UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY



DATA MINING V ZDRAVOTNEJ POISŤOVNI

DIPLOMOVÁ PRÁCA

2019 Bc. Veronika Joščáková

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY

DATA MINING V ZDRAVOTNEJ POISŤOVNI

DIPLOMOVÁ PRÁCA

Študijný program:	Ekonomicko-finančná matematika a modelovanie
Študijný odbor:	1114 Aplikovaná matematika
Školiace pracovisko:	Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Vedúci práce:	Mgr. Henrieta Tulejová, MSc.

Bratislava 2019 **Bc. Veronika JOŠČÁKOVÁ**

61767966

Univerzita Komenského v Bratislave
Fakulta matematiky, fyziky a informatiky

ZADANIE ZÁVEREČNEJ PRÁCE

Meno a priezvisko študenta: Bc. Veronika Joščáková
Študijný program: ekonomicko-finančná matematika a modelovanie (Jednoodborové štúdium, magisterský II. st., denná forma)
Študijný odbor: aplikovaná matematika
Typ záverečnej práce: diplomová
Jazyk záverečnej práce: slovenský
Sekundárny jazyk: anglický

Názov: Data mining v zdravotnej poisťovni.
Data mining in a health insurance company.

Anotácia: Zdravotné poisťovne majú k dispozícii významné množstvo dát ohľadom spotreby zdravotnej starostlivosti poistencov. Dôvera zdravotná poisťovňa realizuje niekoľko inovatívnych projektov na zlepšenie kvality zdravotnej starostlivosti a spomalenie rastu nákladov na zdravotnú starostlivosť. V rámci týchto projektov využíva dostupné data na analyzovanie správania sa lekárov a pacientov alebo vývoj nových spôsobov platenia lekárov a motivácie pacientov k starostlivosti o vlastné zdravie.

Vedúci: Mgr. Henrieta Tulejová, MSc.
Katedra: FMFI.KAMŠ - Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Vedúci katedry: prof. RNDr. Daniel Ševčovič, DrSc.

Dátum zadania: 25.01.2018

Dátum schválenia: 25.01.2018 prof. RNDr. Daniel Ševčovič, DrSc.
garant študijného programu

.....
študent

.....
vedúci práce

Poďakovanie Touto cestou sa chcem v prvom rade poďakovať vedúcej práce, Mgr. Henriete Tulejovej, MSc. za cenné rady a čas, ktorý venovala pre úspešné dokončenie tejto práce. Veľká vďaka patrí taktiež Mgr. Matejovi Poliakovi za jeho pomoc, ochotu a pripomienky počas písania práce a ostatným kolegom zo zdravotnej poisťovne Dôvera za príjemnú pracovnú atmosféru.

Moje veľké ĎAKUJEM chcem vysloviť rodičom za ich starostlivosť, lásku a finančnú podporu a taktiež zvyšku rodiny a kamarátom za neprestajnú psychickú oporu.

Abstrakt v štátnom jazyku

JOŠČÁKOVÁ, Veronika: Data mining v zdravotnej poisťovni [Diplomová práca], Univerzita Komenského v Bratislave, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky, Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky; školiteľ: Mgr. Henrieta Tulejová, MSc., Bratislava, 2019, 63 s.

V práci sa zaoberáme analýzou služby zdravotnej poisťovne Dôvera - Bezpečné lieky online. Tá je nástrojom, ktorý sa snaží ovplyvňovať správanie lekárov v oblasti liekových interakcií. Skúmame jej vplyv na počet predpísaných liekov, ktoré vytvárajú interakcie. Tento vplyv modelujeme pomocou viacúrovňových modelov, konkrétne viacúrovňovou logisticko-binomiálnou regresiou. Odhady vykonávame pomocou bayesovskej štatistickej inferencie. Pre komplikovanosť modelu používame na výpočet odhadov program STAN. Model aplikujeme na dva typy dát, ktoré sa líšia spôsobom prepočtu liekových interakcií. Nakoniec výsledky porovnávame.

Kľúčové slová: Bayesovská štatistická inferencia, Bezpečné lieky online, Liekové interakcie, Prepočet liekových interakcií, STAN, Viacúrovňová logisticko-binomiálna regresia, Viacúrovňový model

Abstract

JOŠČÁKOVÁ, Veronika: Data mining in a health insurance company [Diploma Thesis], Comenius University in Bratislava, Faculty of Mathematics, Physics and Informatics, Department of Applied Mathematics and Statistics; Supervisor: Mgr. Henrieta Tulejová, MSc., Bratislava, 2019, 63 p.

The aim of this diploma thesis is to analyse the product of the health insurance company Dôvera - Bezpečné lieky online. It is a tool which tries to influence the behaviour of physicians from the view of drug interactions. This influence is formed by multilevel models, specifically multilevel logistic-binomial regression. We estimate the results by Bayesian statistical inference. We use the STAN programme to calculate the results because of the complexity of the model. The model is applied on two types of the data, which differ in the way of the calculation of the drug interactions. We compare the results in the final part of the thesis.

Keywords: Bayesian statistical inference, Bezpečné lieky online, Calculation of drug interactions, Drug interactions, Multilevel logistic-binomial regression, Multilevel model, STAN

Obsah

Úvod 8

1 Lieky a vzťahy medzi liečivami **10**

1.1 Farmakológia 10

1.2 Liečivá, lieky 11

1.2.1 ATC klasifikácia 11

1.3 Vzájomné vzťahy medzi liečivami, liekové interakcie 13

1.3.1 Žiadúce liekové interakcie 14

1.3.2 Delenie liekových interakcií 14

1.4 Nástroje pre znižovanie počtu liekových interakcií 15

1.4.1 Bezpečné lieky online 17

2 Matematické metódy využívané v práci **19**

2.1 Viacúrovňový model 19

2.1.1 Typy modelov 21

2.2 Viacúrovňová logistická regresia 23

2.2.1 Viacúrovňová logisticko-binomiálna regresia 24

2.3 Odhad parametrov modelu 24

2.3.1 Porovnanie klasického a bayesovského prístupu 25

2.3.2 Bayesovská štatistická inferencia 25

2.4 Program STAN 26

2.4.1 Výstup modelovania pomocou programu Stan 27

2.4.2 Konvergenčné kritérium 28

2.4.3 Interval najvyššej hustoty HDI 29

3 Analýza liekových interakcií **30**

3.1 Spôsob určovania liekových interakcií 30
3.1.1 Starý prepočet liekových interakcií 30
3.1.2 Nový prepočet liekových interakcií 31
3.2 Dáta 32
3.2.1 Základná štatistika nad dátami 35
3.3 Formulácia problému 38
3.4 Model 39
3.4.1 Model v jazyku STAN 42
3.5 Výsledky 45
3.5.1 Dáta prepočítané starým spôsobom 45
3.5.2 Dáta prepočítané novým spôsobom 50
3.5.3 Porovnanie 55
Záver 58

Literatúra **61**

Úvod

Keďže zdravotné poisťovne disponujú obrovským množstvom dát, vrátane zdravotnej poisťovne Dôvera, vieme ich využiť na analyzovanie rozbehnutých projektov, ktoré zrealizovala. Tieto analýzy budeme vykonávať pomocou metód data miningu, čo predstavuje akýsi proces skúmania vzťahov vo veľkých dátových súboroch využívajúci metódy štatistiky, databázových systémov a strojového učenia. Podrobnejšie informácie o data miningu sú pekne spracované napríklad v práci [2].

Už dlhšiu dobu je žiadaná informovanosť o rizikách liekových interakcií, ktoré sa znásobujú vplyvom kombinovanej farmakoterapie, či už ide o krátkodobé alebo dlhodobé užívanie. So zvyšujúcim sa počtom liekov, ktoré pacient užíva, narastá riziko vzniku liekových interakcií exponenciálne. Väčšinou je tento jav chápaný ako negatívny, pretože jeho vplyvom dochádza k zlyhávaniu farmakoterapie. V horšom prípade môžu mať liekové interakcie na organizmus chorého dokonca škodlivé účinky. Tie môžu prerásť do takej miery, že je potrebná hospitalizácia. Liečba sa komplikuje a jej trvanie sa predĺžuje. Preto by sa téma liekových interakcií nemala podceňovať. Dôkazom toho sú aj rôzne metódy využívané vo svete, ktoré sa snažia ovplyvňovať správanie lekárov pri predpisovaní liekov. Jedným takýmto nástrojom na Slovensku je služba Bezpečné lieky online, ktorá je jedným z produktov poisťovne Dôvera. Cieľom našej práce je práve zhodnotenie tejto služby v zmysle, či naozaj tento nástroj pomáha lekárom znižovať počet takých predpísaných liekov, ktoré by vytvárali nežiadúcu liekovú interakciu s iným liekom.

Práca je rozdelená na tri časti. V prvej kapitole zľahka predstavujeme svet liekov. Už od nepamäti tu bola snaha ľudí nájsť spôsob, ako vyliečiť rôzne choroby a zbaviť sa bolesti. Postupne sa človek zoznamoval s účinkami jednotlivých rastlín, ktoré boli prvými liečivými prostriedkami. A tak sa tieto poznatky začali zaznamenávať už starými národmi ako sú Egypťania, Gréci, Rimania a podobne, kde niektoré z nich siahajú až do čias pred naším letopočtom. Takto sa farmakológia v dnešnom ponímaní vyvíjala už minimálne niekoľko desiatok storočí a stále sa vyvíja ďalej. Preto postupne uvádzame základné pojmy farmakológie, definujeme napríklad, čo je to liek a opisujeme ATC klasifikáciu liekov. Následne prechádzame k pojmu liekové interakcie. Popisujeme ich vznik a dostávame sa k tomu, že aj keď tento pojem vyvoláva negatívne pocity, niektoré

liekové interakcie sú cielené a označujú sa za žiaduce. V tejto časti taktiež v krátkosti opisujeme aj spomínaný produkt zdravotnej poisťovne Dôvera - Bezpečné lieky online. Vychádzame tu hlavne zo zdrojov [14], [16], [17], [18], [19] a [23].

Ďalšia časť práce je venovaná metódam a modelom, ktoré používame v tretej kapitole. Popisujeme predovšetkým modelovanie dát pomocou viacúrovňovej regresie, ktorá je známa aj pod pojmom hierarchický model. Postupne predstavujeme na aký typ dát je vhodné ho použiť a uvádzame jeho rôzne typy na príklade dvojúrovňového lineárneho modelu. Stručne sa venujeme aj logistickej a logisticko-binomiálnej regresii, pretože s ňou pracujeme v tretej kapitole. Pri týchto komplikovanejších modeloch využívame vhodnejšie výpočtové prostredie a to program STAN, ktorý taktiež v krátkosti popisujeme. V tejto kapitole čerpáme informácie hlavne z [11], [12], [24].

Po prvých dvoch teoretických kapitolách nasleduje tretia, ktorá je praktická a v nej už postupne predstavujeme konkrétny problém, ktorým sa zaoberáme. Cieľom je nejakým spôsobom modelovať vplyv využívania služby Bezpečné lieky online na predpisovanie liekov, ktoré by vytvárali interakcie. Očakávame, že táto služba prispieva práve k znižovaniu počtu takýchto predpísaných liekov. Preto najprv definujeme spôsob prepočtu liekových interakcií, popisujeme dáta, ktoré máme k dispozícii a následne formulujeme konkrétny problém, ktorým sa v práci zaoberáme. Potom opisujeme model, ktorý aplikujeme na naše dáta. Tým je logisticko-binomiálna regresia, ktorou skúmame pravdepodobnosť, že pri predpise lieku vznikne lieková interakcia. Čo nás ale najviac zaujíma je to, aký vplyv má na túto pravdepodobnosť služba Bezpečné lieky online. Očakávame, že pravdepodobnosť vzniku interakcie pri predpise lieku bude nižšia v prípade, keď sa liek predpíše online, teda pomocou spomínanej služby.

Keďže spôsob prepočtu liekových interakcií v službe Bezpečné lieky online nie je úplne ideálny, pracuje sa na jeho vylepšení. V našej práci používame dáta, ktoré popisujú interakcie zachytené službou a tento spôsob prepočtu označujeme ako starý. Takisto máme dáta s liekovými interakciami, ktoré sú prepočítané spôsobom lepšie zachytávajúcim realitu. Označujeme ho ako nový spôsob prepočtu a oba spôsoby sú definované v tretej kapitole. Očakávame, že vplyv služby sa prejaví hlavne na prvých spomínaných dátach. Výsledky z oboch modelovaní následne porovnávame.

Kapitola 1

Lieky a vzťahy medzi liečivami

V tejto kapitole si postupne definujeme základné pojmy ako je farmakológia, farmakoterapia, lieky, liekové interakcie atď. Uvádzame aj zopár základných delení liekových interakcií. V tejto časti vychádzame hlavne z odbornej literatúry [14] a [18]. Koniec kapitoly je venovaný nástrojom, ktorými je možné znižovať počet predpísaných liekov vstupujúcich do interakcie.

1.1 Farmakológia

Farmakológia je vedný odbor, ktorý študuje vplyv látok a liečiv na biologické systémy. Dôležité je poukázať na rozdiel medzi pojmami farmakológia a farmácia, ktorá sa zaoberá liekmi po chemickej (príprava liečiv), technologickej (spracovanie liečiv) a obchodnej stránke.

Farmakoterapia je jedným z liečebných postupov, ktorým sa snažíme ovplyvniť chorobu pomocou liečiv a poskytuje tiež návody dávkovania liekov pri rôznych chorobných stavoch.

Medzi dve základné oblasti, ktorými sa farmakológia zaoberá, patria:

- **Farmakodynamika -** zahŕňa náuku, ktorá sa týka mechanizmov účinkov liekov, sleduje pôsobenie látky na organizmus.
- **Farmakokinetika -** zapodieva sa osudom liečiva v organizme, teda tým, čo organizmus robí s látkou, napr. absorpcia, metabolizmus, časový priebeh koncentrácie liečiva v biologických tekutinách a pod.

1.2 Liečivá, lieky

Pod pojmom liečivo, iným slovom farmakum, rozumieme akékoľvek látky alebo produkty, ktoré sa používajú za účelom modifikácie či skúmania fyziologických systémov, alebo taktiež patologických stavov v prospech užívateľa látky. Patria sem:

- **Liečivé látky -** sú látky, resp. zmesy látok akéhokoľvek pôvodu (či už s definovanou chemickou štruktúrou alebo nedefinovanou) určené pre prípravu ďalších liečiv.
- **Liečivé prípravky -** sú liečivé látky sformované do liekovej formy, môžu byť použité v terapii aj prevencii, napríklad ako diagnostické prostriedky.
- **Lieky -** liečivé látky a prípravky upravené v takej forme, že sú vhodné k použitiu a vydávané pacientom.

Liečivo má zvyčajne viacero účinkov, ktoré zadeľujeme buď do kategórie hlavných alebo vedľajších účinkov. Do prvej skupiny patria účinky, ktorými dosahujeme terapeutický efekt, ostatné účinky považujeme za vedľajšie.

1.2.1 ATC klasifikácia

Je potrebné spomenúť, že existuje veľa spôsobov klasifikácie liekov. Preto pre naše potreby uvádzame jednu z nich a to **ATC klasifikáciu**. Táto skratka predstavuje anatomicko-terapeuticko-chemický klasifikačný systém. Spravuje ho *Kolaboračné centrum pre štatistiku a metodológiu liekov (Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)* Svetovej zdravotníckej organizácie. Klasifikácia do jednotlivých skupín spočíva v tom, na aký orgán, resp. sústavu je orientovaný terapeutický účinok lieku a tiež podľa farmakologických a chemických vlastností. Lieky sa tak klasifikujú na piatich úrovniach, kde ATC kód lieku je následne tvorený kombináciou siedmych čísel a písmen. Popis úrovní je nasledovný:

- ***1. úroveň -*** zaradenie do anatomickej skupiny, označenie písmenom.
- ***2. úroveň -*** zaradenie do hlavnej terapeutickej skupiny, označenie dvomi číslicami.

- ***3. úroveň -*** zaradenie do terapeutickej podskupiny, označenie písmenom.
- ***4. úroveň -*** zaradenie do chemickej, terapeutickej alebo farmakologickej podskupiny, označenie písmenom.
- ***5. úroveň -*** značí chemickú podskupinu, označenie dvomi číslicami.

Takto lieky napríklad podľa prvej úrovne delíme do 14 skupín, ktoré môžeme vidieť v nasledujúcej tabuľke 1.1.

Označenie skupiny	Názov skupiny
A	Tráviaci trakt a metabolizmus
B	Krv a krvotvorné orgány
C	Kardiovaskulárny systém
D	Dermatologiká
G	Urogenitálny trakt a pohlavné hormóny
H	Systémové hormonálne liečivá s výnimkou pohlavných hormónov a inzulínov
J	Antiinfektíva na systémové použitie
L	Cytostatiká a imunomodulátory
M	Muskuloskeletálny systém
N	Centrálna nervová sústava
P	Antiparazitiká
R	Respiračný systém
S	Zmyslové orgány
V	Rôzne (vária)

Tabuľka 1.1: Delenie ATC skupín liekov podľa prvej úrovne - zaradenie do anatomickej skupiny.

V tabuľke 1.2 uvádzame príklad definície lieku na konkrétnej ATC skupine podľa piatich úrovní.

Klasifikácia liekov podľa ATC skupín, delenie na jednotlivých úrovniach a ďalšie informácie o liekoch sú dostupné aj na internetovej stránke [16]. V tomto odseku sme vychádzali hlavne z článku [17].

Označenie skupiny	Názov skupiny
A	Tráviaci trakt a metabolizmus
A01	Stomatologické liečivá
A01A	Stomatologické liečivá
A01AA	Látky na prevenciu zubného kazu
A01AA01	Fluorid sódny

Tabuľka 1.2: Príklad lieku s ATC skupinou $A01AA01$ a jeho zaradenie do skupín podľa jednotlivých úrovní.

