 1.171e-5 |
| B | 0.5364; 3490 | 0.5084; 4317 | t = 3.7286, p-väärtus = 0.0002 |
| C | 0.5512; 16215 | 0.5720; 23011 | t = -7.4796, p-väärtus = 7.64e-14 |
| G | 0.4739; 3674 | 0.3609; 7443 | t = 16.718, p-väärtus < 2.2e-16 |
| H | 0.3727; 1771 | 0.6293; 6006 | t = -25.993, p-väärtus < 2.2e-16 |
| M | 0.4727; 2535 | 0.4835; 2777 | t = -1.3492, p-väärtus = 0.1173 |
| N | 0.3224; 6417 | 0.3220; 13551 | t = 0.085741, p-väärtus = 0.9317 |
| R | 0.2639; 1973 | 0.2731; 2758 | t = -1.4464, p-väärtus = 0.1481 |
| S | 0.3752; 1048 | 0.4133; 2038 | t = -4.2861, p-väärtus = 1.898e-5 |

Kõige suurem erinevus meeste ja naiste järgimuses paistab olevat süsteemsetel hormoonpreparaatidel, kus järgimuse erinevus võib olla tingitud valimi hulga erinevusest kahe grupi vahel. Põhjuse selgitamiseks on koostatud eraldi hormoonpreparaate tarvitavate inimeste järgimust võrdlev joonis sugude vahel, kasutades ATC viiendat tasandit (vt joonis 13).

Süsteemsete hormoonpreparaatide hulgas on kaks erinevat ravimit: süsteemne prednisoloon (H02AB06) ning naatriumlevotüroksiin (H03AA01) (Ravimregister, 2023). Järgnevad selgitused ravimite kasutusalaadest põhinevad Inglismaa Riikliku Tervishoiuteenuse (NHS)

kirjeldustel. Prednisoloon kuulub kortikosteroidide ravimrühma ning kasutatakse nii krooniliste haiguste (autoimmuunsed häired, spetsiifilised vähivormid, pikaajalised vere- või nahahaigused) kui ka akuutsete patoloogiate (infektsioonid, allergiline riniit või allergiast tingitud naha reaktsioon) vastu. Kui inimene on pikemaajaliselt prednisolooni tarvitanud, suureneb ravimist tingitud kõrvalnähtude risk, nagu kaalutõus, unehäired, sagenenud higistamine ja meeleolu muutus (NHS, 2022). Madal prednisolooni keskmine ravijärgimus mõlema soo puhul (vt joonis 13) võib olla tingitud nii kasutamise eesmärgist (kui ravimit ei tarvitata krooniliste haiguste vastu, vaid vajaduspõhiselt akuutsete patoloogiate korral, ei mängi ravijärgimus haiguse ravimisel suurt rolli) kui ka pikaajalisest kasutamisest tingitud kõrvalnähtudest. Teine ravim, naatriumlevotüroksiin, on kilpnäärme alatalitluse vastu kasutatav hormoonpreparaat. Olemuselt sünteetiline kilpnäärmehormoon asendab kehas naturaalselt türoksiini, mis hoiab kontrolli all energiataset ning inimese füsioloogilist kasvu (NHS, 2021). Sugudevahelises uurimuses on leitud, et naistel esineb rohkem nii kilpnäärme üle- kui ka alatalitlust ning naissugu koos kõrgema vanusega (50+) soodustavad ka kilpnäärme häirest tingitud metaboolse sündroomi teket (Zhaowei *et al.*, 2015). Kirjeldatud tulemustele tuginedes võib järeldada, et käesoleva töö sugudevahelised järgimuse erinevused hormoonpreparaatide tarvitamisel on tingitud naiste suurest valimist naatriumlevotüroksiini tarvitamisel. Soovahelised järgimuste erinevused ATC viienda tasandi järgi ei ole ravimitel suured, kuid prednisolooni vajaduspõhine tarvitamine vähendab rohkem meeste järgimust, sest naiste valim on naatriumlevotüroksiini tarvitajate hulgas enam kui seitse korda suurem. Edaspidiste vigade vältimisel oleks arukas kaardistada kroonilised ravimid täpsemalt ära hõlmates resoluutselt krooniliseks kasutuseks mõeldud ravimeid ja vaadelda ravimeid täpsema detailsusega kui ATC I tasand.



Joonis 13. Hormoonpreparaate tarvitavate inimeste ravijärgimus sugude vahel.

Meeste ja naiste ravijärgimuse vahel esineb statistiliselt märkimisväärne erinevus ka urogenitaalsüsteemi mõjutavate ravimite (ATC I tasand - G) tarvitamisel (vt tabel 2). Detailsemal vaatlusel leiti, et ravimrühma kuuluvad antud andmestikus tamsulosiin (eesnäärme hüpertroofia vastane ravim) ning naissuguhormoonid (rasedusvastased ravimid). Kuna G-ravimrühmas eksisteerivad ravimid, mida kasutatakse valdavalt soospetsiifiliselt, siis soovahelisi võrdluseid G-ravimite hulgas ei ole arukas teha. Küll-aga võib tulevikus uurida ühe soo erinevate vanuste ravijärgimust mainitud ravimgrupis (nt noorte ja eakate naiste ravijärgimuse erinevus hormonaalsete kontratseptiivide kasutamisel).

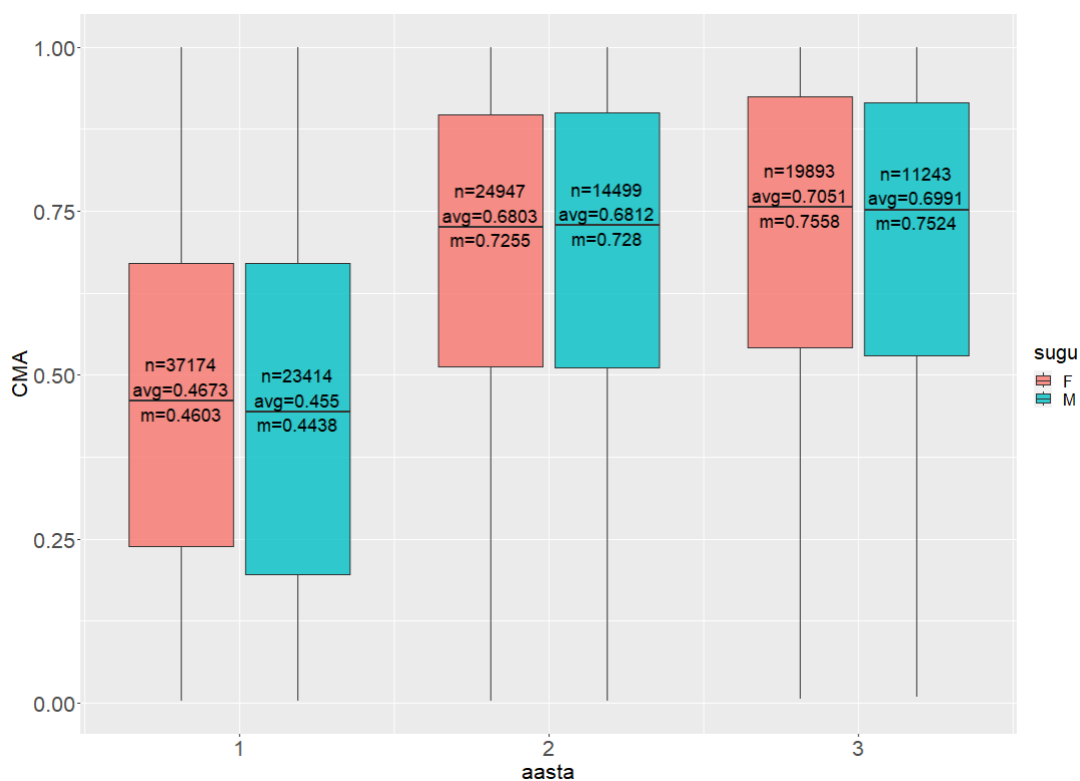
4.5 Meeste ja naiste keskmine ravijärgimuse muutus kolme aasta lõikes

Järgnevalt on vaatluse all ravijärgimuse muutus aastate lõikes, et leida, kas inimesed hakkavad pärast pikaajalist ravimi tarbimist paremini või halvemini välja kirjutatud ravimeid tarbima. Kuigi kasutada olid Retseptikeskuse poolt talletatud andmed aastast 2012-2019, siis arvestama peab asjaoluga, et andmed enne 2016. aastat olid puudulikud. Töö andmekvaliteedi parandamiseks jätkub ning tulevikus on võimalik kasutada loodud paketi funktsionaalsust, et analüüsida järgimuse muutust ajas pikema perioodi vältel. Käesolev töö on aga teostatud kolmeaastase vaatlusperioodiga, mis paraku on liiga lühike, et teha informatiivseid järeldusi ravijärgimuse muutuste kohta ajas. Seetõttu on fookuses paketi võimaluste näitlikustamine

mitte nii väga järgimuse kaardistamine. Käesolevas alapeatükis võrreldakse meeste ja naiste vahelist ravijärgimuse muutust ajas. Joonisel 14 on näha sarnast ravijärgimuse muutust mõlema soo seas.

