

MASARYKOVA UNIVERZITA

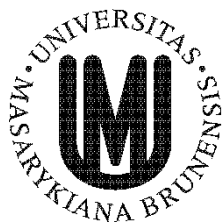
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

STUDIJNÍ PROGRAM: EXPERIMENTÁLNÍ BIOLOGIE

Bakalářská práce

Brno 2018

Hoa Vu Thu



MASARYKOVA UNIVERZITA

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

STUDIJNÍ PROGRAM: EXPERIMENTÁLNÍ BIOLOGIE



Predikce počtu pacientů v oblasti revmatologie

Bakalářská práce

Hoa Vu Thu

Vedoucí práce: RNDr. Jiří Jarkovský, Ph.D.

Brno 2018

Bibliografický záznam

Autor:	Hoa Vu Thu Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí
Název práce:	Predikce počtu pacientů v oblasti revmatologie
Studijní program:	Experimentální biologie
Studijní obor:	Matematická biologie
Vedoucí práce:	RNDr. Jiří Jarkovský, Ph.D.
Akademický rok:	2017/2018
Počet stran:	45+6
Klíčová slova:	Hospitalizační zátěž; Lineární modely; Predikce; Revmatoidní artritida; Zobecněné lineární modely

Bibliografický záznam

Autor:	Hoa Vu Thu Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí
Názov práce:	Predikcia počtu pacientov v oblasti reumatológie
Študijný program:	Experimentální biologie
Študijní obor:	Matematická biologie
Vedúci práce:	RNDr. Jiří Jarkovský, Ph.D.
Akademický rok:	2017/2018
Počet strán:	45+6
Kľúčová slova:	Hospitalizačná záťaž; Lineárne modely; Predikcia; Reumatoidná artritída; Zovšeobecnené lineárne modely

Bibliographic Entry

Author	Hoa Vu Thu Faculty of Science, Masaryk University Research Centre for Toxic Compounds in the Environment
Title of Thesis:	Prediction of number of patients in rheumatology
Degree programme:	Experimental Biology
Field of Study:	Computational Biology
Supervisor:	RNDr. Jiří Jarkovský, Ph.D.
Academic Year:	2017/2018
Number of Pages:	45+6
Keywords:	Hospitalization burden; Linear model; Prediction; Rheumatoid arthritis; Generalized linear models

Abstrakt

Tato bakalářská práce se zabývá predikcí počtu hospitalizovaných pacientů nejčastěji se vyskytující choroby v revmatologii, a to revmatoidní artritidou. Revmatoidní artritida je nevyléčitelná nemoc, je možné dosáhnout jen zmírnění až vymizení jejích příznaků. Léčba je však nákladná a proto je pro poskytovatele zdravotní péče důležité znát budoucí počty.

K odhadu hospitalizační zátěže se využila extrapolace trendu na data z Národního registru hospitalizovaných (NRHOSP). Byly aplikované různé metody, které se porovnaly mezi sebou a shodnily se jejich kladné a záporné stránky. Nakonec se vybrala nejvhodnější metoda, která byla použita se záměrem predikovat budoucí počty. Ukázalo se, že počet hospitalizací bude v budoucnu klesat.

Abstrakt

Táto bakalárska práca sa zaoberá predikciou počtu hospitalizovaných pacientov najčastejšej vyskytujúcej sa choroby v reumatológii, a to reumatoidnej artritídy. Reumatoidná artritída je nevyliečiteľná choroba, možno dosiahnuť len zmiernenie až vymiznutie jej príznakov. Liečba je však nákladná a preto je pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti dôležité poznať budúce počty.

K odhadu hospitalizačnej záťaži sa využila extrapolácia trendu na dáta z Národného registru hospitalizovaných (NRHOSP). Boli aplikované rôzne metódy, ktoré sa porovnali medzi sebou a zhodnotili sa ich kladné a aj záporné stránky. Nakoniec sa vybrala najvhodnejšia metóda, ktorá bola použitá so zámerom predikovať budúce počty. Ukázalo sa, že počet hospitalizácií bude v budúcnosti klesať.

Abstract

This thesis is focused on prediction of number of hospitalized patients in rheumatology. The most common type of rheumatology disease is Rheumatoid arthritis. Rheumatoid arthritis is not curable, only reducing or fully disappearing of the symptoms is possible. The treatment is very expensive, therefore the health insurance companies need to know the prediction of number of patients.

For estimating the hospitalization burden it was used the extrapolation of trend using data from National Register of Hospitalised Patients (NRHOSP). There were applied different methods, which were compared with each other and pros and cons were evaluated. In the end the best method was selected, which was used for prediction of future numbers. It was showed, that the number of hospitalized patients will be decreasing.



ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Akademický rok: 2017/2018

Ústav: Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí

Studentka: Hoa Vu Thu

Program: Experimentální biologie

Obor: Matematická biologie

Ředitel Centra pro výzkum toxických látek v prostředí PŘF MU Vám ve smyslu Studijního a zkušebního řádu MU určuje bakalářskou práci s názvem:

Název práce: Predikce počtu pacientů v oblasti revmatologie

Název práce anglicky: Prediction of number of patients in rheumatology

Oficiální zadání:

Cílem práce je nastudovat metodiku predikce počtu pacientů v populaci a aplikovat získané poznatky na oblast revmatologie. V průběhu práce student vypracuje:

- Rešerši metod predikce počtu pacientů v populaci
- Přehled dostupných dat o pacientech v oblasti revmatologie
- Aplikuje metody na dostupná data za účelem predikce počtu pacientů s vybranou revmatologickou diagnózou v dalších letech

Literatura:

SEPPÄNEN, J, S HEINÄVAARA a T HAKULINEN. *Influence of alternative mammographic screening scenarios on breast cancer incidence predictions (Finland)*. *Cancer Causes Control*, 2006, roč. 17, č. 9, s. 1135-44.