1.3 Vzájomné vzťahy medzi liečivami, liekové interakcie

Liečivo, ktoré je podané pacientovi, pôsobí svojimi účinkami buď na samostatnom orgáne, telovom systéme alebo v celom organizme. Ak je cieľom ovplyvniť príčinu choroby, ale taktiež aj rôzne pridružené prejavy ako napríklad bolesť, potom je viac pravdepodobné, že namiesto užívania jedného lieku, odborne monoterapia, sa bude podávať kombinácia viacerých liečiv naraz. To sa môže takisto stať pri liečení viacerých diagnóz u daného pacienta. Takéto situácie následne vedú k prípadom, kde sa liečivá v organizme vzájomne ovplyvňujú a dostávame sa tak k pojmu interakcia.

Pod **liekovou interakciou** rozumieme stav, kedy dochádza k zmene účinku nejakého lieku ako dôsledok nedávneho alebo paralelného užívania iného lieku, respektíve liekov. Do skupiny liekových interakcií spadajú aj prípady typu liek-potraviny, liek-bylinky alebo taktiež liek-ochorenie. Lieková interakcia môže nastať takisto vďaka náhodnému užitiu alebo nedostatku poznatkov o účinných látkach obsiahnutých v lieku. Tie môžu byť ovplyvňované napríklad aj množstvom prijatej potravy, či časom medzi požitím lieku a jedla.

Ak už interakcia nastane, vedie to k rôznym následkom. Môže dôjsť napríklad k zvýšeniu účinku jedného lieku druhým a to môže následne spôsobiť predávkovanie. Na druhej strane môže jeden liek znížiť účinok iného lieku a tento stav vedie k zastaveniu liečby kvôli nedostatočnému požitiu účinnej látky. Takisto v niektorých prípadoch do-

chádza k úplne inému efektu, aký je očakávaný a zvyšuje sa riziko vzniku vedľajších účinkov. Tými sú napríklad zmeny ako pľúcna, renálna (obličková) či hepatálna (pečeňová) toxicita alebo môže dochádzať k nečakaným reakciám ako zvýšenie krvného tlaku a pod.

Jedným špeciálnym prípadom interakcií, ktorý je vhodné spomenúť, sú duplicity. K nim dochádza pri užívaní liekov, ktoré obsahujú rovnaké alebo veľmi podobné účinné látky. Táto kombinácia nebýva pre pacientov užitočná, skôr je to zbytočná, či zdraviu škodlivá liečba.

1.3.1 Žiadúce liekové interakcie

Pojem liekových interakcií vyvoláva u ľudí väčšinou pocit, že ide o negatívny jav. Je potrebné preto spomenúť a poukázať na to, že nie všetky interakcie sú nechcené. Existujú aj tzv. žiadúce liekové interakcie, alebo pozitívne interakcie, ktoré lekári používajú na dosiahnutie požadovaného alebo lepšieho terapeutického účinku a preto sú takéto kombinácie liekov predpísané cielene.

Jedným z príkladov je podávanie lieku, ktorý súčasne obsahuje účinné látky lopinavir a ritonavir. Užívajú ho pacienti s infekciou HIV, kde kombinácia týchto látok vedie k zmenenému metabolizmu lopinaviru a zvyšuje jeho koncentrácie a účinnosť.

1.3.2 Delenie liekových interakcií

Je mnoho spôsobov delení liekových interakcií. My si uvedieme dva, kde s delením podľa klinickej závažnosti budeme ďalej pracovať v tretej kapitole.

Podľa mechanizmu vzniku v organizme delíme interakcie na:

- **Farmakodynamické interakcie -** zahŕňajú situáciu, kedy jeden liek mení citlivosť alebo reakciu na iné liečivo v cieľovom orgáne tým, že majú rovnaký alebo blokujúci účinok.

- **Farmakokinetické interakcie -** vplývajú na osud liečiva v organizme. Jeden liek zvyčajne mení absorpciu, distribúciu, väzbu na proteíny, metabolizmus alebo vylučovanie iného lieku. Teda tieto interakcie menia rozsah a trvanie, nie typ a účinok.

Liekové interakcie delíme podľa klinickej závažnosti nasledovne:

- **Stupeň 0 -** *neinteraguje,* nedochádza k liekovej interakcii.
- **Stupeň 1 -** *nezávažná,* zmeny sú minimálne, upravovať dávkovanie nie je potrebné.
- **Stupeň 2 -** *málo závažná,* zmeny sú malé, väčšinou nie je za potreby upravovať dávkovanie, niekedy je potrebné poupraviť čas dávkovania jedného lieku.
- **Stupeň 3 -** *stredne závažná,* zmeny sú stredne veľké, u niektorých je potrebné zmeniť dávkovanie liekov podľa klinického zhodnotenia alebo výsledkov laboratórnych vyšetrení.
- **Stupeň 4 -** *závažná,* zmeny sú veľké, u väčšiny pacientov je potrebné zmeniť dávkovanie podľa klinického zhodnotenia alebo výsledkov laboratórnych vyšetrení.
- **Stupeň 5 -** *veľmi závažná,* veľmi závažné riziko pri podaní liekov, kde je treba individuálne zvážiť predpokladaný prínos daného lieku. Ak sa lekár rozhodne pre túto kombináciu, je potrebné vhodne upraviť štandardné dávkovanie podľa klinického zhodnotenia a laboratórnych vyšetrení.
- **Stupeň 6 -** *kontraindikácia,* výrobca neodporúča, resp. zakazuje užívať danú kombináciu liekov.

V tejto časti kapitoly sme okrem už spomínaných prameňov čerpali informácie z internetových zdrojov [9] a [15].

1.4 Nástroje pre znižovanie počtu liekových interakcií

Všeobecné zníženie počtu celého spektra liekových interakcií nezávisí len od lekára, ale aj od samotného pacienta. Lekári by mali o pacientoch a ich liekoch, ktoré aktuálne užívajú, vedieť čo najviac, ideálne všetko. To zahŕňa lieky predpísané inými lekármi, voľnopredajné lieky, bylinkové produkty aj výživové doplnky. Pacientovi by mali byť

taktiež kladené otázky týkajúce sa stravy, užívania alkoholu, prípadne diagnóz, na ktoré sa lieči. Potom by mal vedieť lekár správne zhodnotiť, čo je pre daného pacienta najlepšie pri nastavení ďalšej liečby. Zároveň pri takejto zmene liečby, kde je predpísaný nový liek, by mali byť pacienti monitorovaní a sledovaní z hľadiska nežiaducich účinkov dlhšie časové obdobie, pretože tie sa nemusia prejaviť hneď.

Je potrebné poukázať na to, že poisťovňa nemá údaje o liekoch užívaných poistencami, ktoré sú voľnopredajné, o výživových doplnkoch a podobne. Disponuje len informáciami o tých liekoch, ktoré boli vydané na lekársky predpis. Predpis je dokument, ktorý obsahuje údaje ako sú meno pacienta, adresa, dátum, názov lieku alebo zdravotníckej pomôcky a podpis lekára. Týmto spôsobom komunikujú medzi sebou lekári a farmaceuti. Predpísané lieky majú pomáhať udržiavať zdravie ich užívateľom, avšak v niektorých prípadoch má takýto recept na liek práve opačný efekt v dôsledku chybnej preskripcie. Tieto chybné preskripcie zahŕňajú viaceré prípady, ako je zlé uvedené dávkovanie, nevhodný liek alebo liek vytvárajúci nežiadanú liekovú interakciu.

V zahraničí sa na ovplyvňovanie správania lekárov používajú rôzne spôsoby k minimalizovaniu chybných preskripcií. Väčšinou bývajú testované na nejakej menšej vzorke lekárov. Prvým takým nástrojom sú edukácie v rôznych podobách. Vykonávajú ich špecialisti na danú problematiku a sú smerované na lekárov, zdravotníckych pracovníkov, študentov medicíny alebo farmácie. Môžu byť individuálne alebo skupinové a zahŕňajú rôzne písomné materiály, či konferencie, ktoré sa týkajú tohto problému. Niekedy je ich súčasťou aj spätná väzba. Napríklad v Austrálii prebiehalo testovanie priamej spätnej väzby kvôli zníženiu polypragmazácie (užívanie viacerých liekov súčasne) a predchádzaniu vzniku liekových interakcií u starších ľudí. Lekári obdržali informácie o rizikových pacientoch, príslušné klinické usmernenia a personalizovaný sprievodný list. V závislosti od toho sa potom mali rozhodnúť v ďalšej liečbe u tejto skupiny pacientov. Výsledkom bolo, že došlo k zníženiu priemerného počtu predpísaných liekov na osobu [26]. V USA sa na základe databázy predpísaných liekov u starších ľudí skúmala telefonická komunikácia medzi lekármi a vzdelanými farmaceutmi v danej oblasti. Takýmto spôsobom sa snažili obe strany spoločne nájsť spôsob, ako vyriešiť problémové predpisy napríklad substitúciou nejakého z liekov. Tu sa podarilo v 24% prípadov zmeniť rozhodnutie a zvoliť vhodnejší liek [20].

Ďalšou rozšírenou metódou pri znižovaní počtu chybných preskripcií vo svete sú rôzne elektronické systémy. Pomocou nich sa lieky predpisujú, čoho cieľom je aj zníženie rukopisných chýb. Takisto sa používajú aj ako prostriedok na znižovanie nedostupnosti liekov v mieste pracoviska alebo na zjednodušenie procesu skladovania. Tieto systémy obsahujú častokrát aj nástroje pre podporu rozhodovania. To znamená, že sa automaticky kontrolujú duplicitné alebo nesprávne dávkovania, systém upozorňuje na vznik liekovej interakcie a rôzne ďalšie. [23]

Čo sa týka elektronických systémov, služba Bezpečné lieky online je jedným z nich a je orientovaná práve na vyhodnocovanie novopredpísaných liekov z hľadiska interakcií. Bližšie ju opisujeme v nasledujúcej časti.

1.4.1 Bezpečné lieky online

Keďže spotreba liekov mala rýchly rastúci charakter v čase, liekové interakcie sú jednou z tém od roku 2012, ktorej sa zdravotná poisťovňa Dôvera venuje. Preto bola aj v spolupráci s lekármi vyvinutá služba Bezpečné lieky online a stále sa postupne inovuje. V istej forme je tiež dostupná poistencom, ktorí si môžu pozrieť základné údaje o liekových interakciách. Lekári môžu pomocou tejto služby aktívne riešiť problém liekových interakcií priamo pri predpisovaní liekov a prispieť tak k zvýšenému bezpečiu liečby.

Je dôležité poukázať na to, že riziko vzniku liekovej interakcie sa zvyšuje s počtom požívaných liekov a to pri 5 liekoch sú to asi 4%, pri 10 riziko stúpa na 10% a pri 20 liekoch dosahuje hodnotu až 54% ([19], str. 12). Podľa prepočtov Slovenskej lekárnickej komory sa odhaduje, že na Slovensku by malo byť hospitalizovaných 10 527 pacientov ročne kvôli liekovej interakcii a až 94 prípadov z týchto hospitalizácii by malo končiť smrteľne. [15]

Predstavme si teraz reálnu situáciu, kde sa lekár chystá pacientovi predpísať recept na liek. Môže sa objaviť prípad, že daný pacient je nezodpovednejší a nepamätá si všetky lieky, ktoré užíva, prípadne nevie povedať ich názov a nemá so sebou žiaden zoznam týchto liekov. Lekár potom nevie správne vyhodnotiť situáciu a môže sa stať, že chystajúci sa novopredpísaný liek bude vstupovať do negatívnej liekovej interakcie, ktorá môže byť aj život ohrozujúca. Na druhej strane, ak by aj pacient oboznámil lekára so všetkými liekmi, ktoré požíva, existujú desaťtisíce možných liekových interakcií a

môže sa tak stať, že lekár všetky tieto riziká neovláda.

Lekári môžu vidieť pomocou elektronického portálu v liekovej knižke všetky lieky, ktoré boli danému pacientovi predpísané. Ak si chcú pri predpisovaní nového lieku overiť vznik liekovej interakcie so skoršie predpísanými liekmi, môžu tak urobiť využitím služby Bezpečné lieky online. V takomto prípade pôjde o online predpis, ktorý je spracovaný poisťovňou v reálnom čase a samozrejme je k tomu potrebný internet. Následne lekárovi vyskočí informácia o vzniknutých interakciách medzi novým liekom a liekmi, ktoré boli predpísané v priebehu posledných 7 dní. Ak je novopredpísaných liekov viac, overuje sa vznik interakcie aj medzi nimi.

Táto služba má však skôr informatívny charakter pre lekára, nebráni mu predpísať interagujúce lieky, pretože v niektorých prípadoch sa nedá vyhnúť predpísaniu aj najzávažnejšej interakcie, ak by mal pozitívny úžitok u chorého pacienta prevyšovať nad negatívnym. Ak by došlo napríklad k takejto situácii, existuje možnosť vypnutia interakcie na konkrétnu kombináciu liekov u daného pacienta na nejaké obdobie. Takisto môže lekár k predpísanej interakcii pridať poznámku, prečo boli aj napriek riziku predpísané dané lieky a podobne. To môže potom pacient vidieť vo svojej elektronickej pobočke okrem množstva iných vecí.

Na druhej strane je tu veľký priestor na zlepšenie tohto produktu. Napríklad podmienka, ktorá berie do úvahy len lieky predpísané za posledných 7 dní je jednoduchá, no nie úplne praktická. Preto sa aktuálne pracuje na jej vylepšení. Tento nový spôsob prepočtu by mal zachytávať všetky naozaj vzniknuté liekové interakcie.

V tejto časti sme vychádzali aj z informácií na internetovej stránke zdravotnej poisťovne [8] a z ústnych konzultácií [21].

Kapitola 2

Matematické metódy využívané v práci

V tejto časti opisujeme teóriu štatistických modelov, s ktorými ďalej pracujeme v tretej kapitole tejto práce. Postupne sa venujeme viacúrovňovým modelom, najprv v lineárnej, neskôr aj v logistickej a logisticko-binomiálnej forme. Ďalej uvádzame zhrnutie toho, akým spôsobom odhadujeme koeficienty vo viacúrovňových modeloch a bližšie popisujeme bayesovskú štatistickú inferenciu. Taktiež sa stručne venujeme programu STAN, pomocou ktorého vykonávame výpočty odhadov. V tejto kapitole vychádzame najmä zo zdrojov [11] a [12].

2.1 Viacúrovňový model

Vo všeobecnosti je viacúrovňový model považovaný za regresiu, v ktorej parametre - koeficienty regresie sú určené pravdepodobnostným modelom. Druhá úroveň modelu má svoje vlastné parametre - hyperparametre modelu a tie sú odhadované z dát podobne ako parametre prvej úrovne.

Viacúrovňové modely sú vhodné pre skupinovo štrukturované dáta, kde sa koeficienty môžu pre jednotlivé skupiny meniť. Čo tvorí podstatu tohto viacúrovňového modelu sú odhadnuté rôzne koeficienty medzi skupinami na prvej úrovni a následne samostatný model pre tieto koeficienty, kde vystupujú už ako závislá premenná. Tento druhoúrovňový model môže zahŕňať skupinové prediktory. Pre lepšie pochopenie si to

ukážeme na nasledujúcom príklade.

Uvažujme informácie o väčšom počte zamestnaných ľudí v rôznych mestách. Naším cieľom je predikovať výšku príjmu y pomocou regresie na základe vybraných prediktorov, ako sú napríklad x_1- pohlavie, x_2- vek a x_3- druh ukončeného vzdelania. Predpokladáme, že sa tento príjem líši aj v závislosti od mesta, v ktorom daný človek pracuje a to vplyvom množstva pracovných ponúk, jeho veľkosti a ďalších faktorov. Pre jednoduchosť v tomto prípade uvažujme napríklad len prvé dva spomenuté faktory ako u_1 a u_2. Vplyv pohlavia, veku a vzdelania pokladáme za konštantný bez ohľadu na miesto práce. Preto tento problém modelujeme nasledovne:

$$y = \alpha_{j[i]} + \beta_1 x_{1[i]} + \beta_2 x_{2[i]} + \beta_3 x_{3[i]} + \epsilon_i, \tag{2.1}$$

$$\alpha_j = a + b_1 u_{1[j]} + b_2 u_{2[j]} + \eta_j, \tag{2.2}$$

kde $i = 1, 2, ..., n$ a $j = 1, 2, ..., M$. Rovnica 2.1 reprezentuje prvú úroveň modelu, kde n je počet pozorovaní na tomto leveli, t. j. celkový počet ľudí a rovnica 2.2 predstavuje druhú úroveň. Na nej modelujeme koeficient α prvej úrovne samostatnou regresiou s prediktormi u_1 a u_2, ktoré reprezentujú konkrétne mesto. Hodnota α_j sa tak medzi jednotlivými mestami líši a je to akýsi efekt konkrétneho mesta na výšku príjmu. Parameter M predstavuje počet miest, ϵ_i a η_j reprezentujú chyby meraní na danej úrovni. Dôležité je ešte spomenúť, že počet pozorovaní n v regresii nižšej úrovne býva obvykle výrazne väčší ako počet M vyššej úrovne.

V klasickej regresii by sme takúto rôznosť skupín nezachytili, no dá sa to ošetriť použitím dummy premenných, ktoré by určovali zaradenie do skupiny a následne by bolo možné odhaliť spomínané rozdiely medzi nimi. Avšak čím sa odlišuje viacúrovňový model od klasickej regresie je modelovanie variácie medzi skupinami.

Vhodné je ešte spomenúť, že viacúrovňové modely sú často nazývané aj ako modely s náhodnými efektmi alebo modely so zmiešanými efektmi. Fixné efekty sú také koeficienty modelu, ktoré sa nemenia, alebo môžu byť premenlivé, no nie sú samostatne modelované. Modelované regresné koeficienty sú označované pojmom náhodných efektov preto, že sú považované za náhodné výsledky procesu spojeného s modelom, ktorým ich predikujeme. Ak sú všetky tieto koeficienty v modeli náhodné, ide o model s náhodnými efektmi. V prípade, že sú niektoré fixné a niektoré náhodné, tak je to model so zmiešanými efektmi.

Pri náhodných efektoch sa variancia na vyššej úrovni určuje pomocou dát, ktoré máme k dispozícii. Avšak ak sa pozrieme na fixné efekty, tie sa dajú chápať aj ako špeciálny prípad medzi náhodnými efektmi. Keď si vezmeme situáciu s fixnými efektmi, ktoré sa nemenia, ide o náhodné efekty, ktorých variancia na vyššej úrovni nadobúda hodnotu 0 a je to vlastne jednoúrovňový model. Podobne je to pre premenlivé fixné efekty, kde ale táto variancia bude nadobúdať hodnotu ∞ a ide o model s fixnými efektmi.