Uurimisküsimus: Kuidas muutub meeste ja naiste ravijärgimus aja jooksul?

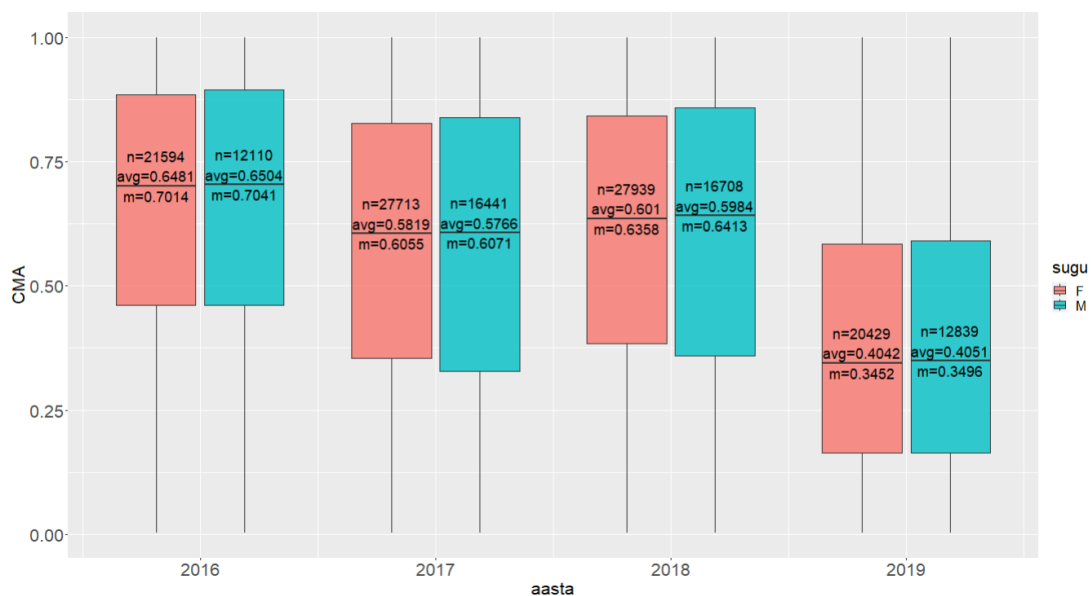
Ravijärgimus on esimesel aastal mõlema soo puhul alla arenenud maade keskmise (WHO, 2003), kuid teiseks aastaks on keskmine ravijärgimus tõusnud enam kui 20%. Kolmandal aastal on samuti märgata järgimuse paranemist võrreldes teise aastaga, kuid tõus on marginaalsem. Taas on näha naiste paremat ravijärgimust võrreldes meestega, mis Welch T-testi järgi on ka statistiliselt oluline (I aastal p -väärtus = $1.251e-07$; III aastal p -väärtus = 0.04148). Teisel aastal on esmakordselt näha meessoost ravimi tarvitajate paremat keskmist ravijärgimust ($0.6812 > 0.6803$), kuid erinevus ei ole suur ega statistiliselt oluline (p -väärtus = 0.7451). Ühtlasi on näha valimi vähenemist aastate vältel, mis kindlasti panustab ka järgimuse muutustele. Kuigi meeste osakaal valimis oli kõigest 38.64%, siis ravi lõpetas proportsionaalsest rohkem mehi kui naisi. Võrreldes esimese aastaga jätkas 61.92% mehi ja 67.11% naisi raviga ka teisel aastal. Kolmandaks aastaks oli kokku ravi lõpetanud 46.48% naisi ning 51.98% mehi.



Joonis 14. Ravijärgimuse muutus ravimi tarvitamise aasta kaupa grupeerides soopõhiselt.

Saab spekuloida, et madala järgimusega inimesed lõpetasid mingitel põhjustel ravimi tarvitamise esimesel aastal (tekkisid kõrvaltoimed, ravi efektiivsus ei olnud madala järgimuse tõttu piisavalt hea) ning inimesed, kellel oli juba esimesel aastal järgimus üle keskmise jätkasid ravimi tarvitamist ka edaspidi, sest ravi oli hea järgimuse tõttu efektiivne. Samas võis ravi lõpetamine olla meditsiiniliselt näidustatud või haigusseisund paranenud piisavalt, et pidev ravi ei olnud enam vajalik. Täpsete järelduste tegemine nõuab rohkem kvaliteetset informatsiooni inimeste seisundite kohta. Uurimuste tulemused on samuti olnud vastakad järgimuse muutuste koha pealt. On järeldatud, et pikk ravimi tarvitamise aeg mõjub negatiivselt ravijärgimusele (WHO, 2003), kuid on leitud ka kliiniliste soovitude ja monitoorimise abil on võimalik järgimust parandada (Vrijens *et al.*, 2017).

Kui vaadelda ravijärgimust aastate põhiselt, mitte tarvitatud ajaperioodi põhiselt, on sugudevahelised erinevused marginaalsed (vt joonis 15).



Joonis 15. Ravijärgimuse muutus ajas aastate kaupa grupeerides tarvitaja soo alusel.

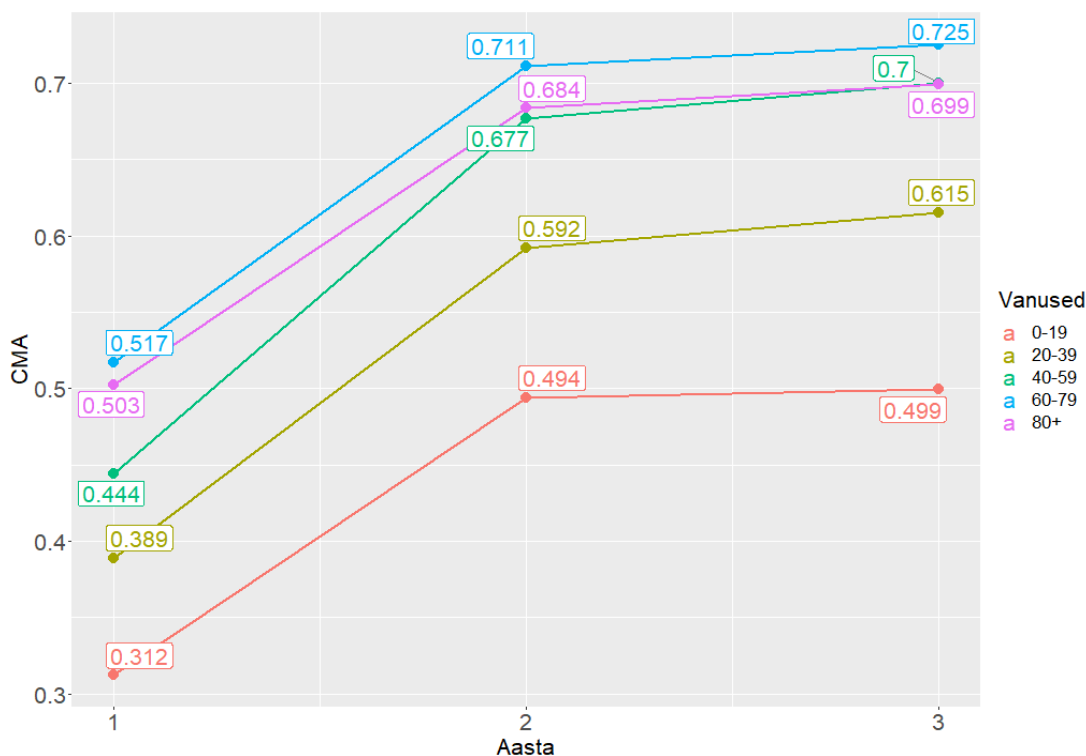
Kasutades Welch T-testi on näha, et erinevused ravijärgimuses ei ole tingitud spetsiifilisest aastanumbrist (p -väärtused $> .05$). 2019 aastal langeb järgimus mõlemas grupis peaaegu 20%, mis tõenäoliselt on tingitud andmete mahust. Väljaostu kirjade salvestamine lõppes 31.03.2020 ning kui vaatlusperioodi aasta ei olnud selleks ajaks lõppenud, genereeris algoritm inimesel madalama ravijärgimuse (uut ravisündmust ei tekkinud). Kui inimesel

algas ravimi tarvitamise viimane registreeritud aasta hiljem kui 31.03.2019, jäi tarvitamise aasta poolikuks ning arvutatud ravijärgimuse määr ei ole täielik, mistõttu on 2019. aasta keskmine ravijärgimuse madalam kui eelnevatest aastatest. Edaspidi on ravijärgimuse muutuse presenteerimiseks välistatud 2019 aasta andmed.

4.6 Vanusegruppide keskmine ravijärgimuse muutus kolme aasta lõikes

Uurimisküsimus: Kuidas muutub erinevate vanuserühmade ravijärgimuse aja jooksul?