2.1.1 Typy modelov

Ako ukážku uvádzame rovnice pre dvojúrovňový lineárny model. Pre jednoduchosť uvažujeme jeden prediktor x pre prvú úroveň - úroveň pozorovaní a jeden prediktor u pre druhú skupinovú úroveň.

Varying-intercept model

V tomto prípade majú jednotlivé regresie pre skupiny rovnaké sklony a mení sa iba intercept, čo predstavuje vertikálny posun priamky. Jednotlivé pozorovania sú značené písmenom i a $j[i]$ je označenie skupiny j, v ktorej sa nachádza pozorovanie i:

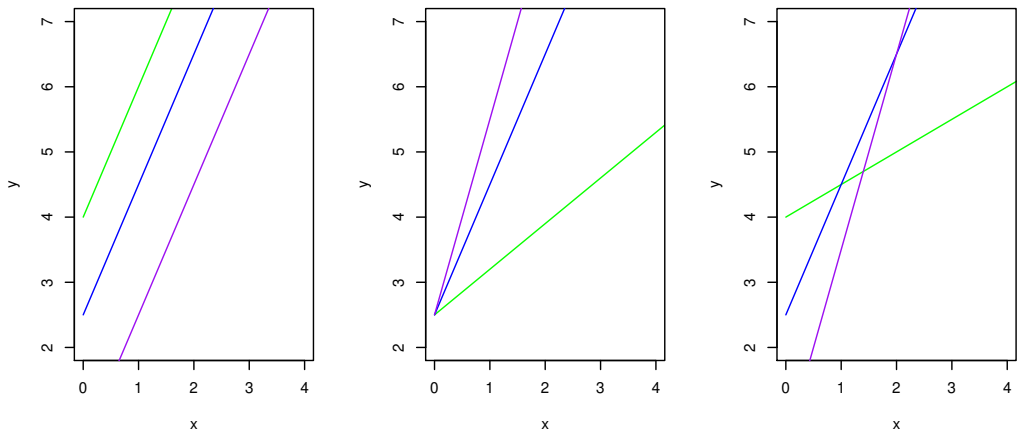
$$y_i = \alpha_{j[i]} + \beta x_i + \epsilon_i, \tag{2.3}$$

$$\epsilon_i \sim N(0, \sigma_\epsilon^2), \tag{2.4}$$

$$\alpha_j = a + bu_j + \eta_j, \tag{2.5}$$

$$\eta_j \sim N(0, \sigma_\eta^2), \tag{2.6}$$

kde $i = 1, 2, ...n$, písmeno n reprezentuje počet pozorovaní a $j = 1, 2, ...J$, kde J je počet skupín. Závislou premennou je y_i, ktorú sa snažíme modelovať. Prediktormi sú x_i a u_j, teda vysvetľujúce premenné na danej úrovni. Pod ϵ_i a η_j rozumieme chyby meraní taktiež na danej úrovni modelu a σ_ϵ^2, σ_η^2 sú ich disperzie. Odhadované koeficienty na prvej úrovni sú $\alpha_{j[i]}$ a β, kde $\alpha_{j[i]}$ zároveň predstavuje závislú premennú druhej úrovne, teda tento koeficient modelujeme samostatnou regresiou. Na druhej úrovni sú odhadovanými koeficientami a a b. Výpočet všetkých týchto odhadov sa vykonáva z dát súčasne.



Obr. 2.1: Postupne zľava vidíme príklad pre varying-intercept model, varying-slope model a nakoniec kombinovaný varying-intercept - varying-slope model.

Tento model môžeme zapísať inak nasledovným spôsobom:

$$y_i \sim N(\alpha_{j[i]} + \beta x_i, \sigma_y^2), \tag{2.7}$$

$$\alpha_j \sim N(a + bu_j, \sigma_\alpha^2), \tag{2.8}$$

kde označenie je rovnaké ako v prvom prípade a parametre σ_y^2 a σ_α^2 predstavujú disperzie σ_ϵ^2 a σ_η^2.

Varying-slope model

Ďalším príkladom je prípad, kedy skupiny regresie majú rovnaké intercepty, ale sklony sú rôzne. Značenie je podobné ako v predchádzajúcom prípade.

$$y_i = \alpha + \beta_{j[i]} x_i + \epsilon_i, \tag{2.9}$$

$$\epsilon_i \sim N(0, \sigma_\epsilon^2), \tag{2.10}$$

$$\beta_j = a + bu_j + \eta_j, \tag{2.11}$$

$$\eta_j \sim N(0, \sigma_\eta^2). \tag{2.12}$$

Na rozdiel od prvého prípadu v druhej úrovni ako závislú premennú nemodelujeme intercept α_j, ale sklon prvej úrovne a tým je $\beta_{j[i]}$.

Varying-intercept, varying-slope model

V tomto prípade sa skupiny medzi sebou líšia aj v interceptoch, aj v sklonoch. Model vyzerá nasledovne:

$$y_i = \alpha_{j[i]} + \beta_{j[i]} x_i + \epsilon_i, \tag{2.13}$$

$$\alpha_j = a_0 + b_0 u_j + \eta_{j[1]}, \tag{2.14}$$

$$\beta_j = a_1 + b_1 u_j + \eta_{j[2]}, \tag{2.15}$$

Tu modelujeme na druhej úrovni aj intercept α_j aj sklon β_j. Platí tiež predpoklad, že chyby meraní sa riadia normálnym rozdelením so strednou hodnotou 0 a príslušnými disperziami.

2.2 Viacúrovňová logistická regresia

V prípade, že závislá premenná y_i je binárna, to je nadobúda hodnoty 0, ak jav nastal alebo 1, ak nenastal, potom sa v štatistike na modelovanie používa špeciálna forma regresie a tou je logistická regresia. Snažíme sa teda modelovať pravdepodobnosť toho, že pozorovaný jav nastal, alebo inak povedané, že premenná y_i nadobúda hodnotu 1. To docielime pomocou nasledujúcej transformácie závislej premennej y pomocou funkcie logit:

$$logit(x) = log\left(\frac{x}{1-x}\right). \tag{2.16}$$

Aplikovaním tejto funkcie dostáva logistická regresia nasledovný tvar:

$$logit(Pr(y_i = 1)) = \alpha + \beta x_i, \tag{2.17}$$

kde značenie je podobné ako v predchádzajúcej časti.

Tento typ regresie má svoju podobu aj pri viacúrovňovom modelovaní, kde si ako príklad predstavíme varying-intercept model. Medzi skupinami sa teda bude meniť len intercept a sklon ostáva konštantný pre každé pozorovanie bez ohľadu na to, do ktorej skupiny patrí. Model je potom reprezentovaný rovnicou 2.19, kde funkcia $logit^{-1}$ je inverznou funkciou k funkcii *logit* a má tvar:

$$logit^{-1}(x) = \left(\frac{1}{1+e^{-x}}\right). \tag{2.18}$$

Viacúrovňová logistická regresia:

$$Pr(y_i = 1) = logit^{-1}(\alpha_{j[i]} + \beta x_i), \tag{2.19}$$

kde pre $i = 1, ..., n$ je n počet pozorovaní, x_i je vektor prediktorov i-teho pozorovania na prvej úrovni a $j[i]$ sú indexy skupín, kde patrí i-te pozorovanie. Druhá úroveň je vyjadrená nasledujúcou rovnicou, kde modelujeme intercept j-tej skupiny α_j nasledovne:

$$\alpha_j \sim N(U_j\gamma, \sigma_\alpha^2) \tag{2.20}$$

pre $j = 1, ..., J$, kde J je počet skupín, U je matica prediktorov na skupinovej úrovni, γ je vektor odhadnutých koeficientov a σ_α^2 je disperzia chýb meraní tejto úrovne.

2.2.1 Viacúrovňová logisticko-binomiálna regresia

V predchádzajúcej časti sme opisovali prípad použitia logistickej regresie, kde závislá premenná y_i nadobúdala špeciálne len hodnoty 0 a 1. Tento model sa môže taktiež využiť pri modelovaní proporcií, kde y_i predstavuje počet úspešných javov z celkového počtu n_i šancí.

Tento konkrétny typ regresie reprezentujú nasledujúce vzťahy:

$$y_i \sim Bin(n_i, p_i), \tag{2.21}$$

$$p_i = logit^{-1}(\alpha_{j[i]} + \beta x_i), \tag{2.22}$$

kde x_i označuje vektor prediktorov pre i-te pozorovanie a parameter $\alpha_{j[i]}$ je modelovaný podobne ako v predchádzajúcom odseku a to:

$$\alpha_j \sim N(U_j\gamma, \sigma_\alpha^2). \tag{2.23}$$

V tomto prípade teda modelujeme ako závislú premennú pravdepodobnosť toho, či udalosť nastane, ak hodnota náhodnej premennej je y_i a hodnota parametra n_i.

2.3 Odhad parametrov modelu

Pozrime sa najprv na najjednoduchší druh regresného modelu, t. j. lineárnu regresiu. Tu sa na odhadovanie parametrov klasicky používa buď metóda najmenších štvorcov

alebo metóda maximálnej vierohodnosti, ktoré sú priamo definované vzorcom. Pri logistickej regresii sa dá použiť špeciálna úprava metódy najmenších štvorcov. Ak sa dostaneme k viacúrovňovým modelom, tie si vyžadujú zložitejšiu úpravu tejto metódy, akou je napríklad metóda penalizovaných najmenších štvorcov. No môžeme zvoliť aj iný prístup odhadovania parametrov modelu a tým je bayesovská štatistická inferencia. Tú budeme používať v našej práci a preto si ju v ďalšej časti predstavíme bližšie. Dôležité je ale spomenúť, že pri týchto modeloch už univerzálny vzorec jednotlivých metód pre výpočet odhadov neexistuje a preto sa v praxi vyžaduje použitie numerických metód.

2.3.1 Porovnanie klasického a bayesovského prístupu

Prístup, akým sa pozerajú na pravdepodobnosť či povahu parametrov, je rozdielny medzi klasickými a bayesovskými štatistikmi. Klasici pripisujú pravdepodobnosť iba udalostiam, ktoré sa opakujú. Tým je napríklad hádzanie mince, či kocky. Za týmito javmi sa ukrýva dlhotrvajúci proces. V tomto prípade je tak pravdepodobnosť iným vyjadrením slova početnosť. V literatúre sa často klasický pohľad označuje pojmom frekventistický.

Ak sa pozrieme na bayesovský prístup, pravdepodobnosť v tomto ponímaní je vyjadrením neistoty. Je to preto, že udalosti môžu byť neisté kvôli nepredvídateľným dôvodom. Z tohto hľadiska sa dajú riešiť opakované javy spomenuté v predchádzajúcom odseku, no taktiež akékoľvek udalosti vyskytujúce sa v živote človeka ako napríklad pravdepodobnosť, že konkrétny študent úspešne zoštátnicuje a podobne. Pojem pravdepodobnosti sa tu chápe tak ako v bežnom jazyku a nesie v sebe istú subjektívnosť. Interpretuje sa ako miera presvedčenia, respektíve miera dôvery, že je tvrdenie pravdivé. Aj napriek subjektivite nie je bayesovská pravdepodobnosť "ľubovoľná", ale platia pre ňu isté pevné pravidlá.

2.3.2 Bayesovská štatistická inferencia

Odhad neznámeho parametra, ktorý si môžeme označiť ako $\theta \in \Theta$, sa v bayesovskej teórii od klasických metód líši tým, že tento parameter pokladáme za náhodnú premennú namiesto konštanty a odhadujeme tak celé jeho pravdepodobnostné rozdelenie. Nech symbol Θ označuje parametrický priestor.

Predpokladajme, že náhodná premenná Y sa riadi pravdepodobnostnou funkciou $g(y|\theta)$, čo je vlastne hustota v prípade, že uvažujeme spojité rozdelenie pravdepodobnosti. Táto funkcia sa v našom koncepte nazýva dáta generujúce rozdelenie, kde θ je jeho parametrom. Je to teda akási pravdepodobnosť toho, že bude vygenerovaná realizácia y pri zadanej parametrickej hodnote rozdelenia θ. Ako sme spomínali, tento parameter považujeme za náhodnú premennú a prvotnú informáciu o ňom získavame z apriórneho rozdelenia pravdepodobnosti s pravdepodobnostnou funkciou $\pi(\theta)$. Ním je vyjadrená neistota o hodnote θ a predstavuje subjektívnu zložku bayesovskej pravdepodobnosti. Napokon sa dostávame k pojmu aposteriórne rozdelenie pravdepodobnosti, ktorého hustota je funkcia $f(\theta|y)$ a vyjadruje neistotu o parametri θ popri pozorovaných dátach. Toto rozdelenie teda kombinuje poznatky z apriórneho rozdelenia s informáciami získanými prostredníctvom postupných realizácii y náhodného výberu. Tie sa riadia už spomínaným dáta generujúcim rozdelením. Preto vieme aplikovaním bayesovskej vety vyjadriť aposteriórne rozdelenie pomocou nasledovného vzťahu:

$$f(\theta|y) = \frac{\pi(\theta)g(y|\theta)}{\int_\Theta \pi(\theta)g(y|\theta)d\Theta}. \tag{2.24}$$

2.4 Program STAN

Ako sme spomínali, v našej práci budeme pre odhad koeficientov viacúrovňovej regresie používať bayesovskú štatistickú inferenciu. Tam nám už pri komplikovanejších modeloch samotný štatistický program R a jeho implementované funkcie pri výpočtoch nevystačujú a preto používame program Stan. Ten je vyvinutý v jazyku C++. Obsahuje nadstavby pre viaceré programovacie prostredia, medzi ktoré patrí aj program R.

Spôsob, akým sa formuluje model v programe Stan je podrobnejšie spracovaný napríklad v práci [5] alebo [11]. Ten obsahuje tri základné časti, v ktorých postupne definujeme vstupné dáta vo formulke *data*, následne odhadované parametre v časti *parameters* a konkrétny model definujeme nakoniec v časti *model*.

Samotný výpočet výsledných odhadov sa začína pri nejakých počiatočných odhadoch, ktoré sú použité ako štartovacie hodnoty. Ďalej pokračuje tento výpočet ite-

ratívnym spôsobom, kde sú v každom kroku nasimulované výbery z posteriórneho rozdelenia. Tie sa opravujú do doby, až sa dostanú do cieľového alebo stacionárneho rozdelenia. A to je naším cieľom - namiesto bodového odhadu získať celé pravdepodobnostné rozdelenie, z ktorého parameter pochádza. Proces tejto simulácie predstavuje markovovské Monte Carlo simulovanie.

Základom algoritmov Monte Carlo simulovania je vytvorenie markovovského reťazca, kde jeho limitné rozdelenie je totožné s aposteriórnym rozdelením. Prvou etapou odhadovania je zahrievací čas. Tam je cieľom nasimulovať dostatočný počet realizácii markovovho reťazca tak, aby sa dostal k limitnému rozdeleniu. Ďalšie iterácie po tomto čase vykonávajú realizácie náhodného výberu z aposteriórneho rozdelenia.

Pri simulácii výberu, ktoré pochádza z aposteriórneho rozdelenia, využíva STAN konkrétne algoritmus NUTS (No-U-Turn algoritmus).

2.4.1 Výstup modelovania pomocou programu Stan

V prípade, že by sme pracovali s jednoduchou viacúrovňovou regresiou, na ktorú by nám postačoval aj výpočet pomocou funkcie *glm* v programe R, mohli by sme vidieť rozdiely v odhadoch, ak by sme ich porovnávali s výsledkami, ktoré by ponúkol výpočet pomocou programu STAN. Je to preto, že funkcia *glm* používa na odhadovanie upravenú metódu najmenších štvorcov a STAN vykonáva odhady pomocou už spomínanej bayesovskej štatistickej inferencie.

Výstup, ktorý nám ponúka modelovanie pomocou bayesovskej inferencie je nasledovný. Pre každý parameter, ktorý sa snažíme odhadnúť, dostávame niekoľko popisných koeficientov a to:

- **mean** – priemer simulácií cez všetky reťazce.
- **se_mean** – koeficient označovaný ako Monte Carlo chyba.
- **sd** – určuje smerodajnú odchýlku simulovaných hodnôt. Monte Carlo chyba by mala dosahovať hodnoty v intervale 1 - 5 % zo spomínanej smerodajnej odchýlky.
- Ďalších 5 koeficientov v sebe nosí informáciu o kvantiloch intervalu vierohodnosti na úrovni 2.5, 25, 50, 75 a 97.5 %.

- **n_eff** – hovorí o efektívnej veľkosti vzorky, kde ak je táto hodnota rovná počtu simulácii, značí to nulovú autokoreláciu medzi jednotlivými simuláciami. Preto v tomto prípade môžeme hovoriť aj o akejsi miere autokorelácie. To, aby sa hodnota n_eff rovnala počtu simulácii nie je podmienkou. Príliš veľký rozdiel však značí problém v modeli alebo je potrebné použiť pre simulovanie dlhšie reťazce.

- **Rhat** – konvergenčné kritérium, tento koeficient popíšeme bližšie v nasledujúcej časti.

Dôležité pri premenlivých koeficientoch je, že ako výsledok dostaneme ich celé pravdepodobnostné rozdelenie. Odhadnuté parametre týchto rozdelení obsahujú takisto popisné koeficienty, ktoré sme v krátkosti predstavili, tak ako konkrétne hodnoty koeficientov jednotlivých skupín.

2.4.2 Konvergenčné kritérium

V tejto časti si stručne predstavíme jednu z metód, pomocou ktorej vieme posúdiť, či simulovaný markovovský reťazec skonvergoval k cieľovému rozdeleniu. Hodnota *Rhat*, ktorú sme spomínali v predchádzajúcom odseku, je koeficient, ktorý nám poskytuje možnosť skontrolovať túto konvergenciu. V prípade, že je toto číslo rovné 1, poprípade najviac 1.1, sme spokojní a znamená to, že reťazec dokonvergoval do cieľového rozdelenia.

Výpočet tohto kritéria je podrobne spracovaný v [4] a jeho stručný popis uvádzame v nasledujúcich riadkoch.

„*Uvažujme m nezávislých simulovaných markovovských reťazcov s n iteráciami po zahrievacom čase. Označme ψ_{jt} hodnotu parametra ψ v j-tom reťazci v t-tej iterácii. Ďalej označme $\bar{\psi}_{j\cdot}$ priemer hodnôt parametra ψ v j-tom reťazci zo všetkých iterácii a $\bar{\psi}_{\cdot\cdot}$ priemer hodnôt parametra ψ naprieč všetkými reťazcami, taktiež zo všetkých iterácii. Odhad variancie parametra ψ označíme $\hat{\sigma}^2_+$ a vypočítame ako vážený priemer variancie v rámci reťazcov, označenej ako W a variancie naprieč reťazcami, označenej $\frac{B}{n}$,*

$$W = \frac{1}{m(n-1)} \sum_{j=1}^{m} \sum_{t=1}^{n} (\psi_{jt} - \bar{\psi}_{j\cdot})^2 \tag{2.25}$$

$$\frac{B}{n} = \frac{1}{m-1} \sum_{j=1}^{m} (\bar{\psi}_{j\cdot} - \bar{\psi}_{\cdot\cdot})^2. \tag{2.26}$$

Potom

$$\hat{\sigma}_+^2 = \frac{n-1}{n} W + \frac{B}{n}. \tag{2.27}$$

Do variancie je zahrnutá aj korekcia a výsledný odhad variancie dostávame ako

$$\hat{V} = \hat{\sigma}_+^2 + \frac{B}{mn}. \tag{2.28}$$

Potom koeficient $\hat{R}$ *vypočítame ako*

$$\hat{R} = \frac{\hat{V}}{W}. \tag{2.29}$$

Ak je $\hat{R}$ *veľké, znamená to, že odhad variancie* $\hat{\sigma}_+^2$ *sa dá znížiť väčším počtom simulácií, alebo že váčší počet simulácií zvýši W, pretože dovtedy nasimulované reťazce zatiaľ nenasimulovali dostatok rôznych hodnôt z cieľového rozdelenia. Ak je* $\hat{R}$ *blízke 1, môžeme tvrdiť, že každá z m množín n iterácií je blízko k cieľovému rozdeleniu. Hodnotu 1 tiež* $\hat{R}$ *nadobúda teoreticky pre počet simulácií blížiacich sa k nekonečnu* ([11], str. 24).“

2.4.3 Interval najvyššej hustoty HDI

Neistotu koeficientov odhadnutých pomocou bayesovskej štatistickej inferencie budeme posudzovať pomocou HDI. Táto skratka reprezentuje Interval najvyššej hustoty a pochádza z anglického *Highest density interval*. Tento interval obsahuje hodnoty, ktoré s čo najväčšou pravdepodobnosťou nadobúda odhadovaný parameter. Napríklad parameter θ nadobúda s 95%-nou pravdepodobnosťou práve tie hodnoty, ktoré pochádzajú z jeho 95%-ného HDI.

Ak distribúciu spájame s dôveryhodnosťou odhadov, potom je šírka intervalu HDI jedným so spôsobov merania neistoty naších presvedčení. V prípade, že je interval široký, presvedčenia sú neisté. Čím je ale tento interval úžší, potom naše presvedčenia získavajú na dôvere.

Kapitola 3

Analýza liekových interakcií

V tejto časti postupne definujeme spôsoby prepočtu liekových interakcií, stručne opisujeme dáta, s ktorými pracujeme a následne formulujeme problém, ktorým sa zaoberáme. Ďalej uvádzame model, pomocou ktorého analyzujeme náš problém. Nakoniec popisujeme výsledky modelovania.

3.1 Spôsob určovania liekových interakcií

V práci sa zaoberáme konkrétne liekovými interakciami typu liek-liek. Keďže zdravotná poisťovňa má informácie len o liekoch na lekársky predpis, do úvahy berieme také liekové interakcie, v ktorých vystupujú len tieto lieky. Interakcie medzi nimi sa určujú na základe toho, či interagujú medzi sebou ATC skupiny, do ktorých tieto lieky patria. Zoznam interakcií je dostupný pre zdravotnú poisťovňu Dôvera a je pravidelne aktualizovaný.

3.1.1 Starý prepočet liekových interakcií

Spôsob, akým sa od začiatku fungovania služby definuje, či dané dva lieky vstupujú do interakcie alebo nie, je nasledovný. Pri predpisovaní nového lieku sa berie do úvahy iba to, či za posledných sedem dní nebol predpísaný danému pacientovi iný liek, ktorý by nejak interagoval s novopredpísaným. Je asi jasné, že tento spôsob nie je až taký spoľahlivý, pretože pacient môže užívať dlhodobo nejaký liek a ten môže vstupovať do interakcie s novopredpísaným. No interakciu nezachytíme, pretože ten prvý liek

nebol predpísaný v posledných siedmych dňoch. Na druhej strane tam vieme zachytiť interakcie, ku ktorým v skutočnosti ani nedošlo, pretože čas ich užívania sa neprekrýval, aj keď na druhej strane je možný vznik interakcie vďaka nedávnemu užívaniu nejakého lieku, ktorý pôsobí na organizmus dlhšie časové obdobie.

Liekové interakcie sa vyhodnocujú na základe toho, či medzi sebou interagujú ATC skupiny, do ktorých patria a podľa toho sa potom určuje ich klinická závažnosť.

Napriek tomu, že sa dátový prepočet liekových interakcií vykonáva aktuálne už pomocou nového spôsobu, služba Bezpečné lieky online funguje stále na starom prepočte. To znamená, že lekár dostáva informáciu o interakciách liekov v časovom rozpätí len 7 dní. Avšak v najbližšom čase by mala prebehnúť zmena prepočtu aj v tejto službe. Tento spôsob bude s istými rozdielmi veľmi podobný novému prepočtu liekových interakcií, ktorý popisujeme v nasledujúcej časti.

3.1.2 Nový prepočet liekových interakcií

Keďže predchádzajúci spôsob určovania interakcií nie je najšťastnejší, vedie to k jeho inovácii a mal by byť postupne nahradený lepším, realistickejším. Dátový prepočet liekových interakcií už nejakými zmenami prešiel. V tomto novom prepočte sa pri predpisovaní nového lieku do úvahy neberú len predpisy vypísané v priebehu posledných siedmych dní, ale na vedomie berieme všetky predpisy, ktoré boli danému pacientovi vypísané a zároveň vydané v lekárni. Podotýkame, že aj v prípade prepočtu starým spôsobom aj novým sa okrem liekov vydaných v lekárni pozeráme taktiež na lieky podané ambulantne, či už šlo o urgentné vyšetrenie, hospitalizáciu a podobne. Tie môžu takisto vytvárať interakcie.

V novom spôsobe sa prepočítava doba užívania všetkých týchto liekov podľa počtu balení, ktoré boli predpísané, veľkosti balenia a štandardizovanej dávky lieku. Ak pretrváva užívanie nejakého skoršie predpísaného lieku ku dňu, kedy lekár predpisuje nový liek alebo je podávaný ambulantne, porovnávajú sa ATC skupiny týchto liekov a následne sa podľa toho určí, či ide o interakciu a aký je jej stupeň klinickej závažnosti.

3.2 Dáta

Pre našu analýzu máme k dispozícii viaceré dátové tabuľky. Prvá tabuľka obsahuje zoznam vzniknutých interakcií v časovom období od roku 2012 až do roku 2017. Tie sú prepočítané novým spôsobom cez štandardizované dávkovanie liekov. Jeden riadok nesie so sebou informácie o poistencovi, u ktorého interakcia vznikla. Ďalej sú to údaje o lekárovi a jeho odbornosti, ktorý predpísal prvý skorší liek vstupujúci do interakcie. Máme informácie aj o lieku, jeho ATC skupine, predpísané množstvo, veľkosť balenia a tiež dátum, kedy bol predpísaný. Tie isté údaje o lekárovi, ATC skupine, či dátume máme aj k druhému lieku, ktorý interakciu vytvoril. Ku každému lieku máme nakoniec príznak, či bola pri predpise využitá služba Bezpečné lieky online alebo nie a označenie závažnosti interakcie. V tejto tabuľke sa nachádzajú len liekové interakcie, ktoré označujeme za najťažšie. To znamená, že ich klinická závažnosť je hodnotená stupňom 4, 5 alebo 6. Lieky vystupujú v riadkoch v časovom poradí podľa toho, ktorý bol predpísaný skôr.

Z tejto tabuľky sme si pre potreby našej analýzy následne vybrali údaje označujúce odbornosť a konkrétneho lekára, ktorý v riadku vystupoval ako druhý v poradí. Túto podmienku sme si stanovili preto, že práve jeho považujeme za zodpovedného pri rozhodovaní, či predpíše nový liek vytvárajúci interakciu so skôr predpísaným liekom, alebo nie. Ak je týchto "skorších" liekov vytvárajúcich interakciu viac, každá kombinácia liekových interakcií sa nachádza v samostatnom riadku. To znamená, že druhý liek vystupuje v dátach vo viacerých riadkoch. V takom prípade sme do našej analýzy tento liek započítavali iba raz.

Druhá tabuľka, ktorú máme, obsahuje podobné údaje ako predchádzajúca, ale s jedným zásadným rozdielom. Interakcie sú v tejto tabuľke prepočítané starým spôsobom, ktorý sme opisovali na začiatku tejto kapitoly. Podobný výber údajov pre potreby modelovania vykonáme aj tu.

Nakoniec máme k dispozícii ešte tretiu tabuľku a tá v sebe obsahuje údaje o počte predpísaných liekov na konkrétneho lekára, v istej odbornosti, danom roku a kvartáli. Je to preto, že sa chystáme pracovať s údajmi zoskupenými podľa kvartálov. Okrem toho tabuľka obsahuje aj ďalšie informácie napríklad o počte poistencov s predpisom. Tie už ale pre potreby našej práce nie sú až tak dôležité, pretože nevstupujú ďalej do

modelu, s ktorým pracujeme.

Keďže budeme pracovať s údajmi na úrovni kvartálov, musíme dáta v prvých dvoch tabuľkách nejakým spôsobom spracovať predtým, ako vstúpia do modelu skúmajúceho náš problém. Ten predstavíme v nasledujúcich podkapitolách. Spracovanie dát vykonávame pomocou programu Oracle SQL Developer.

Z prvých dvoch tabuliek teda potrebujeme zistiť počet liekov vytvárajúcich interakcie podľa kvartálov, na konkrétneho lekára a jeho odbornosť. Snažíme sa tak získať údaje v tvare, ktoré sa podobajú na tabuľku 3. Zoskupenie do kvartálu vykonávame podľa dátumu, kedy bol liek predpísaný. Zdôrazňujeme tiež, že ak liek vytvára interakcie s viacerými liekmi, počítame ho iba raz.

Dôležité je aj to, či bol liek predpísaný online, teda či bola využitá služba Bezpečné lieky online. Keďže je to parameter, ktorý v sebe nesie informáciu o konkrétnom lieku a nie na úrovni kvartálu, musíme ho nejakým spôsobom transformovať. Zvolili sme preto nasledujúcu podmienku: ak bola aspoň polovica liekov z celkového počtu predpísaná konkrétnym lekárom v danom kvartáli online, potom tohto lekára označujeme za používateľa služby Bezpečné lieky online pri predpisoch v danom kvartáli.

Po spracovaní tabuliek 1 a 2 si ich vieme následne napárovať na informácie z tabuľky 3 podľa kvartálu a konkrétneho lekára, ktorý lieky predpisoval. Výsledná tabuľka s údajmi, ktoré už budú vstupovať do modelu, obsahuje nasledujúce stĺpce:

- **T** - označuje čas, roky 2012 - 2017
- **kvartál** - označenie kvartálu v roku podľa poradia od 1 do 4
- **lekár** - lekár je definovaný svojím kódom
- **odbornosť** - odbornosť lekára je oblasť lekárskej praxe, na ktorú sa daný lekár špecializuje. Je zameraná na definovanú skupinu pacientov, chorôb alebo zručností. Definovaná je svojím kódom ako napríklad psychiatria - 005, pediatria - 007 a podobne. Celý zoznam je verejne dostupný aj napríklad na internetovej stránke [25].
- **počet predpísaných liekov** - počet liekov predpísaných v danom kvartáli

- **počet interakcií** - počet predpísaných liekov, ktoré vytvárali interakciu v danom kvartáli
- **BL online** - nadobúda hodnotu 1, ak lekár využíval službu Bezpečné lieky online v danom kvartáli, inak je to 0

Podotýkame, že ak lekár v danom kvartáli nepredpísal žiaden recept na liek, vôbec v dátach nevystupuje. Dôvodom môže byť väčšinou to, že v tom čase nebol aktívny. Dôležité je ešte spomenúť, že aj táto výsledná tabuľka je podrobená istej filtrácii pred vstupom dát do modelu. Do úvahy budeme brať len lekárov, ktorí aspoň v jednom kvartáli predpísali nejaký liek pre 50 poistencov. Touto podmienkou chceme zaručiť, aby do modelu vstupovali lekári s dostatočným počtom pozorovaní.

kvartál	počet lekárov, ktorí aspoň raz predpísali liek online	počet lekárov, ktorí predpísali lieky online aspoň v 50% prípadov	počet lekárov	podiel lekárov, ktorí využili službu aspoň v 50% prípadov
2012 1	10	-	10 101	0%
2012 2	4	-	10 212	0%
2012 3	-	-	10 308	0%
2012 4	1	-	10 453	0%
2013 1	-	-	10 615	0%
2013 2	4	-	10 765	0%
2013 3	2	-	10 853	0%
2013 4	5	-	11 062	0%
2014 1	6	-	11 271	0%
2014 2	9	-	11 486	0%
2014 3	10	-	11 687	0%
2014 4	776	136	11 888	1%
2015 1	2 386	1 064	12 164	9%
2015 2	3 419	2 456	12 324	20%
2015 3	4 068	3 111	12 479	25%
2015 4	4 500	3 527	12 651	28%
2016 1	4 661	3 778	12 915	29%
2016 2	4 980	4 004	13 109	31%
2016 3	4 924	4 149	13 168	32%
2016 4	4 994	4 248	13 341	32%
2017 1	5 167	4 473	13 529	33%
2017 2	5 445	4 670	13 782	34%
2017 3	5 707	4 536	13 837	33%
2017 4	6 965	5 466	14 136	39%

Obr. 3.1: Podiel lekárov, ktorí využívajú službu Bezpečné lieky online v danom kvartáli.

3.2.1 Základná štatistika nad dátami

V tejto časti zľahka nazrieme na základné štatistické výpočty nad dátami, ktoré sme si pripravili. V tabuľke na obrázku 3.1 môžeme vidieť počty lekárov využívajúcich službu Bezpečné lieky online a celkový počet lekárov v jednotlivých kvartáloch. Podotýkame, že do úvahy berieme len ambulantných lekárov. To, či konkrétny lekár využíval službu v danom kvartáli znamená, že aspoň polovica z jeho celkového počtu liekov bola predpísaná online. Je vidieť, že v kvartáloch 2012 1 až 2014 3 využívalo službu veľmi málo lekárov, aj to len pri malom počte ich predpisov. Našu 50%-nú podmienku nespĺňal žiadny. V poslednom stĺpci je percentuálny podiel lekárov využívajúcich službu. Od štvrtého kvartálu v roku 2014 si môžeme všimnúť postupný rastúci charakter tohto podielu v čase s rastúcim počtom lekárov.

Na ďalšom obrázku 3.2 môžeme vidieť tabuľku s počtom lekárov v danom roku a počet odborností, v ktorých sa títo lekári vyskytujú. Ďalej uvádzame počet predpísaných liekov v pozorovaných rokoch a koľko týchto liekov v priemere predpíše jeden lekár. Ukazuje sa, že aj napriek rastúcemu počtu predpísaných liekov a počtu lekárov má ročný priemerný počet predpísaných liekov na lekára s rastúcim časom klesajúci charakter.

Rok	Počet lekárov	Počet odborností	Počet liekov	Počet liekov na lekára
2012	11 234	81	11 279 519	1 004
2013	11 811	87	11 962 281	1 013
2014	12 721	86	12 589 472	990
2015	13 627	86	13 004 815	954
2016	14 429	90	13 168 346	913
2017	15 279	91	13 606 064	891

Obr. 3.2: Počet lekárov, odborností, predpísaných liekov a počet liekov na lekára v danom roku.

Na obrázkoch 3.3 a 3.4 sú tabuľky, kde vidíme údaje o počtoch liekových interakcií prepočítaných starým aj novým spôsobom a koľko týchto interakcií vychádza na jedného lekára. V prvej tabuľke počet interakcií postupne klesá aj napriek tomu, že počet lekárov pribúda. Možno je tento pokles ovplyvnený práve využívaním služby Bezpečné lieky online. Naopak v druhej tabuľke počet interakcií najprv rastie, ale potom klesá od

roku 2015. Keďže služba nezachytila reálne všetky interakcie v druhej tabuľke, nemusela tak pozitívne vplývať práve ona na znižovanie ich počtu, ako to môže byť v prípade prvej tabuľky. V celku je ale v oboch prípadoch viditeľný postupný klesajúci charakter počtu liekov vytvárajúcich interakcie na lekára za rok, čo považujeme za pozitívnu informáciu. Ak tieto čísla porovnáme medzi tabuľkami, počet interakcií prepočítaný cez štandardizované dávkovanie liekov je približne 2 krát väčší ako pri starom spôsobe prepočtu.

Rok	Počet lekárov	Počet odborností	Počet interakcií	Počet interakcií na lekára
2012	11 234	81	265 192	24
2013	11 811	87	281 044	24
2014	12 721	86	294 913	23
2015	13 627	86	305 699	22
2016	14 429	90	303 171	21
2017	15 279	91	259 206	17

Obr. 3.3: Počet lekárov, odborností, predpísaných liekov, liekov s interakciou v danom roku na dátach prepočítaných starým spôsobom a počet interakcií na lekára.

Rok	Počet lekárov	Počet odborností	Počet interakcií	Počet interakcií na lekára
2012	11 234	81	542 992	48
2013	11 811	87	597 390	51
2014	12 721	86	629 507	49
2015	13 627	86	656 837	48
2016	14 429	90	654 004	45
2017	15 279	91	673 289	44

Obr. 3.4: Počet lekárov, odborností, predpísaných liekov, liekov s interakciou v danom roku na dátach prepočítaných novým spôsobom a počet interakcií na lekára.