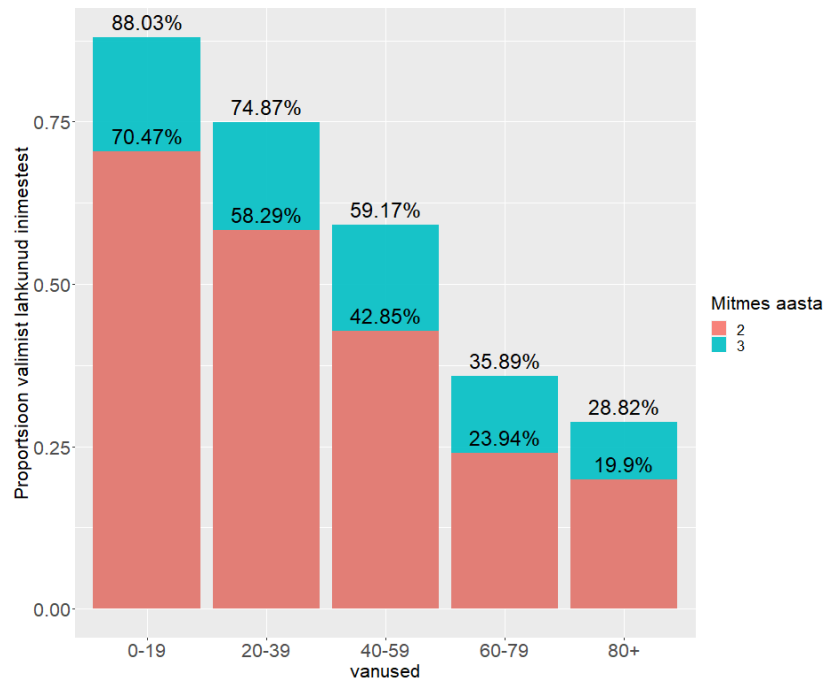
Ravijärgimuse muutus vanusegruppide põhiselt on analoogne soopõhisest võrdlemisest. Kõikidel vanusegruppidel on järgimuse esimesel aastal oluliselt madalam kui järgnevatel (vt joonis 16). Teisel ja kolmandal aastal on ravijärgimuse ühtlustunud, olles kolmandal aastal veidi tõusnud. Teisel ja kolmandal aastal on keskmiste järgimuste erinevused statistiliselt olulised kõikides vanusegruppides väljaarvatud noorte seas, kus väikese valimi tõttu keskmise tõusu kahe aasta vahel oluliseks pidada ei saa (p -väärtus = 0.7757).



Joonis 16. Ravijärgimuse muutus tarvitatud aastate kaupa vanusegruppide alusel.

Vanusegruppide vahel oli märgata ka valimi hulga langust igal aastal, mida esines ka meeste ja naiste vahel (vt joonis 14). Vanusegruppide kaupa valimi hulga vaatlemisel on vajalik arvestada ka võimalusega, et inimesed liiguvad vanemaks saades uude vanusegruppi. Kuigi

kolme aastane vaatlusperiood on lühike, siis 60 588 inimesest 5330 vahetasid perioodi jooksul vanusegruppi. 5330-st vanusegrupi vahetajatest olid 41% vanemaealised täiskasvanud, 40.34% keskealised, 12.6% noored täiskasvanud ja 6.06% noored. Kuigi noorte osakaal vanusegrupi vahetuses on kõige väiksem, siis valimist väljalangemine on noorte puhul kõige märkimisväärsim (peaaegu 90% kolme aasta jooksul) (vt joonis 17).



Joonis 17. Valimist väljalangemine kolme aasta jooksul vanusegruppide kaupa.

Kogu valimist oli kolmandaks aastaks kadunud enam kui 50%. Saab spekulatsioon, et valimi vähenemise põhjused võivad olla haigusseisundi paranemisest tingitud ravi katkestamine või kõrvaltoimete esinemisest tingitud ravimi/ravikuuri muutus, mis andmestikus kaardistatud ei ole. Täpsete järelduste tegemiseks on vajalik uurida muutust põhjalikumalt.

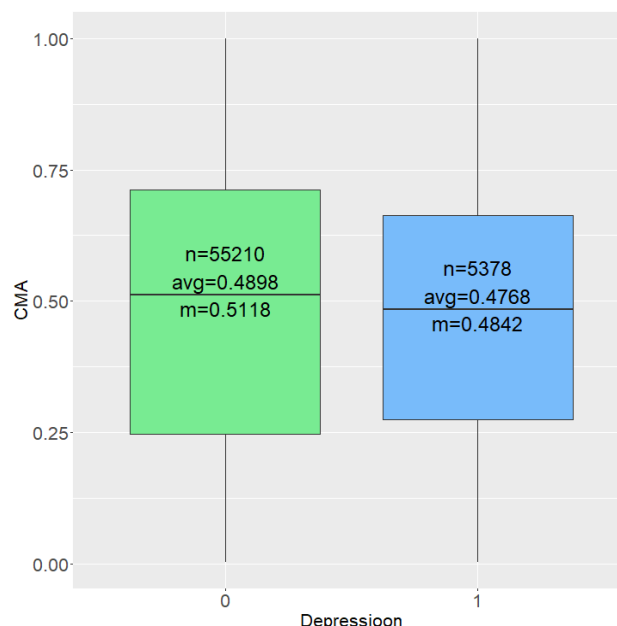
4.7 Depressiooni diagnoosiga inimeste ravijärgimus

Siiani on ravijärgimuse võrdluseks olnud vaatluse all kogu populatsioon, kes kolme aasta jooksul ostsid välja kroonilisi ravimeid. Käesolevas peatükis võrdleme kahe erineva kohordi ravijärgimust: depressiooni diagnoosiga inimesed ning inimesed ilma depressiooni diagnoosita. Kahe kohordi omavahelisel võrdlusel saame leida, kas depressioon omab statistiliselt olulist mõju ravijärgimusele. Depressiooni diagnoosiga inimeste valimi suurus oli 5378 ning diagnoosita inimeste kohorti kuulus 55 210 erinevat inimest. Tuleb arvestada ka faktiga, et kogu andmestiku populatsioon hõlmas kõigest 10% reaalsest Eesti populatsioonist.

Kasutades CMA 6 mõõdikut, leiti depressiooni diagnoosiga inimeste ravijärgimust. Kogu kohordi keskmine järgimusmäär on 55.31% ning grupeerides arvutuse inimese põhiselt on järgimusemäär 47.68%. Võrreldes määrasid diagnoosita kohordi ravijärgimusega, on näha keskmiste vahel statistilist erinevust. Diagnoosita inimeste üldine keskmine ravijärgimust on 59.59%, kuid grupeerides arvutuskäiku inimese alusel on määraks 48.98%. On järeldatud, et üldiselt on psühhiaatrilised haigused negatiivse mõjuga haigusseisundist tingitud tegurid (Gast & Mathes, 2019; Kardas *et al.*, 2013) ning eraldi on välja toodud ka depressiooni seos madala ravijärgimusega (Grenard *et al.*, 2011). Kirjeldatud uuringute tulemustele vastab ka käesolev analüüs.

Uurimisküsimus: Kuidas mõjutab depressiooni diagnoos ravijärgimust?

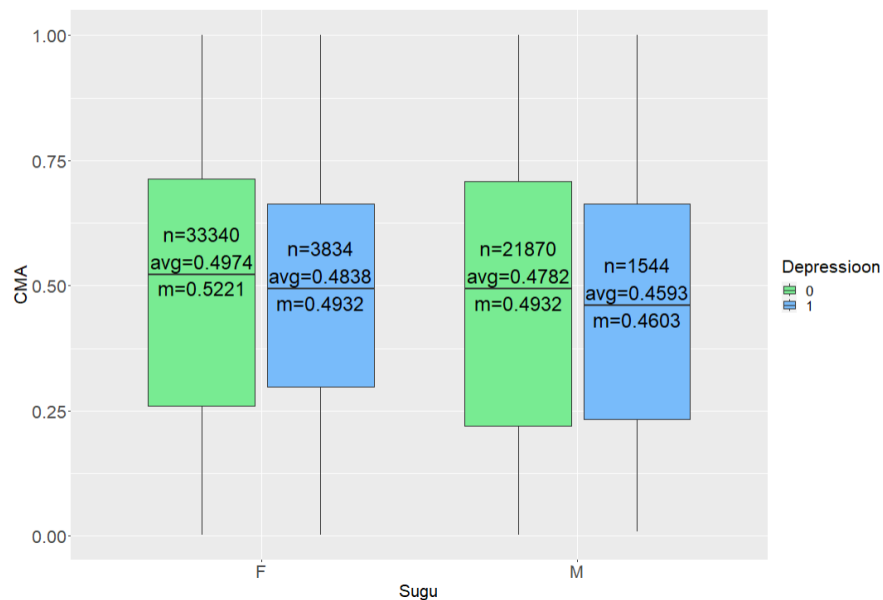
Ravijärgimuse erinevused ei olnud küll suured, kuid statistiliselt olulised sellegipoolest (vt joonis 18). Statistilise olulisuse tuvastamiseks koostati Welch T-test ning leiti, et depressiooni diagnoosiga inimestel on statistiliselt madalam ravijärgimust (p-väärtus = 0.00025). Selle järgi saab järeldada, et depressiooni diagnoos mõjub ravijärgimusele negatiivselt.



Joonis 18. Keskmise ravijärgimuse võrdlus depressiooni diagnoosiga inimeste ja mitte-depressiooniga inimeste vahel.

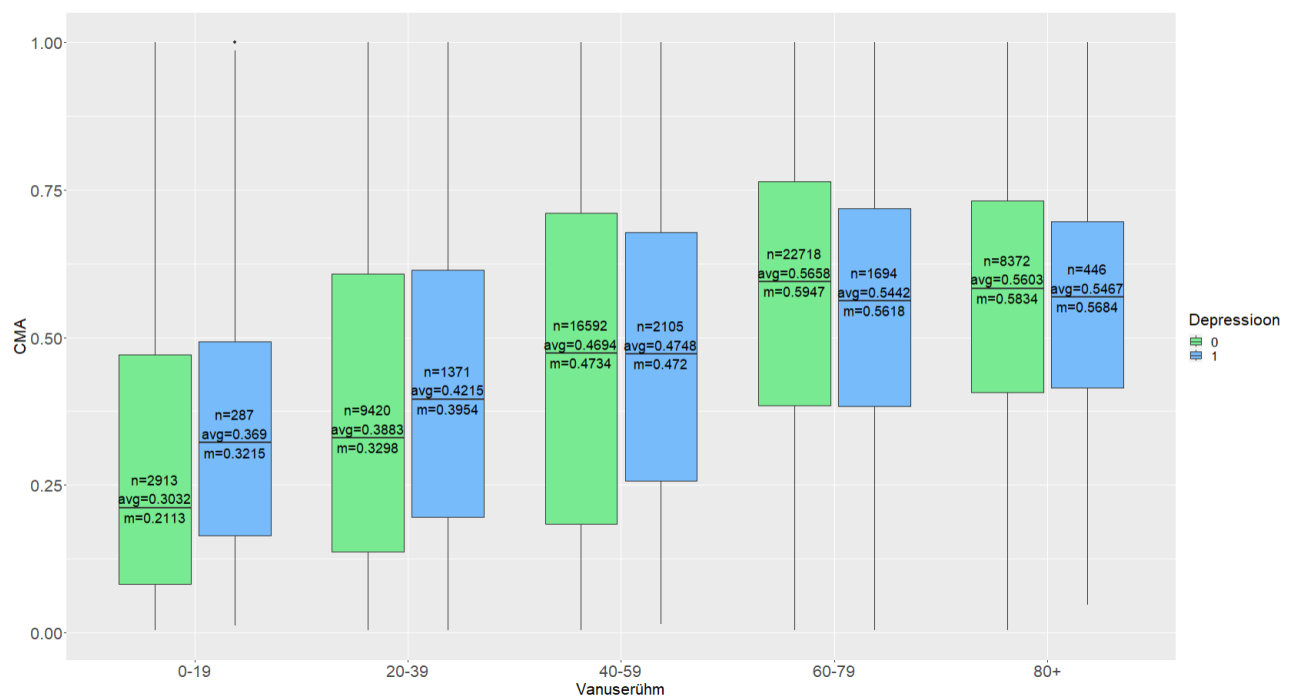
Depressiooni diagnoosiga inimestest 3834 olid naissoost ning 1544 meessoost. Depressiooni diagnoos omas mõju ravijärgimusele ka erinevate sugude vahel (diagnoosiga mees- ja

naissoost isikute ravijärgimusi oli statistiliselt madalam diagnoosita inimestest). Ainus keskmise ravijärgimuse erinevus, mis statistiliselt oluline hetkel ei olnud, oli depressiooni diagnoosiga naiste (CMA = 48.37%) ning diagnoosita meeste (CMA = 47.82%) vahel (p -väärtus = 0.1996). Sellest saab järeldada, et depressiooni diagnoos avaldab ravijärgimusele sama suurt mõju kui tarvitaja sugu. Sugudevaheline järgimuse erinevus diagnoosiga ja diagnoosita inimeste vahel on presenteeritud joonisel 19.



Joonis 19. Keskmise ravijärgimuse võrdlus kahe kohordi sugude vahel.

Erinevates vanuserühmades mängib depressiooni diagnoos samuti rolli. Erinevalt diagnoosita kohordist, kus kõige suurema valimiga vanuserühm on vanemaealised täiskasvanud (60-79 oli vanuserühmas 22 718 inimest), oli depressiooniga kohordis suurima osakaaluga vanuserühm keskealised (35.66%). Depressiooni diagnoosiga nooremate inimeste seas on näha kõrgemat ravijärgimust krooniliste ravimite tarvitamisel, mis tõuseb vanuserühmade kasvades, kuid tõus ei ole nii drastiline kui on ilma diagnoosita inimeste seas (vt joonis 20). On näha, et vanuse positiivne mõju ravijärgimusele ei ole nii suur inimeste hulgas, kellel on diagnoositud depressioon, millele viitab aeglasem järgimuse paranemine vanusegrupi tõustes. Keskealiste vanuserühmas on ravijärgimused kohortide vahel ühtlustunud ning järgnevas vanuserühmas on diagnoosiga inimeste keskmine ravijärgimus juba edestatud.



Joonis 20. Keskmise ravijärgimuse võrdlus kahe kohordi vanuserühmade vahel.

Kõige suurem erinevus ravijärgimuses on vanuserühmas 0-19. Detailsemalt vaadates leiti, et depressiooniga noorte enim tarvitavad ravimid on antidepressandid sertraliin, estsitalopraam ja fluoksetiin. Erinevus võib viidata olukorrale, et depressioon on üks levinumaid kroonilisi haiguseid noorte seas, kuid täpsete järelduste tegemiseks oleks vaja detailsemat uurimust. Depressioonita kohordi kõige rohkem välja ostetud ravim noorte hulgas on montelukast ehk astmat ja sessoonset allergiat leevendav ravim. Tegemist on R-rühma ravimiga, mille madal järgimus oli presenteeritud joonisel 12.

5. Arutelu

Käesoleva töö põhiline eesmärk oli luua tarkvarapakett, mille abil oleks võimalik OMOP standardiseeritud terviseandmete põhjal analüüsida kroonilisi ravimeid tarvitavate inimeste ravijärgimust. Koostatud tarkvarapaketti kasutati töö uurimuslikus pooles kahel põhjusel:

- Näitlikustada paketi kasutamist ja selle tulemusi, mis annab parema ettekujutuse ravijärgimuse uuringutele tulevikus
- Kaardistada ravijärgimuse hetkeolukord Eesti populatsioonis ning tuvastada seda mõjutavad faktorid

Koostatud tarkvarapakett võimaldab kasutajal mugavalt arvutada populatsiooni ravijärgimust kasutades OMOP standardseid terviseandmeid. Töö-eelselt puudus autorile teadaolevalt võimalus OMOP andmemudeli spetsiifiliselt uurida valimi ravijärgimust. Arvestades OHDSI kommuuni laia levikut ja OMOP andmemudeli sagedast kasutust tervishoiualastes uurimustes (Sachson *et al.*, 2021; Reinecke *et al.*, 2021) nähti vajadust spetsiifiline pakett luua. Lahendus on funktsionaalne, kuid nõuab edasist arendust optimeerimise, täiendamise ja uuendamise näol. Töö paketi arendamiseks jätkub Tartu Ülikooli terviseinformaatika töörühmas ning loodetavasti leiab pakett kasutust ka järgnevates töödes, kus uuritakse ravijärgimust ja selle muutust ajas. Pakett võiks leida kasutust ka teistes riikides/institutsioonides, kus kasutatakse OMOP standardseid terviseandmeid uurimuste koostamisel.

5.1 Tarkvaralahenduse võimalikud edasiarendused

Koostatud pakatile oleks edasisel uuendamisel tarvis lisada eraldi funktsioon, mis puhastaks andmebaasi kirjed sobimatutest väärtustest, korrigeeriks atribuutide valed andmetüübid ning tagastaks kasutamiseks täieliku andmestiku järgnevate funktsioonide kasutamiseks. Paketi funktsioone on vaja tulevikus täiendada, et kajastuks ka informatsioon ravimi tarvitajate diagnooside kohta. See annaks võimaluse vaadelda sama ravimi ravijärgimust erinevate diagnoosidega inimeste seas või võrrelda järgimust inimeste vahel, kellel on erinev hulk haiguseid diagnoositud. Paketi täiendamisel on kindlasti oluline osa funktsioonide optimeerimisel. Aeg funktsioonide jooksumiseks on pikk ning kasvab eksponentsiaalselt kirjete arvu suurenemisega. Ravijärgimuse arvutused toimuvad paketipõhiselt hetkel RStudios (kasutajaliides statistikatarkvara jaoks), kuid suurte andmehulkade korral on efektiivsem teha arvutused andmebaasi tasemel. Paketi edasine arenduse eesmärk on säilitada võimalus ravijärgimuse arvutamiseks ilma andmete eksportimiseta andmebaasist. Paketi täielikul valmimisel lisatakse see R arhiivivõrku (ingl *Comprehensive R Archive Network* -

CRAN), mille kaudu saavad institutsioonid, kes haldavad OMOP standardseid terviseandmeid, kasutada paketti järgimuse uurimisel. Viimase tähelepanekuna paketi täiendamisel oleks vaja lisada järgimuse arvutamise funktsioonile võimalus lühendada vaatluse all oleva inimese surma korral vaatlusperioodi pikkust surmakuupäevani, mis välistaks järgimuse langust inimese viimasel eluaastal.