V ďalších dvoch tabuľkách na obrázkoch 3.5 a 3.6 je zaujímavou informáciou percentuálny podiel liekov vytvárajúcich interakcie na celkovom počte predpísaných liekov. Od roku 2015 má tento podiel pomalý klesajúci charakter v oboch prípadoch. Na starom prepočte dát je to o čosi výraznejšie. Aj na to môže mať vplyv práve využívanie služby Bezpečné lieky online, pretože jej prepočet interakcií funguje práve pomocou

starého prepočtu.

Rok	Počet liekov	Počet interakcií	Podiel interakcií
2012	11 279 519	265 192	2.351%
2013	11 962 281	281 044	2.349%
2014	12 589 472	294 913	2.343%
2015	13 004 815	305 699	2.351%
2016	13 168 346	303 171	2.302%
2017	13 606 064	259 206	1.905%

Obr. 3.5: Počet liekov, interkacií a podiel liekov vytvárajúcich interakcie na celkovom počte predpísaných liekov v danom roku na dátach prepočítaných starým spôsobom.

Rok	Počet liekov	Počet interakcií	Podiel interakcií
2012	11 279 519	542 992	4.814%
2013	11 962 281	597 390	4.994%
2014	12 589 472	629 507	5.000%
2015	13 004 815	656 837	5.051%
2016	13 168 346	654 004	4.966%
2017	13 606 064	673 289	4.948%

Obr. 3.6: Počet liekov, interkacií a podiel liekov vytvárajúcich interakcie na celkovom počte predpísaných liekov v danom roku na dátach prepočítaných novým spôsobom.

V poslednej tabuľke na obrázku 3.7 uvádzame na základe ročných údajov odbornosti s najväčším počtom predpísaných liekov a s najväčším počtom takých liekov, ktoré vytvárali interakciu s iným. V prípade počtu liekov tvoriacich interakcie sa tieto odbornosti a ich poradie zhoduje pri oboch prepočtoch. To, že prvé dve miesta v stĺpci s celkovým počtom liekov obsadili praktickí lekári sa prirodzene dalo očakávať, pretože majú kompetencie na isté obdobie predpisovať lieky, ktoré boli pacientovi nasadené odborným lekárom v danej oblasti. Ako príklad použijeme pacienta trpiaceho nejakými alergiami. Kontrolné vyšetrenia pri stabilizovanom stave sú napríklad v časovom rozpätí jeden rok. Aby nebol zbytočne zaťažený odborný lekár, praktický lekár tak môže istý čas od poslednej kontroly u odborného lekára predpisovať lieky pôsobiace na konkrétnu alergiu. Samozrejme sú to práve tie lieky, ktoré pacientovi nasadil špecialista.

Poradie	Odbornosti s najväčším počtom predpísaných liekov	Odbornosti s najväčším počtom predpísaných liekov tvoriacich interakcie
1.	Praktický lekár pre dospelých	Praktický lekár pre dospelých
2.	Praktický lekár pre deti a dorast	Psychiatria
3.	Dermatovenerológia	Vnútorné lekárstvo
4.	Psychiatria	Kardiológia
5.	Vnútorné lekárstvo	Neurológia

Obr. 3.7: Odbornosti s najväčším počtom predpísaných liekov a najväčším počtom liekov vytvárajúcich interakcie.

3.3 Formulácia problému

V našej práci považujeme za interakciu takú kombináciu liekov, ktorá je ohodnotená stupňom klinickej závažnosti 4, 5 alebo 6, čo sú najzávažnejšie interakcie. K nim by malo dochádzať čo najmenej a je snaha o zníženie počtu práve takýchto vypísaných interakcií. Preto sa venujeme konkrétne im.

V roku 2012 zdravotná poisťovňa Dôvera spustila službu Bezpečné lieky online, ktorú sme stručne opísali v prvej kapitole, a stále sa pracuje na jej vylepšení. Cieľom poisťovne je motivovanie lekárov k tomu, aby využívali BL online a naozaj sa tak snažili vyhnúť predpísaniu takého lieku, ktorý by vytváral nežiadúcu interakciu a prípadne potom ohrozoval pacienta aj na živote. Nie všetci zmluvní lekári túto službu využívajú. Dôvodov, prečo tomu tak je, je viacero, každopádne je na každom lekárovi, či bude využívať aj tento nástroj pri svojej práci v snahe vyhnúť sa a maximálne ako sa dá znížiť množstvo predpísaných liekových interakcií.

Cieľom tejto práce je pozrieť sa nejakým spôsobom na to, či využívanie služby Bezpečné lieky online pomáha lekárom znižovať počet takých predpísaných liekov, ktoré by vytvárali interakciu. Konkrétne sa na to pokúsime nazrieť z hľadiska pravdepodobnosti. Naša prvotná hypotéza preto znie: Znižuje sa pravdepodobnosť vzniku interakcie v prípade, že nový liek je predpísaný pomocou služby Bezpečné lieky online?

Po skúsenostiach v zdravotnej poisťovni sa predpokladalo, že počet predpísaných liekov či počet interakcií sa medzi odbornosťami líši. Taktiež sa líši podiel počtu interakcií na predpísaných liekoch a tieto rozdiely medzi skupinami by sme chceli zachytiť v našom

modeli. To vieme urobiť pomocou viacúrovňového modelu, ktorý sme si stručne predstavili v druhej kapitole. Vzhľadom na formu dát, pomocou ktorých chceme modelovať pravdepodobnosť vzniku interakcie pri predpísaní nového lieku alebo pri podaní tohto lieku ambulantne, budeme využívať konkrétne viacúrovňovú logisticko-binomiálnu regresiu.

K dispozícii máme údaje o počte liekov vytvárajúcich interakcie v kvartáli, kde predpokladáme, že pochádzajú z binomického rozdelenia s parametrami n - celkový počet predpísaných liekov v kvartáli a p - pravdepodobnosť, že nastane interakcia. V tomto prípade vstupuje do regresie ako závislá premenná práve pravdepodobnosť p konkrétneho lekára v danom kvartáli, že pri predpise lieku bude novopredpísaný liek vytvárať interakciu. Pýtame sa preto: **Pomáha využitie služby Bezpečné lieky online k znižovaniu pravdepodobnosti, že novopredpísaný liek bude vytvárať interakciu?**

3.4 Model

Ako už bolo spomenuté, dáta sa chystáme modelovať pomocou viacúrovňovej logisticko-binomiálnej regresie. Tá bude v našom prípade pozostávať z dvoch úrovni.

Úroveň 1 bude reprezentovať jednotlivé pozorovania všetkých lekárov vrámci kvartálov. Predpokladáme, že tieto pozorovania sú nejakým spôsobom ovplyvnené odbornosťou lekára, ale aj ním samotným. Tento vplyv chceme zachytiť premenlivosťou interceptu na prvej úrovni. Tá obsahuje ďalšie prediktory, ktoré si predstavíme neskôr. Predpokladáme, že vplyv týchto prediktorov je fixný bez ohľadu na odbornosť, či lekára.

Na druhej vyššej úrovni sa chystáme modelovať efekt odbornosti lekára, ale takisto efekt samotného lekára vplývajúci na závislú premennú.

Rovnice jednotlivých úrovní tak vyzerajú nasledovne:

1. úroveň

$$p_i = logit^{-1}(ODB_{lek[i]} + lek_{j[i]} + \beta_1 BLo_i + \beta_2 T_i + \beta_3 S_{2[i]} + \beta_4 S_{3[i]} + \beta_5 S_{4[i]}), \quad (3.1)$$

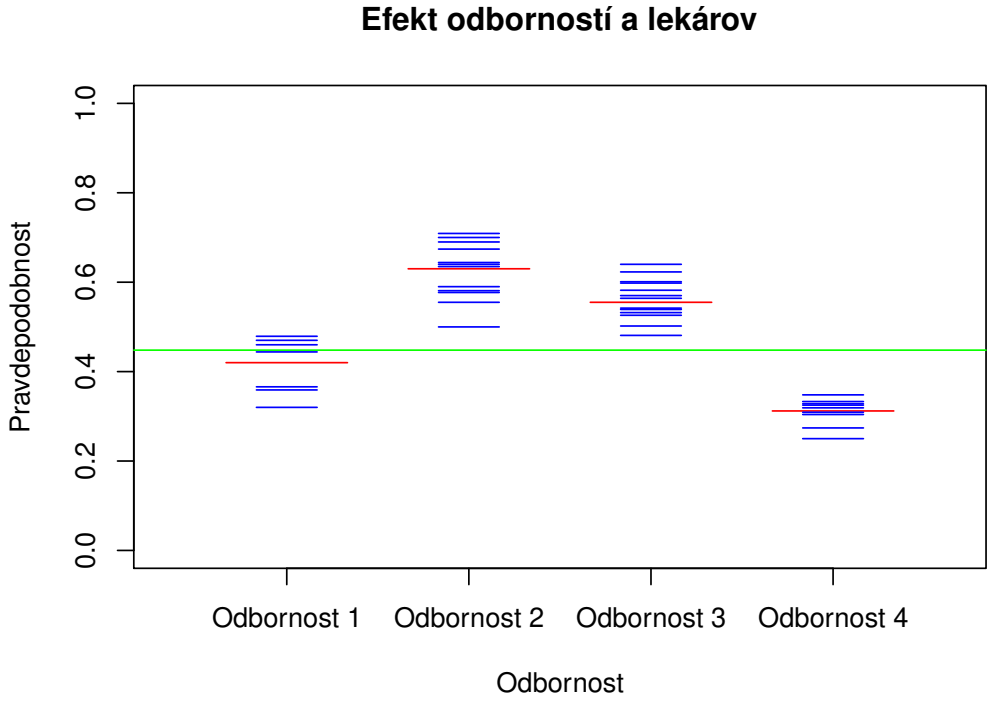
kde p_i je parametrom binomického rozdelenia, z ktorého pochádzajú realizácie y_i:

$$y_i \sim Bin(n_i, p_i). \tag{3.2}$$

2. úroveň

$$ODB_{lek} \sim N(\mu_{odb}, \sigma^2_{odb}), \tag{3.3}$$

$$lek_j \sim N(0, \sigma^2_{lek}). \tag{3.4}$$



Obr. 3.8: Ilustračný príklad - predpoklad rozdielneho efektu odbornosti a lekárov na podiel vypísaných interakcií.

Na obrázku 3.8 predstavujeme myšlienku nášho predpokladu o tom, ako rozdielne vplývajú samotné odbornosti a lekári na veľkosť pravdepodobnosti, že pri predpise liek vytvára interakciu. Tento príklad je len ilustračný, zobrazené sú štyri fiktívne odbornosti. Zelenou čiarou je zobrazená transformovaná odhadnutá stredná hodnota efektu odbornosti, t. j. hodnota μ_{odb} prepočítaná do úrovne pravdepodobnosti. Červenými čiarami sú vyobrazené odhadnuté konkrétne koeficienty ODB_{lek} pre danú odbornosť, ktoré sú tiež transformované. To platí aj pre modré čiary. Tými je znázornený celkový efekt lekára v danej odbornosti, to znamená, že je to súčet efektu jeho odbornosti a

efektu *lek*, ktorému zodpovedá. Jedným z naších cieľov je odhadnúť práve hodnotu disperzie odborností a disperzie lekárov v danej odbornosti. Dôvodom je aj predpoklad, že efekt odbornosti je premenlivejší, teda má vyššiu disperziu.

Vysvetlenie parametrov vstupujúcich do modelu je nasledovné:

- **y** – počet liekov, ktoré vstúpili do interakcie v pozorovanom kvartáli u konkrétneho lekára v jeho odbornosti, premenná nadobúda diskrétne hodnoty.
- **n** – celkový počet liekov, ktoré tento lekár predpísal za kvartál, premenná nadobúda diskrétne hodnoty.
- **BLo** – binárna premenná, ktorá nadobúda hodnotu 1, ak lekár predpísal lieky pomocou služby Bezpečné lieky online aspoň v 50%-ách z celkového počtu predpisov v danom kvartáli, inak je to 0. V našej práci nás najviac zaujíma práve vplyv tejto premennej.
- **T** – premenná reprezentujúca čas, nadobúda diskrétne hodnoty od 1 (rok 2012) až do 6 (rok 2017). Cieľom je pomocou nej zachytiť vývoj trendu preskripcie na Slovensku v čase.
- **S** – dummy premenné, reprezentujú kvartál, postupne ak $S_2 = 1$ — 2. kvartál, $S_3 = 1$ — 3. kvartál, $S_4 = 1$ — 4. kvartál a v prípade, že všetky nadobúdajú hodnotu 0, vtedy je to 1. kvartál. Tieto premenné majú zachytiť sezónnosť, ktorá taktiež ovplyvňuje preskripciu liekov.

Vysvetlenie odhadovaných koeficientov na základe dát, ktoré máme k dispozícii:

- $\mathbf{ODB_{lek}}$ – odhadovaný efekt konkrétnej odbornosti, ktorý ovplyvňuje závislú premennú, to je pravdepodobnosť, že pri predpísaní lieku vznikne interakcia. Je modelovaný samostatnou regresiou na vyššej úrovni tak, ako ho opisuje rovnica 3.3. To čo nás bude zaujímať na konci nie je ani tak konkrétna hodnota tohto koeficientu, ale jeho pravdepodobnostné rozdelenie.
- **lek** – odhadovaný efekt lekára na závislú premennú. Tiež je modelovaný samostatnou regresiou, ktorá je uvedená vo vzťahu 3.4. V tomto prípade nás zaujíma pravdepodobnostné rozdelenie koeficientu, podobne ako v predchádzajúcom prípade.

- $\boldsymbol{\beta_1}$ – koeficient pri prediktore $\boldsymbol{BLo}$, ktorý v sebe nesie informáciu o tom, ako vplýva tento prediktor na závislú premennú.
- $\boldsymbol{\beta_2}$ – koeficient hovoriaci o efekte prediktoru $\boldsymbol{T}$ na závislú premennú.
- $\boldsymbol{\beta_3}$ – tento odhadovaný koeficient predstavuje vplyv 2. kvartálu oproti 1. kvartálu. Podobne to platí pre $\boldsymbol{\beta_4}$ a $\boldsymbol{\beta_5}$, pretože prediktory $\boldsymbol{S}$ predstavujú dummy premenné.
- $\boldsymbol{\mu_{odb}}$ – odhadnutá stredná hodnota normálneho rozdelenia, ktorá zodpovedá realizáciám $\boldsymbol{ODB_{lek}}$.
- $\boldsymbol{\sigma^2_{odb}}$ – odhadnutá disperzia normálneho rozdelenia, z ktorého pochádzajú realizácie $\boldsymbol{ODB_{lek}}$.
- $\boldsymbol{\sigma^2_{lek}}$ – odhadnutá disperzia normálneho rozdelenia, z ktorého pochádza realizácia predstavujúca rozdiel celkového efektu lekára a efektu odbornosti.

3.4.1 Model v jazyku STAN

V tejto časti uvádzame kód programu STAN v jazyku C++, ktorý zodpovedá našej viacúrovňovej logisticko-binomiálnej regresii.

```
data {
    int<lower=0> n;         // počet pozorovaní
    int<lower=0> no;        // počet odborností
    int<lower=0> oz[n];     // prevodný vektor pre odbornosti
    int<lower=0> nl;        // počet lekárov
    int<lower=0> lz[n];     // prevodný vektor pre lekárov

    int<lower=0> T[n];      // obdobie
    int<lower=0> Bl[n];     // využívanie BL online
    int<lower=0> S2[n];     // sezónnosť vzhľadom na kvartály
    int<lower=0> S3[n];
    int<lower=0> S4[n];
```

```
int inter[n];          // počet liekov s interakciou
int y[n];              // počet predpísaných liekov
real prior_mu;         // stredná hodnota prioru
real prior_sig;        // disperzia prioru
}
```

V prvej časti *data* sú definované známe parametre, ktoré vstupujú do modelu. Tie musia byť definované podľa typu dát, ktoré obsahujú. Ak premenné obsahujú hranaté zátvorky, ide o viacrozmerné informácie. Ich veľkosť je určená parametrom v týchto zátvorkách.

```
parameters {
        real mu_odb;         // stredná hodnota pre efekt odbornosti
        real sig_odb;        // disperzia pre efekt odbornosti
        real par_odb[no];    // koeficienty efekt odborností
        real sig_lek;        // disperzia pre efekt lekárov
        real par_odb[no];    // koeficienty efekt lekárov

        real coef_T;         // efekt obdobia - času, označenie β2
        real coef_Bl;        // efekt využívania služby,  β1
        real coef_S2;        // koeficienty kvartálov, β3
        real coef_S3;        // β4
        real coef_S4;        // β5
        }
```

V časti pod názvom *parameters* sa definujú odhadované koeficienty. Ako v predchádzajúcej časti, treba uviesť, o aký dátovy typ pôjde a taktiež ich veľkosť.

V našom prípade ďalej nasleduje $transformed\ parameters$. Tu je priestor na úpravu alebo transformovanie dát. My ich v tomto prípade istým spôsobom upravujeme pre rýchlejší beh modelu.

```
transformed parameters {
      vector[n] par_odb_n;
```

```
    vector[n] par_lek_n;

    vector[n] coef_n;
        {  for  (i in 1:n) {
            par_odb_n[i] = par_odb[oz[i]];
            par_lek_n[i] = par_lek[lz[i]];
            coef_n[i] = T[i] · coef_T + Bl[i] · coef_Bl + S2[i] · coef_S2
                        + S3[i] · coef_S3 + S4[i] · coef_S4; }
        }
    }
```

V poslednej časti už konkrétne špecifikujeme jednotlivé úrovne modelu. A to vrátane pravdepodobnostných rozdelení každého odhadovaného koeficientu.

```
model {
      mu_odb ∼ normal(prior_mu, prior_sig);
      coef_T ∼ normal(prior_mu, prior_sig);
      coef_Bl ∼ normal(prior_mu, prior_sig);
      coef_S2 ∼ normal(prior_mu, prior_sig);
      coef_S3 ∼ normal(prior_mu, prior_sig);
      coef_S4 ∼ normal(prior_mu, prior_sig);

      par_odb ∼ normal(mu_odb, sig_odb);
      par_lek ∼ normal(0, sig_lek);

      y ∼ binomial_logit(inter, par_odb_n + par_lek_n + coef_n);
      }
```

V oboch prípadoch trvala simulácia tohto modelu na dátach v prepočte približne 20 hodín.