Edaspidi oleks vaja ühtlasi kaardistada ära ülejäänud 833 Eestis müüdud ravimit, et suurendada uurimuses olevat valimit ning kasutada sekundaarset andmebaasianalüüsi teiste uurimistulemuste valideerimiseks. On leitud, et objektiivseid mõõdikuid (biomarkerite mõõtmine, andmebaasianalüüs, tablettide lugemine) peaks kasutama uurimustes subjektiivsete (küsimustikud) kinnitamiseks/ümberlõkkamiseks, mis samuti annab parema ettekujutuse järgimusemäära põhjustest (Lam & Fresco, 2015). Kuigi 91 kaardistatud kroonilist ravimit olid seitsme aasta jooksul enim kordi välja ostetud, siis nimekirja tagapool on spekulatiivselt kroonilisi ravimeid, mis ei ole küll nii sagedasti vajaminevad, kuid väga järgimus-nõudlikud. Kui kõik kroonilised ravimid kaardistatud, oleks võimalik uurida sekundaarse andmebaasianalüüsiga näiteks antiretroviirusravi saavate patsientide ravijärgimust ning kasutada tulemusi eelmiste uurimistulemuste valideerimiseks (Kallavus, 2017).

Lühikese vaatlusperioodi tõttu ei ole võimalik teha adekvaatseid järeldusi ravijärgimuse muutuste kohta ning pikema ajaperioodi jooksul tehtav järgimuse analüüs peab toimuma tulevikus samuti täiendatud andmetega. Käesoleva töö järgimuse muutuste analüüsi eesmärk on rohkem näidata loodud paketi funktsionaalsusi kui teha järeldusi reaalsest muutustest. Eestis nõuab olukorra uurimine uusi andmeid ja pikaajalist vaatluslikku uurimust, mille jaoks sobib koostatud järgimus pakett. Töö autor nendib, et kuigi paketi kasutamisel esineb veel piiranguid, siis funktsionaalsus ravijärgimuse uurimisel on olemas. Paketi kasumlikkus avaldub tulevikus, kui on näha, kas sekundaarset andmebaasianalüüsi kasutavad uurimused rakendavad töö raames koostatud funktsioone järgimuse uurimiseks.

6. Kokkuvõte

Käesoleva töö põhiliseks eesmärgiks oli luua statistikatarkvara pakett, mille abil oleks võimalik hinnata valimi ravijärgimust, kasutades OMOP standardiseeritud terviseandmeid. Töö teoreetiline osa tutvustab lugejale ravijärgimuse olemust, krooniliste haiguste võimalikke definitsioone ning standardiseeritud terviseandmete kasutusala. Lisaks kontseptsioonide tutvustustele on teoreetilises osas kirjeldatud madala ravijärgimuse probleemi aktuaalsus ning järgimuse mõõtmise standardiseerimise vajadus, mida loodav pakett lahendama asub. Ülevaade loodud paketist *AdherenceFromOMOP* on kirjeldatud implementatsiooni peatükis. Paketil esineb veel piiranguid ning nõuab edasist arendamist, kuid on funktsionaalne sellegipoolest.

Paketi funktsionaalsust tõestab töö uurimuslik osa, kus kaardistati ravijärgimust Eesti populatsioonis ning analüüsiti seda mõjutavad faktorid, kasutades 2016-2019 aasta OMOP CDM terviseandmeid, mis koosnesid 10% Eesti populatsiooni juhuvalimist. Andmestik sisaldas 3 703 765 unikaalset ravimite väljaostu kirjet, kus ostetud ravim oli üks 81-st enam levinud kroonilisest ravimist. Ravimeid ostsid määratud perioodi jooksul välja 64 617 erinevat inimest, kellest 40 395 (62,5%) olid naised ning 24 171 (37,5%) mehed. Uurimusliku osa tulemusest leiti, et ravimit tarvitava inimese sugu, vanusegrupp, tarvitav ravimrühm ja depressiooni diagnoos olid statistiliselt olulised ravijärgimuse mõjutajad. Ravijärgimust mõjutasid negatiivselt meessugu, noorem vanus, mitte-resoluutselt pidevaks tarvitamiseks mõeldud ravimid ja depressiooni diagnoos. Tegureid koos vaadeldes olid tulemused varieeruvad. Arvestades efektiivset ravijärgimuse määra (>80%) on näha probleemi Eesti rahvatervises, sest väike osa inimestest tarvitasid ravimeid vaatlusperioodis efektiivse järgimusega (14% - mehed/naised; 19.5% vanemaealised täiskasvanud; 5.7% noored). Tarvitatud ravimi puhul oli näha kõrgeimat ravijärgimust süsteemsete hormoonide puhul (69%) ning madalamat hingamiselundeid mõjutavate ravimite puhul (33.1%). Ravimite järgimuse erinevuses mängib suuresti rolli vaatluse detailsus (ATC erinev tasand) kui ka ebakorrektselt kaardistatud kroonilised ravimid (hingamiselundkonda mõjutavate ravimite hulgas oli palju vajaduspõhiseid ravimeid). Ravijärgimuse muutust ajas käesolevas töös leiti kõigest kolme-aastase vaatlusperioodiga, mis on paraku liiga lühike, et teha olulisi järeldusi.

Viidatud kirjandus

Ansah, J. P., Chiu, C. T. (2023). Projecting the chronic disease burden among the adult population in the United States using a multi-state population model. *Front Public Health*. 10:1082183. Doi: 10.3389/fpubh.2022.1082183.

Bernell, S., Howard, S. W. (2016). Use Your Words Carefully: What Is a Chronic Disease? *Front. Public Health*, Vol 4. Doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2016.00159>

Boaheng, M.A., Bonsu, K.O., Farrell, J., Oyet, A., Midodzi, W.K. (2021). Measuring Medication Adherence in a Population-Based Asthma Administrative Pharmacy Database: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Epidemiol*. 2021; 13: 981–1010. Doi: 10.2147/CLEP.S333534

Bosworth, H. B., Granger, B. B., Pharm, P. M., ..., Granger, C. B. (2011). Medication adherence: A call for action. *American Heart Journal*. vol 162-3. 412-424. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.06.007>.

Brown, M. T., Busell, J., Dutta, S., Davis, K., Strong, S., Mathew, S. (2016). Medication Adherence: Truth and Consequences. *AJMS*, vol 351. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.01.010>

Brown, M. T., Busell, J. K. (2011). Medication adherence - WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011 Apr; 86(4): 304–314. Doi: 10.4065/mcp.2010.0575

Buszko, K., Obońska, K., Michalski, P., Kosobucka, A., Jurek, A., Wawrzyniak, M., Stolarek, W., Pietrzykowski, L., Andruszkiewicz, A., Kubica, A. (2016). The Adherence Scale in Chronic Diseases (ASCD). The power of knowledge: the key to successful patient — health care provider cooperation. *Medical Research Journal*. vol 1, number 1. 37–42 Doi: 10.5603/MRJ.2016.0006

CDC. (2022). About chronic diseases. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.

<https://www.cdc.gov/chronicdisease/about/index.htm#:~:text=Chronic%20diseases%20are%20defined%20broadly,disability%20in%20the%20United%20States> (05.05.2023).

Dima, A. L., Dediu, D. (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: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174426>

Dima, A. L., Dediu, D., Allemann, S. (2022). AdhereR: Adherence to Medication. <https://cran.r-project.org/web/packages/AdhereR/vignettes/AdhereR-overview.html#definitions> (05.05.2023)

Fox, J. (2002). Linear mixed models.

<http://www.sortie-nd.org/lme/R%20Tutorials/Fox%20-%20Linear%20Mixed%20Models.pdf> (05.05.2023)

Gast, A., Mathes, T. (2019). Medication adherence influencing factors—an (updated) overview of systematic reviews. *Syst Rev* 8, 112. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1014-8>

Grenard, J.G., Munjas, B.A., Adams, J.M., Suttorp, M., Maglione, M., McGlynn, E.A., Gellad, W.F. (2011). Depression and Medication Adherence in the Treatment of Chronic Diseases in the United States: A Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. Doi: 10.1007/s11606-011-1704-y.

Habakukk, S. (2022). COVID-19 ennustavate riskimudelite loomine Eesti terviseandmete põhjal. Magistritöö. Tartu Ülikool, Andmeteaduse õppekava.