3.5 Výsledky

Model, ktorý sme popísali v predchádzajúcej časti, sme použili pre dva typy dát a to tie, v ktorých sú liekové interakcie prepočítané starým spôsobom na 7 dní a tiež interakcie prepočítané podľa štandardizovaného dávkovania liekov. Keďže služba Bezpečné lieky online prepočítava interakcie stále starým spôsobom, očakávame, že jej pozitívny vplyv sa prejaví práve na prvých spomínaných dátach, lebo v praxi sú službou zachytené tieto údaje. Následne modelujeme aj dáta, v ktorých sú liekové interakcie prepočítané spôsobom, ktorý zachycuje teoreticky všetky naozaj vzniknuté interakcie. Potom výsledky medzi sebou porovnáme. Väčší vplyv služby na znižovanie pravdepodobnosti predpísania lieku s interakciou očakávame práve na dátach prepočítaných starým spôsobom.

3.5.1 Dáta prepočítané starým spôsobom

V tabuľke na obrázku 3.9 sa nachádzajú odhadnuté hodnoty z dát, ktoré sú prepočítané starým spôsobom. Uvádzame koeficienty prislúchajúce prediktorom prvej úrovne a parametre rozdelení, z ktorých pochádzajú efekty lekárov a odborností. Po istej filtrácii dát pred ich modelovaním, ktorú sme spomínali v časti 3.2, do modelu vstupovalo nakoniec 7 959 lekárov v 59 odbornostiach. V našej logisticko-binomiálnej regresii sme očakávali hodnoty β_1 a β_2 čo najzápornejšie, pretože to by naznačovalo, že využívaním služby Bezpečné lieky online a s postupujúcim časom je pravdepodobnosť vzniku interakcie pri predpísaní nového lieku nižšia.

Koeficient	Hodnota	95 %-ný HDI	OR	Rhat
$sigma_{lek}$	0.5945	[0.5829; 0.6060]	-	1.00
$sigma_{odb}$	1.6014	[1.3048; 1.9368]	-	1.00
mu_{odb}	-4.7743	[-5.1670; -4.3282]	-	1.00
Blo	-0.0160	[-0.0220; -0.0101]	0.984	1.00
T	-0.0432	[-0.0443; -0.0420]	0.958	1.00
S_2	0.0897	[0.0853; 0.0942]	1.094	1.00
S_3	0.0793	[0.0748; 0.0841]	1.083	1.00
S_4	0.0987	[0.0940; 0.1031]	1.104	1.00

Obr. 3.9: Výsledky modelu na dátach s prepočtom interakcií za posledných 7 dní.

Môžeme vidieť, že sa pozitívny vplyv služby Bezpečné lieky online na predpisy s interakciami potvrdil záporným znamienkom koeficientu β_1. Vďaka nemu vieme povedať, že pravdepodobnosť vzniku interakcie je zrejme o čosi nižšia, ak je nový liek predpísaný pomocou služby BL online. Konkrétne hodnoty tejto pravdepodobnosti sa líšia v závislosti od hodnôt ostatných parametrov vstupujúcich do modelu. Avšak spôsob, akým ďalej interpretujeme odhadnutý koeficient $\beta_1 = -0.0160$, je nasledovný. Po jeho transformovaní na hodnotu *odds ratio*, ktorá je daná po istých úpravách vzťahom:

$$OR_1 = e^{\beta_1}, \tag{3.5}$$

dostávame číslo 0.984. To nám hovorí, že v prípade ak je liek predpísaný službou Bezpečné lieky online, potom sa šanca, že vytvorí interakciu, znižuje 0.984 krát oproti prípadu, ak by liek nebol predpísaný službou. Tento rozdiel sa na pohľad nejaví byť výrazný. Na konkrétnom príklade to znamená, že ak by malo dôjsť bežne pri predpisovaní liekov napríklad k 1 000 interakciám, potom využívaním služby toto číslo klesne po zaokrúhlení na hodnotu 984, čo je zníženie o 16 interakcií.

Prvým kontrolným bodom, či markovovské reťazce skonvergovali do cieľového rozdelenia, je parameter Rhat uvedený v tabuľke. Jeho požadovaná hodnota pri odhadovaných koeficientoch je, aby bola čo najbližšia 1-tke, čo je v našom prípade splnené. Potom nasleduje otázka, ako veľmi môžeme veriť odhadnutým koeficientom. Jednou z metód, pomocou ktorej sa to dá interpretovať, je pohľad na interval najvyššej hustoty HDI. V našom prípade sme si konkrétne zvolili 95%-ný interval, ktorý hovorí, že s 95%-nou pravdepodobnosťou je hodnota odhadnutého koeficientu z tohto intervalu. Ak sa pozrieme na interval zodpovedajúci vplyvu služby Bezpečné lieky online, môžeme vidieť, že tento interval nie je vôbec široký, no dosahuje celkom nízke čísla. Na základe neho možno povedať, že s 95%-nou pravdepodobnosťou hodnota koeficientu je nenulová. Zároveň pravdepodobnosť, že by bol koeficient kladný, považujeme za nulovú. To znamená, že služba BL online prispieva nejakým spôsobom k znižovaniu takých predpísaných liekov, ktoré by vytvárali interakciu, aj keď tento vplyv zatiaľ nevyzerá byť veľký.

Ak sa ďalej pozrieme na hodnotu β_2, zdá sa, že s postupujúcim časom sa pravdepodobnosť vzniku interakcie pri predpísaní lieku znižuje znova vďaka zápornému znamienku. V porovnaní s vplyvom služby má tento koeficient o čosi nižšiu hodnotu,

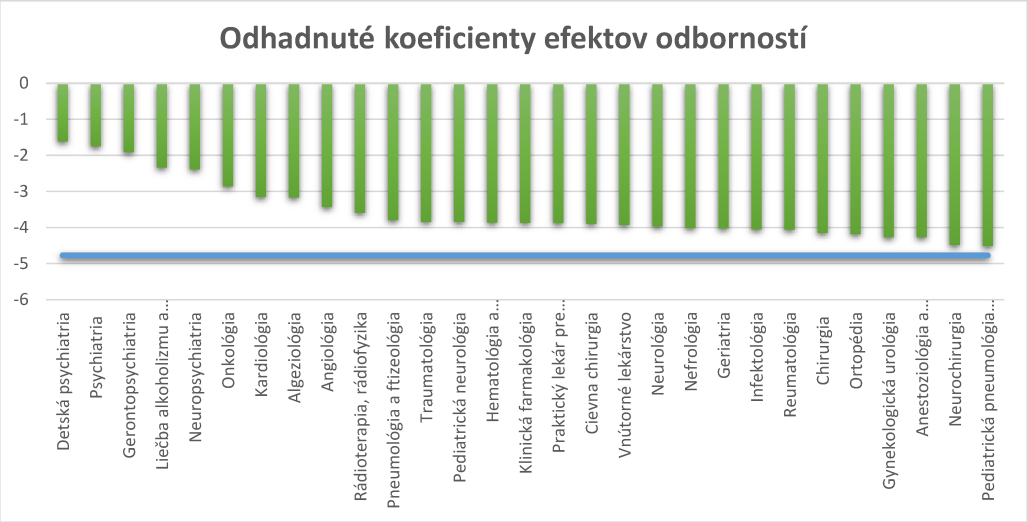
čo značí jeho silnejší vplyv na znižovanie interakcií. Po transformovaní dostávame, že s nárastom času o jednotku (rok) sa šance vzniku interakcie pri predpísaní lieku znižujú $0,958$ krát. Znamená to, že ak bolo minulý rok predpísaných 1 000 liekov tvoriacich interakciu, tento rok sa počet takých liekov zníži o 42. Čo sa týka dôveryhodnosti tohto koeficientu na základe HDI, vyzerá to podobne ako v prípade β_1. S 95%-nou pravdepodobnosťou je hodnota koeficientu z intervalu -0.0443 až -0.0420, teda nie je nulová a istý vplyv času tam je. Takisto môžeme tvrdiť, že hodnota koeficientu je kladná takmer iste s pravdepodobnosťou nula.

Keď sa pozrieme na kvartálnu sezónnosť, kladné znamienka pri koeficientoch β_3, β_4 a β_5 nám hovoria, že v zodpovedajúcich kvartáloch sa pravdepodobnosť vzniku interakcie zvyšuje oproti 1. kvartálu. Je vidieť, že najväčší rozdiel je práve medzi 1. a 4. kvartálom. Tam sa šance vzniku interakcie pri predpise v 4. kvartáli zvyšujú až 1.104 krát. Ak sa pozrieme na intervaly najvyššej hustoty HDI v tabuľke 3.9, nie sú výrazne široké. Znova to znamená, že s 95%-nou pravdepodobnosťou nadobúdajú odhadované koeficienty hodnoty práve z týchto intervalov a sú nenulové.

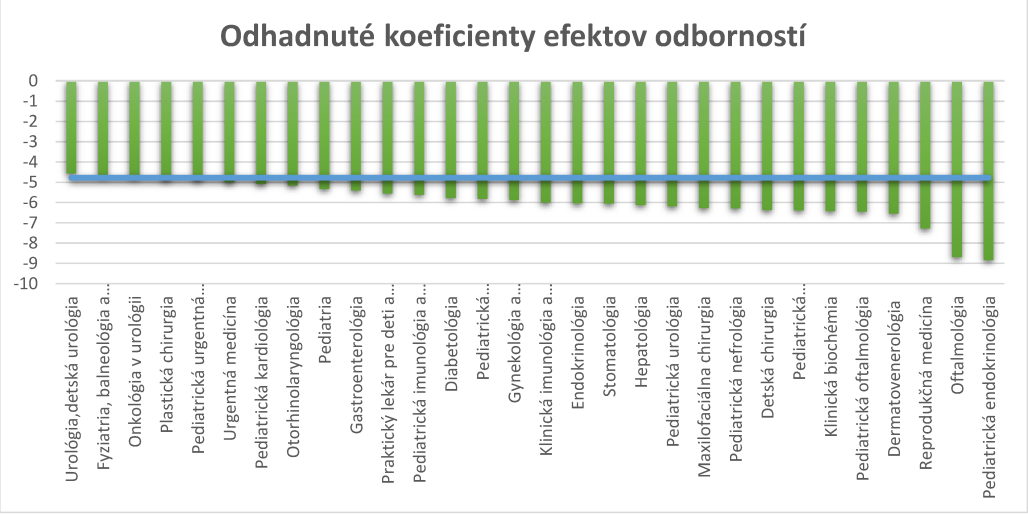
Zatiaľ sme vysvetlili, aký vplyv majú prediktory prvej úrovne na pravdepodobnosť vzniku interakcie pri predpísaní lieku. V modeli uvažujeme taktiež intercept, ktorý sa mení medzi lekármi a ich odbornosťami. Skladá sa z efektu lekára a efektu odbornosti. V tomto prípade nás konkrétne hodnoty týchto parametrov až tak nezaujímajú. Zaujímavejšia je informácia, z akého rozdelenia pochádzajú. Naším predpokladom v tejto časti bolo, že disperzia medzi efektami lekárov v danej odbornosti bude asi menšia ako disperzia efektov odborností. Ako je vidieť, to sa aj potvrdilo, pretože platí vzťah $\sigma_{odb} > \sigma_{lek}$. Môžeme povedať, že pravdepodobnosť vzniku interakcie pri predpísaní lieku sa naozaj medzi odbornosťami líši výraznejšie, rozdiely medzi efektami sú väčšie, ako medzi lekármi v danej odbornosti.

Efekt odbornosti $\mathrm{ODB}_{\mathrm{lek}}$ sme modelovali regresiou na druhej úrovni, v ktorej vystupuje iba intercept. Táto hodnota označená ako $\mu_{odb} = -4,7743$ je zároveň priemernou hodnotou tohto efektu. Jeho odhadnutá disperzia σ^2_{odb} dosahuje hodnotu $1,6014^2$. Ak vezmeme do úvahy, že $\mathrm{ODB}_{\mathrm{lek}} = \mu_{odb}$ a ostatné parametre prvej úrovne sú nulové, to je 1. kvartál v čase 0, keď sa služba BL online pri predpísaní lieku nevyužíva, potom pravdepodobnosť vzniku interakcie v tomto prípade dosahuje hodnotu 0,0084. Je to

pravdepodobnosť vzniku interakcie nejakej priemernej odbornosti. Avšak to je v našom prípade nereálna situácia, pretože hodnota času je nenulová.



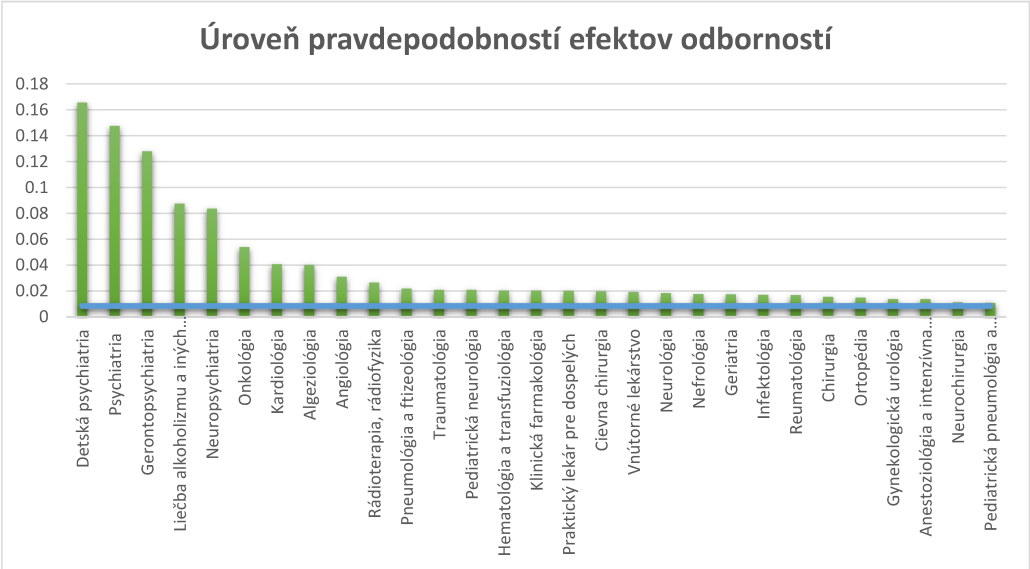
Obr. 3.10: Odhadnuté hodnoty koeficientov - efekty jednotlivých odborností.



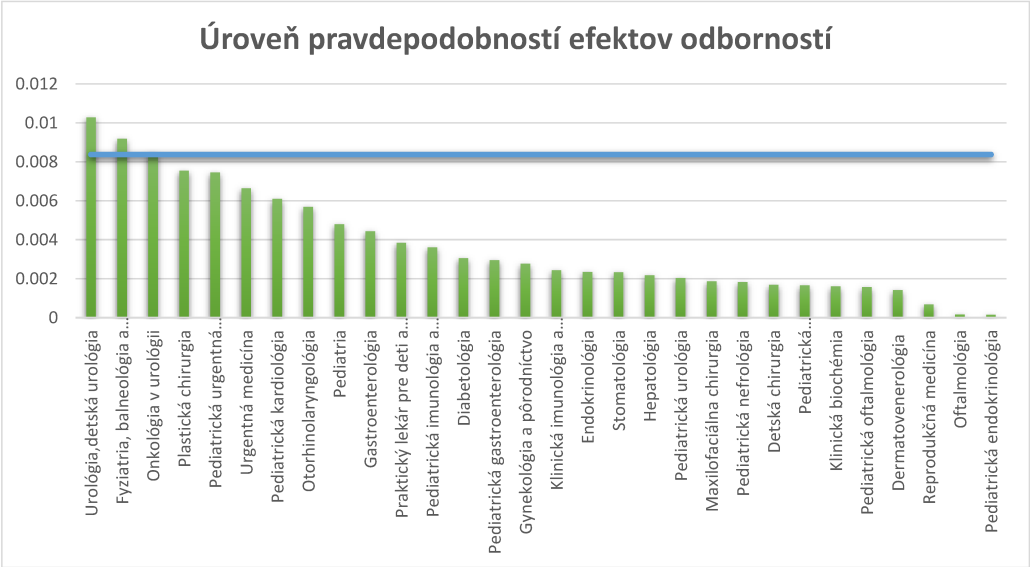
Obr. 3.11: Odhadnuté hodnoty koeficientov - efekty jednotlivých odborností.

Na obrázku 3.10 a 3.11 uvádzame grafy zobrazujúce konkrétne odhadnuté efekty jednotlivých odborností. Zoradené sú zostupne. Čím je hodnota zápornejšia, tým je

menšia pravdepodobnosť v konkrétnej odbornosti, že je predpísaný liek vytvárajúci interakciu. Modrou čiarou je znázornená priemerná hodnota μ_{odb}, ktorá delí tieto odbornosti približne na dve polovice.



Obr. 3.12: Pravdepodobnosti zodpovedajúce efektom jednotlivých odborností.



Obr. 3.13: Pravdepodobnosti zodpovedajúce efektom jednotlivých odborností.

Na ďalších dvoch obrázkoch 3.12 a 3.13 sa nachádzajú prepočítané hodnoty prav-

depodobností vzniku interakcie pri predpise lieku v prípade, že ostatné parametre v modeli sú nulové, vrátane efektu lekárov v týchto odbornostiach. Taktiež sú zoradené zostupne od odborností s najväčšími pravdepodobnosťami až po tie s najmenšími. Znova je modrou čiarou znázornená hranica, ktorá zodpovedá prepočítanej pravdepodobnosti, ak by bol efekt odbornosti rovný μ_{odb}. Jej konkrétna hodnota, ako sme už spomínali, je 0,0082.