Hess, L. M., Raebel, M. A., Conner, D. A., Malone, D. C. (2006). Measurement of Adherence in Pharmacy Administrative Databases: A Proposal for Standard Definitions and Preferred Measures. *Annals of Pharmacotherapy* 40:7-8, 1280-1288. Doi: <https://doi.org/10.1345/aph.1H018>

Hugtenburg, J. G., Timmers, L., Elders, P. J., Vervloet, M., van Dijk, L. (2013). Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: a challenge for tailored interventions. 10;7:675-82. Doi: 10.2147/PPA.S29549

Jürisson, M., Pisarev, H., Uusküla, A., Lang, K., Oona, M., Kalda, R. (2021). Prevalence of chronic conditions and multimorbidity in Estonia: a population-based crosssectional study. BMJ Open ;11:e049045. Doi:10.1136/bmjopen-2021-04904

Kallavus, K. (2017). HIV-positiivsete inimeste antiretroviirusravi soostumus ja seda mõjutavad tegurid. Magistritöö. Tartu Ülikool, rahvatervishoiu õppekava.

Kardas, P., Lewek, P., Matyjaszczyk, M. (2013). Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. Front. Pharmacol., vol 4. Doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00091>

Karve, S., Cleves, M.A., Helm, M., Hudson, T.J., West, D.S., Martin, B.C. (2009). Prospective Validation of Eight Different Adherence Measures for Use with Administrative Claims Data among Patients with Schizophrenia. Value Health. 2009 Sep; 12(6):989-95. Doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00543.x

Kim, J., Combs, K., Downs, J., Tillman, F. (2018). Medication Adherence: The Elephant in the Room. US Pharm 43(1)30-34.

Kuusik, U. (2022). Ravijärgimus metoprolooli kasutavate kõrgvererõhktõve patsientide hulgas kasutades Retseptikeskuse retseptide andmeid. Magistritöö. Tartu Ülikool, infotehnoloogia mitteinformaatikutele õppekava.

Lam, W. Y., Fresco, P. (2015). Medication adherence measures: An overview. BioMed Research International, vol. 2015. Doi: <https://doi.org/10.1155/2015/217047>

Lee, J. K., Grace, K. A., Foster, T. G., Crawley, M. J., Erowele, G. I., Sun, H. I., Turner, P. T., Sullenberger, L. E., Taylor, A. J. (2007). How should we measure medication adherence in clinical trials and practice? Ther Clin Risk Manag. 3(4):685-90.

Lehmann, A., Aslani, P., Ahmed, R., Celio, J., Gauchet, A., Bedouch, P., Bugnon, O., Allenet, B., Schneider, M. P. (2014). Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm*. 36:55–69. Doi: 10.1007/s11096-013-9865-x

Lima-Dellamora, E. da C., Osorio-de-Castro, C. G. S., Madruga, L. G. dos S. L., Azeredo, T. B. (2017). Use of pharmacy records to measure treatment adherence: a critical review of the literature. *Cad. Saúde Pública*, 33(3). Doi: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00136216>

Lu, Z.L., Yuan, K.H., (2010). Welch's t test. Doi: 10.13140/RG.2.1.3057.9607

Luga, A. O., McGuire, M. J. (2014). Adherence and health care costs. *Risk Management and Healthcare Policy*, vol 7.

McDonnell, P. J., Jacobs, M. R. (2002) Hospital Admissions Resulting from Preventable Adverse Drug Reactions. *Annals of Pharmacotherapy*. 36(9):1331-1336. Doi:10.1345/aph.1A333

Megari, K. (2013). Quality of life in chronic disease patients. *Health Psychology Research*, volume 1:e27. Doi: 10.4082/hpr.2013.e27

Menachemi, N., Collum, T.H. (2011). Benefits and drawbacks of electronic health record systems. *Risk Manag Healthc Policy*. 2011; 4: 47–55. Doi: 10.2147/RMHP.S12985

Mokkink, L. B., van der Lee, J. H., Grootenhuis, M. A., Offringa, M., Heymans, H. S. A., The Dutch National Consensus Committee “Chronic Diseases and Health Conditions in Childhood”. (2008). Defining chronic diseases and health conditions in childhood (0–18 years of age): national consensus in the Netherlands. *Eur J Pediatr* 167, 1441–1447. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0697-y>

Nasmith, L., Kupka, S., Ballem, P., Creede, C. (2013). Achieving care goals for people with chronic health conditions. *Can Fam Physician*. 59(1):11-3, 15-7.

NCI. (2022). Chronic disease.

<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/chronic-disease>
(05.05.2023).

NHS. (2021). Levothyroxine. <https://www.nhs.uk/medicines/levothyroxine/> (05.05.2023).

NHS. (2022). About prednisolone tablets and liquid.
[https://www.nhs.uk/medicines/prednisolone/about-prednisolone-tablets-and-liquid/#:~:text=P
rednisolone%20is%20a%20medicine%20used,calm%20down%20your%20immune%20syste
m](https://www.nhs.uk/medicines/prednisolone/about-prednisolone-tablets-and-liquid/#:~:text=P,rednisolone%20is%20a%20medicine%20used,calm%20down%20your%20immune%20system) (05.05.2023).

NLM. (2023). RxNorm overview. Unified Medical Language System.
<https://www.nlm.nih.gov/research/umls/rxnorm/overview.html> (05.05.2023).

OHDSI. (2019). The Book of OHDSI: Observational Health Data Sciences and Informatics.

Oja, M., Tamm, S., Mooses, K., ..., Reisberg, S. (2023). Transforming Estonian health data to the Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP) Common Data Model: lessons learned. medRxiv, 23285697. Doi: <https://doi.org/10.1101/2023.02.16.23285697>

Omolola, O., I. Daniella, M., Hyeon-Eui, K., Naveen, A., Seenaa, F., Aziz, B. (2013). Identifying Appropriate Reference Data Models for Comparative Effectiveness Research (CER) Studies Based on Data from Clinical Information Systems. Medical Care 51():p S45-S52. Doi: 10.1097/MLR.0b013e31829b1e0b

Overhage, J. M., Ryan, P. B., Reich, C. G., Hartzema, A. G., Stang, P. E. (2012). Validation of a common data model for active safety surveillance research. J Am Med Inform Assoc 19:54e60. Doi:10.1136/amiajnl-2011-000376

Pednekar, P. P., Ágh, T., Malmenäs, M., ..., Peterson, A. M. (2019). Methods for Measuring Multiple Medication Adherence: A Systematic Review Report of the ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group. Value in Health, vol 22. 139-156. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.08.006>

Peterson, A.M., Nau, D.P., Cramer, J.A., Benner, J., Gwadry-Sridhar, F., Nichol, M. (2007). A Checklist for Medication Compliance and Persistence Studies Using Retrospective Databases. *Value Health*. 2007 Jan-Feb;10(1):3-12. Doi: 10.1111/j.1524-4733.2006.00139.x.

Rahu, M., & Vorobjov, S. (2006). Ravijärgimus: hindamine ja mõjurid. *Eesti Arst*. Doi: <https://doi.org/10.15157/ea.v0i0.10042>

Ravimiregister. (2023). ATC puu. Humaanravimid. https://www.ravimiregister.ee/default.aspx?pv=Loendid.ATCPuu#tab_1-tab (05.05.2023).

Roth, G.A, Abate, D., Abate, K.H., ..., Murray, C.J.L. (2018). Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* vol 392, Issue 10159, 1736-1788.

Sachson, C. (2021). Our Journey. Where the OHDSI Community has been and Where We are Going. <https://www.ohdsi.org/wp-content/uploads/2021/09/OHDSI-Book2021-Final.pdf> (05.05.2023).

Solvak, M., Vilo, J., Reisberg, S., ..., Kerikmäe, T. (2022). Programmi RITA tegevuse 1 projekti „Masinõppe ja AI toega teenused” lõpparuanne. https://www.etag.ee/wp-content/uploads/2022/05/RITA_MAITT_LOPPARUANE_FINAL.pdf (05.05.2023).

Stirratt, M. J., Dunbar-Jacob, J., Crane, H. M., ..., Nilsen, W. J. (2015). Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. *Transl Behav Med*. 5(4): 470–482. Doi: 10.1007/s13142-015-0315-2

Tenny, S., Abdelgawad, I. “Statistical Significance.” National Library of Medicine. November 21, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083828/> (05.05.2023)

Tervisekassa. (2018). Digiretsepti liidestusjuhend 3.10. <https://www.tervisekassa.ee/partnerile/it-juhendid> (05.05.2023).

UCLA. (2021). Introduction to linear mixed models. Statistical Method and Data Analytics. <https://stats.oarc.ucla.edu/other/mult-pkg/introduction-to-linear-mixed-models/> (05.05.2023).

Vollmer, W. M., Xu, M., Feldstein, A., Smith, D., Waterbury, A., Rand, C. (2012). Comparison of pharmacy-based measures of medication adherence. BMC Health Serv Res 12, 155. Doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-155>

Vorobjov, S., Salekešin, M. (2018). Metadoonasendusravil olevad kliendid ning nende ravijärgimus. Tallinn: Tervise Arengu Instituut.