Môžeme vidieť, že z odborností vstupujúcich do modelu majú najnižšie efekty Pediatrická endokrinológia, Oftalmológia a Reprodukčná medicína. Dosahujú teda najnižšie pravdepodobnosti, že pri predpísaní lieku dôjde k liekovej interakcii. Na druhej strane odbornosti s najvyššími pravdepodobnosťami vzniku interakcie pri predpise lieku sú Detská psychiatria, Psychiatria a Gerontopsychiatria.

Okrem efektu odbornosti sme modelovali aj efekt konkrétneho lekára v danej odbornosti na pravdepodobnosť predpísania lieku tvoriaceho interakciu. Modelovali sme ho ako odchýlku od hodnoty efektu odbornosti, ako sme to ilustrovali aj na obrázku 3.8. Ako je uvedené v tabuľke 3.9, disperzia efektu lekára od efektu jeho odbornosti dosahuje hodnotu $\sigma^2_{lek} = 0,5945^2$.

Záver výsledkov týchto dát je, že sa pozitívny vplyv na zníženie pravdepodobnosti predpísania lieku vytvárajúceho interakciu v prípade využitia služby Bezpečné lieky online potvrdil. Taktiež sa zdá, že s postupujúcim časom skúmaná pravdepodobnosť vzniku interakcie pri predpise lieku klesá. V prípade efektov sa potvrdilo očakávanie, že vplyv odbornosti dosahuje medzi sebou oveľa väčšie odchýlky ako je to pri vplyve lekárov v danej odbornosti medzi sebou.

3.5.2 Dáta prepočítané novým spôsobom

Podobne ako v predchádzajúcej časti teraz popíšeme výsledky modelu, ktorým sme modelovali dáta prepočítané novým spôsobom. Pripomíname, že v nich sa nachádzajú interakcie prepočítané cez štandardizované dávkovanie lieku, čím sú interakcie zachytené lepšie, reálnejšie. V tabuľke 3.14 uvádzame odhadnuté hodnoty koeficientov, ktoré prislúchajú prediktorom prvej úrovne a taktiež parametre rozdelení, z ktorých pochádzajú efekty lekárov a odborností. Počet odborností vstupujúcich do modelu je 53 so 7 652 lekármi.

Koeficient	Hodnota	95 %-ný HDI	OR	Rhat
$sigma_{lek}$	0.5983	[0.5873; 0.6097]	-	1.00
$sigma_{odb}$	1.6595	[1.3568; 2.0028]	-	1.00
mu_{odb}	-3.8554	[-4.3074; -3.4195]	-	1.00
Blo	-0.0260	[-0.0301; -0.0219]	0.974	1.00
T	-0.0034	[-0.0042; -0.0026]	0.997	1.00
S_2	-0.0150	[-0.0180; -0.0119]	0.985	1.00
S_3	-0.0276	[-0.0307; -0.0243]	0.973	1.00
S_4	-0.0135	[-0.0167; -0.0104]	0.987	1.00

Obr. 3.14: Výsledky modelu na dátach s prepočtom interakcií cez štandardizované dávkovanie liekov.

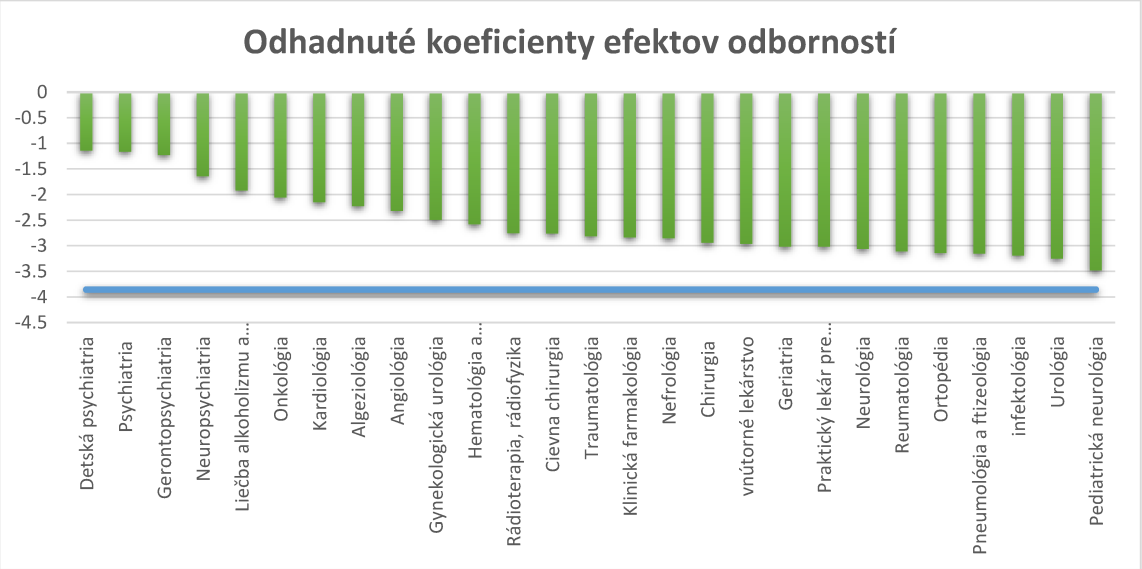
Tak ako v predchádzajúcom prípade, odhadnutý koeficient β_1 predstavuje vplyv využitia služby Bezpečné lieky online pri predpise lieku na pravdepodobnosť vzniku interakcie. Aj v tomto prípade má záporné znamienko, čo značí, že využitie služby pomáha k znižovaniu pravdepodobnosti, že pri predpise liek vytvorí interakciu. Hodnotu $\beta_1 = -0,026$ interpretujeme znova pomocou OR, to je šanca vzniku interakcie pri predpise, ak je využitá služba Bezpečné lieky online. Tá klesá 0,974 krát oproti prípadu, keď sa služba nevyužíva. Opäť to na konkrétnom príklade znamená, že ak by malo dôjsť bežne pri predpisovaní liekov napríklad k 1 000 interakciám, tak využívaním služby toto číslo klesne na hodnotu približne 974. To je zníženie o nejakých 26 interakcií. Aj keď služba Bezpečné lieky online skutočne nezachycuje všetky tieto interakcie, ktoré vstupovali do modelu, lekár ich nevidí, ukázal sa jej vplyv na znižovanie počtu liekov s interakciami. Je dokonca o trošičku silnejší ako v predchádzajúcom prípade. Možno je to aj vďaka komunikácii medzi lekárom a pacientom, kde sa lekár dozvie o liekoch, ktoré užíva pacient a vie to následne zhodnotiť. Pozrime sa tiež na hodnoty 95%-ného intervalu HDI. S 95%-nou pravdepodobnosťou hodnota β_1 leží v intervale medzi -0,0301 a -0,0219, takže ju považujeme za nenulovú.

Koeficient β_2 má takisto záporné znamienko, ale hodnota je veľmi malá. Po transformácii na hodnotu OR dostávame, že šance vzniku interakcie sa znižujú 0,997 krát s postupujúcim časom, čo je taktiež veľmi malinký rozdiel. Oproti prvému prípadu, kde bolo zníženie 0,958 krát, je vplyv času v tomto prípade zanedbateľný. Ak sa pozrieme na jeho interval HDI, môžeme tu tiež povedať, že s 95%-nou pravdepodobnosťou leží

v intervale, ktorý vidíme v tabuľke 3.14 a je zároveň nenulový. No stále je tento vplyv veľmi slabý.

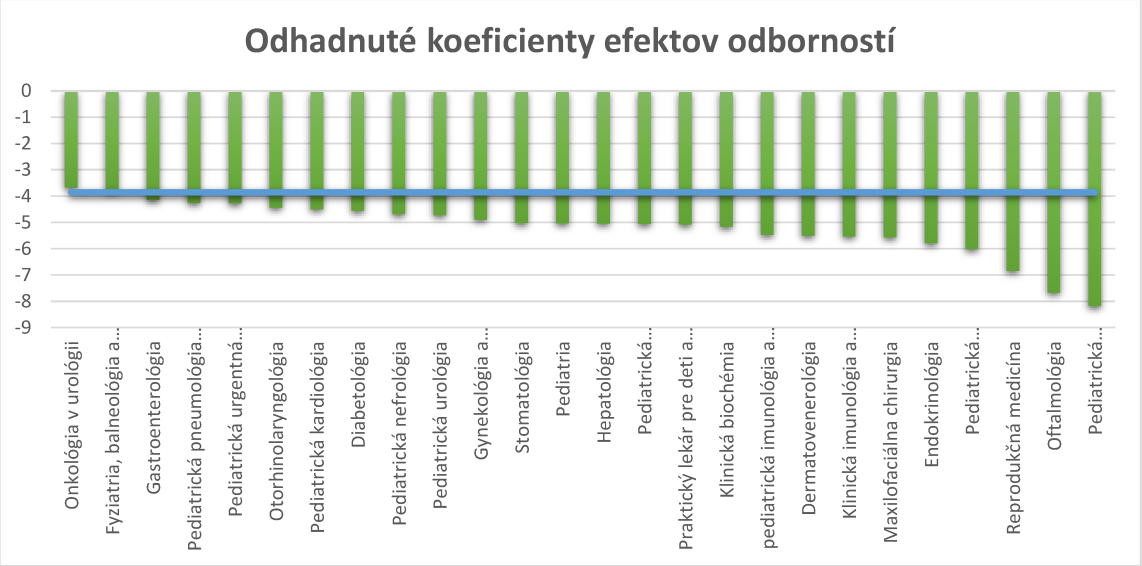
V prípade sezónnych koeficientov β_3, β_4 a β_5 vidíme, že všetky nadobúdajú hodnoty so zápornými znamienkami. To znamená, že v kvartáloch 2, 3 a 4 je oproti 1. kvartálu pravdepodobnosť, že pri predpise vznikne interakcia, nižšia. Najväčší rozdiel je to medzi 1. a 3. kvartálom. Šance vzniku interakcie klesajú až 0,973 krát. Ak to porovnáme s tabuľkou v predošlej podkapitole, znamienka týchto odhadov sú úplne opačné. V tomto prípade sú však o čosi slabšie ako predtým. Z pohľadu HDI môžeme tvrdiť, že s 95%-nou pravdepodobnosťou sú hodnoty koeficientov nenulové, čiže istý vplyv tam je, aj keď veľmi malý.

Podobne ako pri dátach s interakciami prepočítaných starým spôsobom, uvažujeme premenlivý intercept, ktorý sa skladá z efektu odbornosti a efektu lekára. Ako to bolo predtým, zaujíma nás hlavne rozdelenie, z ktorého pochádzajú, preto v tabuľke 3.14 uvádzame odhadnuté hodnoty parametrov týchto rozdelení. Predpoklad, že $\sigma_{odb} > \sigma_{lek}$ sa potvrdil aj v tomto prípade. Teda pravdepodobnosť vzniku interakcie pri predpise sa medzi odbornosťami líši výraznejšie ako medzi lekármi v danej odbornosti.



Obr. 3.15: Odhadnuté hodnoty koeficientov - efekty jednotlivých odborností.

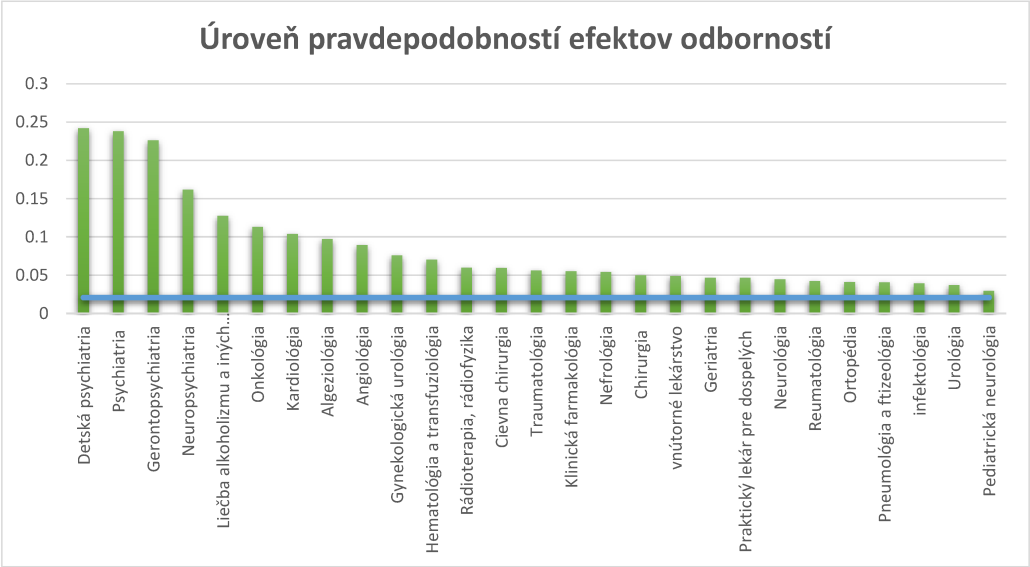
Efekt odbornosti ODB_{lek} je modelovaný regresiou na 2. úrovni len pomocou interceptu. Ten je zároveň priemernou hodnotou efektu a jeho odhadnutá hodnota je $\mu_{odb} = -3,8554$. V porovnaní s prvými dátami je o niečo väčší, teda pravdepodobnosť vzniku interakcie pri predpise bude o čosi väčšia. Ak sa pozrieme na prípad $\text{ODB}_{\text{lek}} = \mu_{odb}$, kde ostatné parametre na prvej úrovni budú nulové, potom táto pravdepodobnosť nadobúda hodnotu 0,0206. Naozaj je to oproti hodnote 0,0082 väčšia pravdepodobnosť. Odhadnutá disperzia tohto efektu $\sigma^2_{odb} = 1,6595^2$.



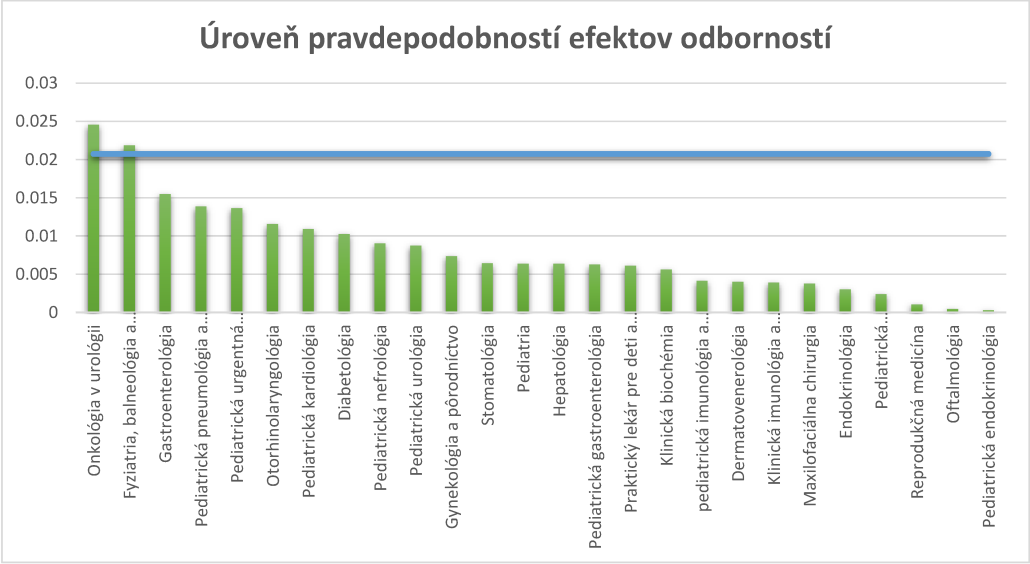
Obr. 3.16: Odhadnuté hodnoty koeficientov - efekty jednotlivých odborností.

Na obrázkoch 3.15 a 3.16 môžeme vidieť grafy, na ktorých sú zobrazené konkrétne odhadnuté efekty pre jednotlivé odbornosti. Znova platí, že čím je hodnota zápornejšia, tým menšia je pravdepodobnosť vzniku interakcie pri predpísanom lieku v danej odbornosti. Modrá čiara reprezentuje hodnotu μ_{odb} a delí odbornosti približne na dve polovice.

Ďalšie dva obrázky 3.17 a 3.18 zobrazujú prepočítané hodnoty pravdepodobností toho, že pri predpise lieku vznikne interakcia. Znova je to za podmienky, že ostatné parametre v modeli sú nulové. Modrou čiarou je zobrazená pravdepodobnosť v prípade, že efekt odbornosti je rovný $\mu_{odb} = 0,0206$.



Obr. 3.17: Pravdepodobnosti zodpovedajúce efektom jednotlivých odborností.



Obr. 3.18: Pravdepodobnosti zodpovedajúce efektom jednotlivých odborností.

Je vidieť, že odbornosti s najnižším efektom sú Pediatrická endokrinológia, Oftalmológia a Reprodukčná medicína. Pravdepodobnosť vzniku interakcie pri predpise je v týchto odbornostiach najnižšia. Podobne to vyšlo aj pri interakciách prepočítaných starým spôsobom. Naopak najväčšie hodnoty efektov majú Detská psychiatria, Psy-

chiatria a Gerontopsychiatria, čo je znova to isté ako predtým. V týchto odbornostiach je celkovo najväčšia pravdepodobnosť, že predpísaný liek bude vytvárať interakciu.

Taktiež sme modelovali aj efekt konkrétneho lekára v odbornosti na pravdepodobnosť vzniku interakcie ako odchýlku od efektu odbornosti. Jeho odhadnutá disperzia je $\sigma^2_{lek} = 0,6305^2$.

Záver z týchto dát je taký, že sa tu prejavil pozitívny vplyv služby Bezpečné lieky online na zníženie pravdepodobnosti predpísania takého lieku, ktorý vytvára intreakciu. Je to aj napriek tomu, že lekár touto službou nemusel byť upozornený na vznik interakcie. Vplyv času tu na druhej strane nie je nejak silný, je to veľmi malinké číslo. Očakávanie o tom, že efekty odborností sú variabilnejšie ako efekty lekárov v konkrétnej odbornosti sa potvrdil aj v tomto prípade.