Vrijens, B., Antoniou, S., Burnier, M., de la Sierra, A., Volpe, M. (2017). Current Situation of Medication Adherence in Hypertension. Front. Pharmacol, vol 8. Doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00100>

Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D. A., ..., Urquhart, J. (2012). A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. Br J Clin Pharmacol, 73:5, 691–705. Doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x

Waters, H., Graf, M. (2018). The cost of Chronic Diseases in the U.S. Milken Institute. https://milkeninstitute.org/sites/default/files/reports-pdf/ChronicDiseases-HighRes-FINAL_2.pdf (05.05.2023)

WHO. (2003). Adherence to long-term therapies: evidence for action. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (05.05.2023)

WHO. (2022). Noncommunicable diseases. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (05.05.2023).

WHO (2023). Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification. <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification#:~:text=In%20the%20Anatomical%20Therapeutic%20Chemical,groups%20at%20five%20different%20levels> (05.05.2023).

Wickham, H., Bryan, J. (2015). R Packages. <https://r-pkgs.org/> (05.05.2023)

Williams, A. B., Amico, K. R., Bova, C., Womack, J. A. (2013). A Proposal for Quality Standards for Measuring Medication Adherence in Research. *AIDS Behav* 17, 284–297. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10461-012-0172-7>

Zhaowei, M., Ming, L., Qing, Z., ..., Jianping, Z. (2015). Gender and Age Impacts on the Association Between Thyroid Function and Metabolic Syndrome in Chinese. *Medicine* 94(50):p e2193. Doi: 10.1097/MD.0000000000002193

Lisad

Lisa 1. Põhilised ravijärgimuse mõõtmise meetodid ning võrdlus

Põhilised ravijärgimuse mõõtmise meetodid ning võrdlus (Lam & Fresco, 2015; Williams *et al.*, 2013; Stirratt *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2007; Kuusik, 2022)

| Meetod | Plussid | Miinused |
|---|---|--|
| Ravimi või selle metaboliitide mõõtmine kehas (otsene/objektiivne) | <ul style="list-style-type: none"> • Täpne • Näitab selgelt, kas inimene on tarvitanud ravimit | <ul style="list-style-type: none"> • Binaarne tulemus (manustas/ei manustanud) • Suur ajakulu • Kallis • Mõjutatav füsioloogiast, teistest ravimitest ning ravimi metabolismist |
| Enese või tervishoiu pakkuja hinnang järgimusele (kaudne/subjektiivne) | <ul style="list-style-type: none"> • Soodne • Lihtne kasutada • Kiire tagasiside | <ul style="list-style-type: none"> • Mitte väga usaldusväärne • Tulemus võib olla mõjutatud konkreetse skaala, inimese või tervishoiu teenuseosutaja poolt |
| Sekundaarne andmebaasi analüüs (kaudne/objektiivne) | <ul style="list-style-type: none"> • Mugav kaardistada järgimust mastaapsel valimil • Võimalik hinnata järgimust mitme ravimi tarbimisel • Sõltub saadud andmete ja päritud andmebaasisüsteemi kvaliteedist • Järgimus arvutatud pideva numbrilise väärtusena | <ul style="list-style-type: none"> • Ei kajasta ravimi tarvitamise alusel järgimust, vaid ravimteraapiast osavõttu • Ei saa hinnata järgimuse tulemuse põhjust individuaalselt ega mittejärgimuse põhjust • Sobib ainult ravimite korral, mida peab järjepidevalt välja ostma |
| Ravimite lugemine (kaudne/objektiivne) | <ul style="list-style-type: none"> • Soodne • Lihtne kasutada • Tihtipeale täpsem kui sekundaarne andmebaasi analüüs | <ul style="list-style-type: none"> • Ei ole võimalik kasutada ravimitel, mille doos on mitte-diskreetselt määratud • Ei joonistu välja ravimi tarbimise muster • Mõjutatud patsiendi poolt, kui patsient peab presenteerima ise tulemused |
| Ravisündmuse monitoorimissüsteem (<i>medication event monitoring system</i> - MEMS) (kaudne/objektiivne) | <ul style="list-style-type: none"> • Täpsem kui tavapärane ravimite ülelugemine • Joonistub välja ravimi tarvitamise muster • Vähem mõjutatav patsiendi poolt | <ul style="list-style-type: none"> • Sõltub süsteemi funktsioneerimisest • Nõuab spetsiaalset pakendit • Kõrgem hind • Pakend võib tekitada patsiendile ebamugavust (suur ning arvamus, et patsient on pideva järelvalve all) |

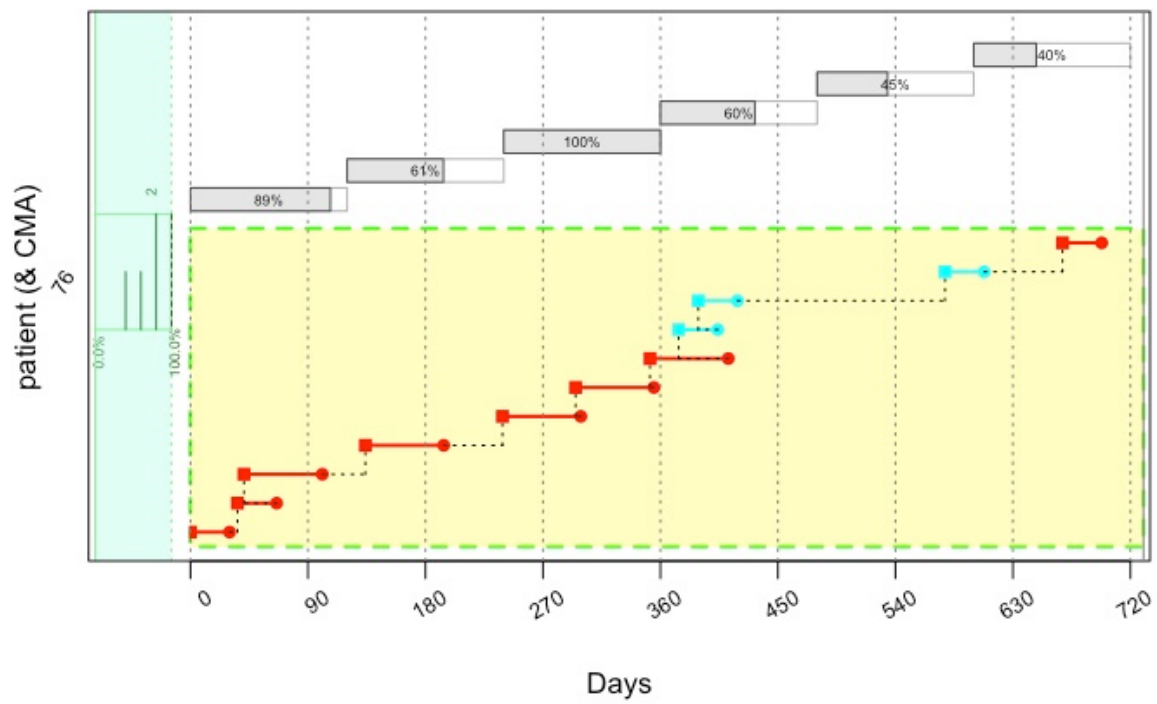
Lisa 2. Erinevate CMA arvutuskäikude erinevused

Erinevate CMA arvutuskäikude erinevused (Vollmer *et al.*, 2012)

| | |
|------|---|
| CMA1 | Esimese ja viimase ravisündmuse vahele jääv ravimi päeva varu/kestus (<i>days supply</i>), millesse ei ole kaasatud viimase ravisündmuse päeva varu ning leitud väärtus jagatakse esimese ja viimase ravisündmuse alguse vahele jääva ajaperioodiga. |
| CMA2 | Esimese ja viimase ravisündmuse vahele jääv ravimi päeva varu, millesse on kaasatud ka viimase ravisündmuse päeva varu, ning leitud väärtus jagatakse esimese ravisündmuse alguse ja viimase ravisündmuse lõpu vahele jääva ajaperioodiga. |
| CMA3 | Sama, mis CMA1, kuid väärtustele üle ühe (inimene on välja ostnud ravimeid tihemini kui ette määratud) on seatud piir kui 1 (ravi järgimus on 100%) |
| CMA4 | Sama, mis CMA2, kuid väärtustele üle ühe (inimene on välja ostnud ravimeid tihemini kui ette määratud) on seatud piir kui 1 (ravi järgimus on 100%) |
| CMA5 | Esimese ja viimase ravisündmuse vahele jääb ikka ravimi päeva varu, kuid uus ravisündmus algab alles siis, kui eelmine ravisündmus on ravimi päevavaru järgi lõppenud (see hoiab ära olukorra, kus inimesel, kes ei ole vaatluse all oleva perioodi alguses tarvitanud/välja ostnud ravimit hea järgimusega, kuid on perioodi lõpus tarvitanud/välja ostnud ravimi sagedamini kui soovitatud, on presenteeritud järgimus paremini, kui see tegelikult on). Sarnaselt CMA1-le ei ole kaasatud viimase sündmuse päeva varu. Kogu perioodi päevane varu on jagatud esimese ja viimase ravisündmuse alguse vahele jääva päevade arvuga. |
| CMA6 | Sama, mis CMA5, kuid analoogselt CMA2-le on arvutuskäiku kaasatud ka viimase ravisündmuse päevane varu ning väärtus on jagatud esimese ravisündmuse alguse ja viimase ravisündmuse lõpu vahele jääva ajaperioodiga. |
| CMA7 | CMA6 mõõdiku laiendus, mis arvestab asjaoluga, et vaatluse all oleva ravisündmuse eelselt võib inimesel olla eelmisest ravisündmusest alles veel ravimi varu (see ei oma tähtsust kui vaatlusperiood ja ravisündmus algavad samaaegselt). Kui eelnevast ravisündmusest eksisteerib potentsiaalselt |