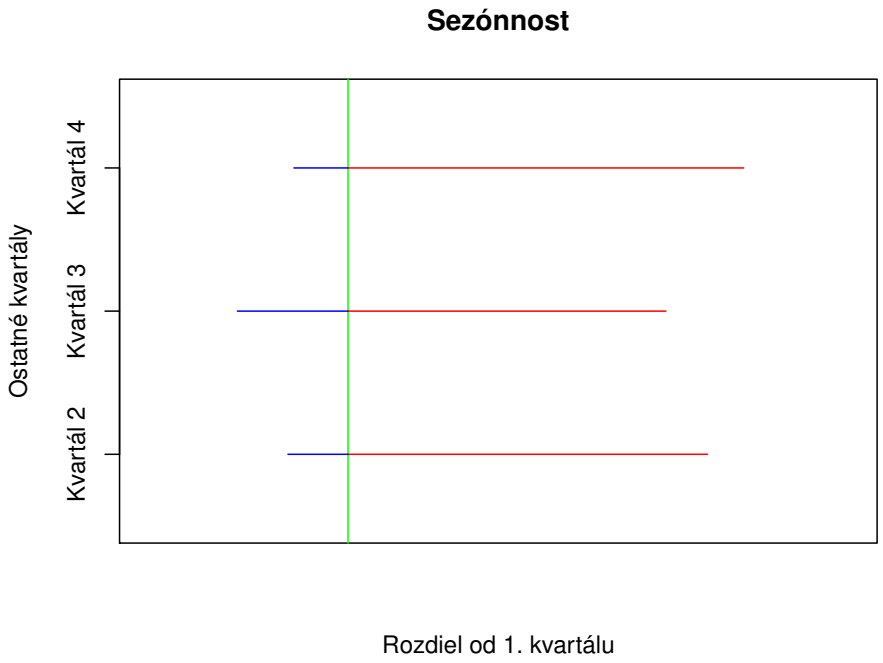
3.5.3 Porovnanie

Náším hlavným cieľom bolo modelovanie vplyvu služby Bezpečné lieky online na predpisovanie takých liekov, ktoré vytvárajú interakcie. Keďže táto služba funguje na starom prepočte interakcií, očakávali sme, že sa tento vplyv prejaví hlavne na dátach, ktoré zodpovedajú tomuto prepočtu. V oboch prípadoch sa nám ukazuje pozitívny vplyv služby na znižovanie takého počtu predpísaných liekov, ktoré tvoria interakcie. Avšak o čosi silnejší vplyv služby sa prejavuje na dátach prepočítaných novým spôsobom. Na základe intervalu HDI môžeme tvrdiť, že v oboch prípadoch je na 95% vplyv služby nenulový.

Koeficient	Starý prepočet interakcií	Nový prepočet interakcií
$sigma_{lek}$	0.5945	0.5983
$sigma_{odb}$	1.6014	1.6595
mu_{odb}	-4.7743	-3.8554
Blo	-0.0160	-0.0260
T	-0.0432	-0.0034
S_2	0.0897	-0.0150
S_3	0.0793	-0.0276
S_4	0.0987	-0.0135

Obr. 3.19: Pravdepodobnosti zodpovedajúce efektom jednotlivých odborností.

V prípade časového trendu sme znova v oboch prípadoch dostali výsledok, že s rastúcim časom klesá pravdepodobnosť, že pri predpise lieku vznikne interakcia. Avšak vplyv na dátach s novým prepočtom vyšiel úplne malinký, kde v prvom prípade je tento vplyv celkom slušný. Z pohľadu na intervaly HDI ale dostávame, že na 95 % sú hodnoty vplyvov v oboch prípadoch nenulové.



Obr. 3.20: Pravdepodobnosti zodpovedajúce efektom jednotlivých odborností.

Vplyv sezónnosti sa úplne líši. V prvom modelovaní dostávame, že oproti 1. kvartálu sú pravdepodobnosti vzniku interakcie v ostatných kvartáloch väčšie, kde v 4. kvartáli je tento rozdiel najväčší. Najmenší je medzi 1. a 3. kvartálom. V druhom modelovaní to vychádza tak, že oproti 1. kvartálu sú pravdepodobnosti vzniku interakcie v ostatných kvartáloch nižšie. Najväčší rozdiel je medzi 1. a 3. kvartálom a najmenší zas medzi 1. a 4. kvartálom. Aj keď sa zdá, že to na prvý pohľad vyšlo rôzne, je tu akési prepojenie, ktoré ilustrujeme obrázkom 3.20. Zelenou čiarou je znázornený 1. kvartál, červenými čiarami sú jednotlivé rozdiely ostatných kvartálov od 1. kvartálu v prípade modelovania so starým prepočtom interakcií a podobne je to pre nový prepočet interakcií, ktorému zodpovedajú modré čiary. Všeobecne platí, že najmenší počet liekov je predpísaný v lete (3. kvartál) a taktiež aj počet interakcií. Je to spôsobené určite lepším počasím, čo

vplýva pozitívne aj na ľudí a ich zdravotný stav. Najhoršie to z pohľadu počtu liekov a interakcií býva v 4. kvartáli, kedy sa počasie zhoršuje, je to pochmúrnejšie obdobie. Zmeny spôsobujú zhoršenie fyzického, ale aj psychického stavu človeka. Na obrázku si môžeme všimnúť, že práve v lete sa nám v oboch prípadoch ukazuje najmenšia pravdepodobnosť vzniku interakcie pri predpise oproti 2. a 4. kvartálu. V 4. kvartáli je to práve naopak. V oboch prípadoch sa ukazuje najväčšia pravdepodobnosť vzniku interakcie pri predpise v porovnaní s 2. a 3. kvartálom.

Ak sa pozrieme na efekty odborností, priemerná hodnota pri prvom modelovaní vyšla o čosi nižšia ako v druhom prípade. To znamená, že efekty jednotlivých odborností v prípade prvých dát vplývajú na pravdepodobnosť nižšou silou - pravdepodobnosť, že pri predpise vznikne interakcia v nejakej odbornosti je nižšia, ako pravdepodobnosť vzniku interakcie v tej istej odbornosti na základe dát s novým prepočtom interakcií. Dalo sa to očakávať, keďže v prípade nového prepočtu je počet interakcií výrazne vyšší ako pri prepočte interakcií starým spôsobom.

V prípade disperzií efektov odborností a lekárov sa tieto hodnoty veľmi nelíšia. U lekárov sú dokonca skoro rovnaké. V oboch modelovaniach sa predpoklad o disperziách efektov potvrdil, a to že $\sigma_{odb} > \sigma_{lek}$. Rozdiely medzi odbornosťami sú tak oveľa výraznejšie ako medzi lekármi v danej odbornosti.

V celku sa väčšina očakávaní týmto modelovaním potvrdila. Najdôležitejší je pozitívny vplyv služby Bezpečné lieky online na znižovanie pravdepodobnosti, že predpísaný liek vytvára interakciu, aj keď by sme túžili po výraznejšom vplyve.

Záver

V práci sme sa zaoberali problematikou liekových interakcií. Zdravotná poisťovňa Dôvera ponúka svojím zmluvným lekárom službu Bezpečné lieky online. Tá slúži ako nástroj na ovplyvňovanie ich správania k predchádzaniu vzniku liekových interakcií pri predpisovaní liekov. Naším cieľom bolo vytvoriť model, ktorým by sme zachytili vplyv využívania služby na počet vzniknutých interakcií. Očakávali sme, že bude prispievať práve k jeho zníženiu.

Analýzu sme vykonávali pomocou viacúrovňového modelu, pretože sme predpokladali rozdielny vplyv odborností lekárov na vznik liekových interakcií. Dáta boli štrukturované vzhľadom na lekára v danej odbornosti v konkrétnom kvartáli. To znamená, že sme mali údaje o celkovom počte predpísaných liekov a koľko z týchto liekov vytvorilo interakciu v jednotlivých kvartáloch od roku 2012 až do 2017. Problém sme preto modelovali konkrétne pomocou viacúrovňovej logisticko-binomiálnej regresie. Našou hypotézou tak bolo, či využitie služby Bezpečné lieky online pri predpisovaní lieku pomáha znižovať pravdepodobnosť, že novopredpísaný liek bude vytvárať interakciu.

K dispozícii sme mali dva typy dát, ktoré sa líšili spôsobom prepočtu liekových interakcií. Prvý bral pri predpisovaní nového lieku do úvahy iba to, či v priebehu posledných 7 dní nebol predpísaný iný liek, ktorý by s ním vstupoval do liekovej interakcie. Druhý spôsob prepočítaval dĺžky užívania liekov cez štandardizované dávkovanie a ak sa prekrývali intervaly užívania dvoch liekov, ktoré tvorili interakciu, považovali sme to za vzniknutú liekovú interakciu. Dáta sme po istej filtrácii následne modelovali už spomínaným modelom s dvomi úrovňami. Prvá úroveň predstavovala jednotlivé pozorovania - kvartály konkrétnych lekárov s nasledujúcimi prediktormi. Prvým bol príznak využívania služby Bezpečné lieky online, ktorý nás zaujíma najviac. Ten nadobúdal hodnotu 1, ak daný lekár využil v kvartáli pri predpisovaní liekov službu aspoň v 50%-ách prípadov. Inak to bola 0. Ďalšími prediktormi boli čas a sezónnosť v podobe kvartálov. Okrem prediktorov vystupoval v modeli na prvej úrovni intercept, ktorý bol premenlivý medzi odbornosťami a lekármi - zachytával efekt konkrétneho lekára a efekt jeho odbornosti. Tieto efekty sme zároveň modelovali samostatnými regresiami na druhej úrovni.

Keďže služba Bezpečné lieky online prepočítavala interakcie pomocou spôsobu 7 dní,

očakávame, že sa jej vplyv prejaví hlavne na zodpovedajúcich dátach. V oboch prípadoch nám hodnoty vplyvu služby vyšli záporné: -0.0160 (7 dní) a -0.0260 (štandardizované dávkovanie liekov). S 95%-nou pravdepodobnosťou môžeme tvrdiť na základe intervalu najvyššej hustoty HDI, že odhadnuté hodnoty sú nenulové a záporné. To znamená, že je tam naozaj istý vplyv služby v prípade, ak je využívaná, na znižovanie pravdepodobnosti vzniku interakcie pri predpise lieku. Očakávali sme však, že tento vplyv bude silnejší v prípade dát prepočítaných na 7 dní. Na druhej strane sú to veľmi nízke hodnoty v oboch prípadoch.

Vplyv času je takisto v oboch v prípadoch záporný: -0.0432 (7 dní) a -0.0034 (ŠDL). Aj tu nadobúdajú hodnoty koeficientov s 95%-nou pravdepodobnosťou nenulové a záporné hodnoty, aj keď vplyv v prípade ŠDL je tu naozaj malý. To znamená, že celkovo s postupujúcim časom počet vzniknutých liekových interakcií ubúda. U lekárov, ktorí využívajú pri predpisoch službu Bezpečné lieky online, je počet liekových interakcií ešte nižší.

Priemerné hodnoty efektov odborností dosahujú hodnoty -4.7743 (7 dní) a -3.8554 (ŠDL). To nám hovorí, že v prípade prvých dát je v priemere nižšia pravdepodobnosť vzniku interakcie pri predpise lieku ako je to pri druhých dátach, čo dáva zmysel, pretože celkový počet interakcií prepočítaný cez ŠDL je niekoľkonásobne väčší, ako je to pri prepočte interakcií na 7 dní. V tomto prípade nás zaujímajú ešte hodnoty disperzií efektov odborností a efektov lekárov v danej odbornosti. Predpokladali sme, že disperzia efektu odbornosti bude väčšia ako disperzia efektu lekárov v konkrétnej odbornosti. To sa potvrdilo a tento rozdiel je celkom výrazný. V prípade prvých dát sú tieto hodnoty nasledovné: $\sigma_{lek} = 0.5945$ a $\sigma_{odb} = 1.6014$. Pri druhých dátach je to $\sigma_{lek} = 0.5983$ a $\sigma_{odb} = 1.6595$. Môžeme si všimnúť, že rozdiel hodnôt medzi dátami nie je až taký veľký, hlavne v prípade efektu lekárov.

Naše hlavné očakávania o vplyve služby na znižovanie pravdepodobnosti vzniku liekovej interakcie pri predpise sa nám potvrdili. Predpokladáme, že vylepšenie služby Bezpečné lieky online môže so sebou priniesť ešte väčší vplyv na znižovanie liekových interakcií. Okrem toho sa nám potvrdili aj očakávania o odbornostiach a ich rôzneho vplyvu na počet vzniknutých liekových interakcií. Dokonca aj to, že lekári sa medzi sebou naozaj líšia a počet predpísaných liekov vytvárajúcich interakcie je ovplyvňovaný

takisto efektom konkrétneho lekára. Model aplikovaný v tejto práci môže byť po istých úpravách použitý aj na rôzne ďalšie aspekty vyhodnocovania lekárov.

Literatúra

[1] Bates, D., Maechler, M., Bolker, B., Walker, S.: *Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4*. Journal of Statistical Software 67 (2015), 1-48.

[2] Benková, B.: *Aplikácia metód data miningu na analýzu dát v sektore zdravotníctva*, diplomová práca, FMFI UK Bratislava, 2017

[3] Bolstad, M., W.: *Introduction to bayesian statistics*, 2. edition, Published by John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey (2007), dostupné na internete (13.4.2019): https://thenigerianprofessionalaccountant.files.wordpress.com/2013/04/intro-bayesian-statistics.pdf

[4] Brooks, S. P., Gelman, A.: *General Methods for Monitoring Convergence of Iterative Simulations*, Journal of Computational and Graphical Statistics 7(4) (1998), 434-455, dostupné na internete (2.4.2019): http://www2.stat.duke.edu/ scs/Courses/Stat376/Papers/ConvergeDiagnostics/ BrooksGelman.pdf

[5] Clark, M.: *Bayesian Basics: A Conceptual Introduction with Application in R and Stan*, Center for Statistical Consultation and Research, University of Michigan, 2015, dostupné na internete (2.4.2019): http://civil.colorado.edu/ balajir/CVEN6833/bayes-resources/IntroBayes.pdf

[6] Clyne, B., Bradley, M., C., Hughes, C., Fahey, T., Lapane, K., L.: *Electronic prescribing and other forms of technology to reduce inappropriate medication use and polyphramacy in older people: A review of current evidence*, Published by Elsevier Inc, 2012, dostupné na internete (4.5.2019): http://medstopper.com/files/E-

Prescribing-Other-Forms-of-Technology-to-Reduce-Inappropriate-Medication-Use-Polypharm_in-older-people_review-of-current-Evidence.pdf

[7] *Deprescribing: Managing medications to reduce polypharmacy*, ISMP Canada Safety Bulletin, 2018, dostupné na internete (4.5.2019): https://www.ismp-canada.org/download/safetyBulletins/2018/ISMPCSB2018-03-Deprescribing.pdf

[8] *Dôvera zdravotná poisťovňa*, Oficiálna internetová stránka zdravotnej poisťovne, dostupné na internete (13.3.2019): https://www.dovera.sk/

[9] *Drug interactions*, dostupné na internete (10.3.2019): https://www.msdmanuals.com/home/drugs/factors-affecting-response-to-drugs/drug-interactions

[10] Faltýnková, J.: *Základy bayesovské analýzy dát*, bakalárska práca, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Brno, 2012, dostupné na internete (12.4.2019): https://is.muni.cz/th/ut7y9/BP_Faltynkova.pdf

[11] Fule, N.: *Hodnotenie nemocníc na základe rehospitalizácií*, diplomová práca, FMFI UK Bratislava, 2016

[12] Gelman, A., Hill, J.: *Data analysis using regression and multilevel/hierarchical models*, e-book, Published in the United States of America by Cambridge University Press, New York, 2006

[13] Gokula, M., Holmes, H., M.: *Tools to reduce polypharmacy*, Published by Elsevier Inc, USA, 2012, dostupné na internete (4.5.2019): https://medstopper.com/files/Incidence_of_polypharmacy_in_a_long-term_care_facility_2012.pdf

[14] Hynie, S.: *Farmakologie v kostce*, 2. vydanie, vydavateľstvo Triton, Praha, 2001

[15] *Interakcie liekov*, Projekt slovenskej lekárnickej komory, dostupné na internete (2.5.2019): https://interakcieliekov.sk/Home/AboutInteractions

[16] *Klasifikácia liekov a ďalšie informácie o farmaceutických produktoch*, dostupné na internete (11.3.2019): https://www.adc.sk/

[17] Kollár, V.: *Liek ako produkt*, recenzovaný zborník z medzinárodnej vedeckej konferencie, Rajecká dolina, 2016, dostupné a internete (10.3.2019): http://www.sszp.eu/wp-content/uploads/2016_conference_IBP___p-158___Kollar___f4.pdf

[18] Križanová, M. a kolektív : *Farmakológia*, vydavateľstvo Osveta, Martin, 1997

[19] Magulová, L., Božeková, L, Kriška, M. a kolektív: *Interakcie liečiv v klinickej praxi*, 2. vydanie, vydavateľstvo Slovac Academic Press, Bratislava, 2004

[20] Monane, M., Matthias, D. M., Nagle, B. A., Kelly, M. A.: *Improving prescribing patterns for the elderly through an online drug utilization review intervention: a system linking the physician, pharmacist, and computer.*, JAMA, 1998, dostupné na internete (7.5.2019): https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9786375

[21] Öri, D., Mgr.: osobná konzultácia, Dôvera, Generálne riaditeľstvo, Bratislava, 2019

[22] Poliak, M., Mgr.: osobná konzultácia, Dôvera, Generálne riaditeľstvo, Bratislava, 2019

[23] *Reducing prescribing errors*, The Health Foundation, 2012, dostupné na internete (4.5.2019): https://www.health.org.uk/sites/default/files/ReducingPrescribingErrors.pdf

[24] Szűcs, G.: *Teória kredibility a bayesovská teória kredibility v neživotnom poistení*, prednášky, FMFI UK Bratislava, 2018

[25] *Vestník úradu pre dohľad nad zdravotnou starostivosťou*, Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou, 2008, dostupné na internete (3.5.2019): http://www.udzs-sk.sk/documents/14214/18168/vestnik_01_08.pdf/cd63e016-897b-4d3b-aef6-628c7af517bd

[26] Woodward, M. C., Streeton, C. L., Guttmann, A., Killer, G. T., Peck, R. W.: *Polypharmacy management among Australian veterans: improving prescribing through the Australian Department of Veterans' Affairs' prescriber feedback programme.*, Intern Med J, 2008, dostupné na internete (7.5.2019): https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18005132