| | |
|------|---|
| | ravimivaru, kannab CMA7 eelmise ravimi varu vaatluse all oleva perioodi aknasse ning ravimvaru jagatakse kogu vaatlusperioodi all oleva päevade arvuga. |
| CMA8 | Kui vaatlusaknale eelnevalt esineb võimalik ravimi varu, siis alustatakse järgimuse mõõtmist alates ajaperioodist kui eelmine ravisündmus on teoreetiliselt lõppenud (eelmist ravisündmust ei kanta üla nagu CMA7 puhul, vaid alustatakse mõõtmist viivitusega vaatlusakna sees olevate ravisündmuste mõõtmist). Viivitusega leitud ravisündmuste jaoks kulunud päevade arv jagatakse teoreetiliselt lõppema pidanud vaatlusaknast väljas oleva ravisündmusega ja vaatlusakna lõpu vahele jäävate päevade arvuga. |

Lisa 3. AdhereR liugakna funktsiooni poolt genereeritud joonis



AdhereR liugakna funktsiooni poolt genereeritud joonis (Dima *et al.*, 2022)

Lisa 4. ATC puu

| Humaanravimid | Veterinaarravimid |
|--|-------------------|
| + A SEEDEKULGLA JA AINEVAHETUS | Pakendid |
| + B VERI JA VERELOOMEORGANID | Pakendid |
| + C KARDIOVASKULAARSÜSTEEM | Pakendid |
| + D DERMATOLOOGIAS KASUTATAVAD AINED | Pakendid |
| + G UROGENITAALSÜSTEEM JA SUGUHORMOONID | Pakendid |
| + H SÜSTEEMSED HORMOONPREPARAADID, V.A SUGUHORMOONID JA INSULIINID | Pakendid |
| + J INFEKTSIOONIVASTASED AINED SÜSTEEMSEKS KASUTAMISEKS | Pakendid |
| + L KASVAJAVASTASED JA IMMUNOMODULEERIVAD AINED | Pakendid |
| + M SKELETI-LIHASSÜSTEEM | Pakendid |
| + N NÄRVISÜSTEEM | Pakendid |
| + P PARASIIDIVASTASED AINED, INSEKTITSIIDID JA REPELLENDID | Pakendid |
| + R HINGAMISSÜSTEEM | Pakendid |
| + S MEELEELUNDID | Pakendid |
| + V VARIA | Pakendid |

Humaanravimite ATC puu (Ravimiregister, 2023)

Lisa 5. Krooniliste haiguste vastu tarvitavad ravimid

| ATC kood | RxNorm toimeaine concept_id | Toimeaine nimetus |
|----------|--------------------------------|-------------------------|
| A10AB05 | {1567198} | aspart-insuliin |
| A10AE04 | {1502905} | glargiin-insuliin |
| A10AE05 | {1516976} | detemir-insuliin |
| A10BA02 | {1503297} | metformiin |
| A10BB09 | {19059796} | gliklasiid |
| A10BB12 | {1597756} | glimepiriid |
| A10BD07 | {1580747,1503297} | metformiin+sitagliptiin |
| B01AA03 | {1310149} | varfariin |
| B01AC04 | {1322184} | klopidogreel |
| B01AE07 | {40228152} | dabigatraaneteksilaat |
| B01AF01 | {40241331} | rivaroksabaan |
| B01AF02 | {43013024} | apiksabaan |
| C01AA05 | {1326303} | digoksiin |
| C01BC03 | {1353256} | propafenoon |
| C01BD01 | {1309944} | amiodaroon |
| C01DA14 | {1383815} | isosorbiitmononitraat |
| C01EB15 | {19005626} | trimetasidiin |
| C02AC05 | {19011021} | moksonidiin |
| C03AA03 | {974166} | hüdroklorotiasiid |
| C03BA11 | {978555} | indapamiid |
| C03CA01 | {956874} | furosemiid |
| C03CA04 | {942350} | torasemiid |
| C03DA01 | {970250} | spironolaktoon |
| C04AD03 | {1331247} | pentoksüfülliin |

| | | |
|---------|--------------------------|------------------------------------|
| C07AB02 | {1307046} | metoprolol |
| C07AB07 | {1338005} | bisoprolol |
| C07AB12 | {1314577} | nebivolol |
| C08CA01 | {1332418} | amlodipiin |
| C08CA02 | {1353776} | felodipiin |
| C08CA08 | {19020061} | nitrendipiin |
| C08CA09 | {19004539} | latsidipiin |
| C08CA13 | {19015802} | lerkanidipiin |
| C08DA01 | {1307863} | verapamiil |
| C09AA02 | {1341927} | enalapriil |
| C09AA04 | {1373225} | perindopriil |
| C09AA05 | {1334456} | ramipriil |
| C09AA09 | {1363749} | fosinopriil |
| C09BB04 | {1373225,1332418} | perindopriil+amlodipiin |
| C09BX01 | {1373225,1332418,978555} | perindopriil+amlodipiin+indapamiid |
| C09CA01 | {1367500} | losartaan |
| C09CA03 | {1308842} | valsartaan |
| C09CA06 | {1351557} | kandesartaan |
| C09CA07 | {1317640} | telmisartaan |
| C09CA08 | {40226742} | olmesartaanmedoksomiil |
| C09DB02 | {40226742,1332418} | olmesartaanmedoksomiil+amlodipiin |
| C09DB04 | {1332418,1317640} | telmisartaan+amlodipiin |
| C10AA01 | {1539403} | simvastatiin |
| C10AA05 | {1545958} | atorvastatiin |
| C10AA07 | {1510813} | rosuvastatiin |
| G02BB01 | {1552310,1548195} | etonogestreel+etünüülöstradiool |
| G03AA10 | {19097684,1549786} | gestodeen+etünüülöstradiool |

| | | |
|---------|--------------------|------------------------------------|
| G03AA12 | {1549786,1512674} | drospirenoon+etüinüülöstradiool |
| G03AA13 | {1549786,1518198} | norelgestromiin+etüinüülöstradiool |
| G03CA03 | {1548195} | östradiool |
| G04CA02 | {924566} | tamsulosiin |
| G04CA52 | {989482,924566} | tamsulosiin+dutasteriid |
| H02AB04 | {1506270} | metüülprednisoloon |
| H02AB06 | {1550557} | prednisoloon |
| H03AA01 | {1501700} | naatriumlevotüroksiin |
| M04AA01 | {1167322} | allopurinool |
| M05BB03 | {19095164,1557272} | alendroonhape+kolekaltsiferool |
| N03AF01 | {740275} | karbamasepiin |
| N03AG01 | {745466} | valproehape |
| N03AX16 | {734354} | pregabaliin |
| N06AA09 | {710062} | amitriptüliin |
| N06AB03 | {755695} | fluoksetiin |
| N06AB05 | {722031} | paroksetiin |
| N06AB06 | {739138} | sertraliin |
| N06AB10 | {715939} | estsitalopraam |
| N06AX11 | {725131} | mirtasapiin |
| N06AX14 | {19041910} | tianeptiin |
| N06AX16 | {743670} | venlafaksiin |
| N06AX21 | {715259} | duloksetiin |
| N07CA01 | {19020124} | beetahistiin |
| N07CA02 | {19097481} | tsinnarisiin |
| R03AK06 | {1149380,1137529} | salmeterool+flutikasoon |
| R03AK07 | {1196677,939259} | formoterool+budesoniid |
| R03DC03 | {1154161} | montelukast |

| | | |
|---------|----------|-------------|
| S01ED01 | {902427} | timolool |
| S01EE01 | {954688} | latanoprost |
| S01EE04 | {904501} | travoprost |

Lihtlitsents

Mina, Johannes Holm,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose “*AdherenceFromOMOP*: tarkvara sekundaarse ravijärgimuse mõõtmiseks OMOP andmeformaadis terviseandmetel”, mille juhendajad on Raivo Kolde (PhD) ja Marek Oja (PhD), reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace Creative Commons lihtlitsentsiga CC BY NC ND 4.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Johannes Holm

08.05.2023