MØLLER, B, H FEKJAER, T HAKULINEN, H SIGVALDASON, HH STORM, M TALBÄCK a T HALDORSEN. *Prediction of cancer incidence in the Nordic countries: empirical comparison of different approaches*. *Statistics in Medicine*, 2003, roč. 22, č. 17, s. 2751-66. ISSN 0277-6715.

Jazyk závěrečné práce: slovenština

Vedoucí práce: RNDr. Jiří Jarkovský, Ph.D.

Datum zadání práce: 9. 6. 2017

V Brně dne: 22. 2. 2018

Souhlasím se zadáním (podpis, datum):

Hoa Vu Thu
studentka

RNDr. Jiří Jarkovský, Ph.D.
vedoucí práce

doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.
zástupce ředitele Centra pro
výzkum toxických látek v prostředí

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla velmi poděkovat vedoucímu mé diplomové práce RNDr. Jiřímu Jarkovskému, Ph.D. za neocenitelnou pomoc při konzultacích, odborné vedení a cenné rady při vypracovávání práce. Dále bych ráda poděkovala své rodině a příteli za jejich velkou podporu během mého studia.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svoji bakalářskou práci vypracovala samostatně s využitím informačních zdrojů, které jsou v práci citovány.

Brno 14. května 2018

.....
Hoa Vu Thu

Obsah

1. Reumatoidná artritída	10
1.1 Etiológia	10
1.2 Epidemiológia	10
1.3 Klinický obraz	10
1.3.1 Kĺbové postihnutie	10
1.3.2 Mimokĺbové postihnutie	11
1.4 Diagnóza.....	12
1.5 Dopad na život	13
1.6 Liečba	13
1.6.1 Nefarmakologická liečba	14
1.6.2 Farmakologická liečba	14
1.6.3 Chirurgická liečba.....	14
2. Úvod do epidemiológie	15
2.1 Základné pojmy.....	15
2.2 Epidemiologická záťaž.....	16
2.3 Význam predikovania	16
3. Metodika prediktívnej analýzy	17
3.1 Časové rady.....	17
3.2 Regresná analýza.....	20
3.2.1 Klasická lineárna regresia	20
3.2.2 Zovšeobecnené lineárne modely.....	22
4. Dáta.....	24
4.1 Národný register hospitalizovaných (NRHOSP)	24
5. Praktická časť	26
5.1 Použitý software	26
5.2 Popisná štatistika	26
5.3 Aplikácia a porovnanie modelov.....	31
5.4 Predikcie.....	35
6. Diskusia	36
7. Záver	37
Zdroje.....	38
Internetové zdroje	42

Zoznam skratiek.....	43
Zoznam obrázkov.....	44
Zoznam tabuliek.....	45
Príloha	46

Úvod

Reumatológia je obor, ktorý sa zaoberá diagnostikou a liečbou ochorení pohybového aparátu nechirurgického typu. Tieto ochorenia v industrializovanom svete postihujú viac jedincov než ktorákoľvek iná skupina ochorení (URL 1). Množstvo chorôb, proti ktorým reumatológovia musia čeliť, nie je vyliečiteľných a preto sa snažia aspoň liečbou skvalitňovať život postihnutých pacientov. Tá je však nákladná a preto je pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti dôležité poznať budúce počty.

Hlavným cieľom tejto bakalárskej práce je naštudovať si metodiku predikcie počtu pacientov v populácií, poskytnúť prehľad dostupných dát o pacientoch v oblasti reumatológie a následne aplikovať metódy na dátach za účelom odhadovania budúcich počtov.

Prvá kapitola sa venuje popisu najčastejšej vyskytujúcej sa choroby v reumatológii, reumatoidnej artritídy. Obsahuje informácie o jej priebehu, diagnóze či liečbe. Druhá kapitola obsahuje základné pojmy v epidemiológii, popisuje epidemiologickú záťaž vybranej choroby v minulosti a dáva dôraz na dôležitosť odhadovania budúcich počtov pacientov. Tretia kapitola sa zaoberá metódami predikcie. Popisuje časové rady a ich spôsoby analýzy, regresný lineárny model, jeho rozšírenie na zovšeobecnené lineárne modely a odlišnosti medzi nimi. Štvrtá kapitola sa venuje dostupnosti dát, ktoré zahŕňajú aj populačné údaje. Nachádza sa tu podrobný popis registra, ktorý obsahuje takýto typ dát. Piata kapitola obsahuje popis poskytnutých dátových súborov. Sú tu aplikované metódy predikcie na dostupné dáta a ich porovnanie medzi sebou. Najvhodnejšiu z nich používa na predikovanie budúcich počtov. Dosiahnuté výsledky sú diskutované a zhrnuté v posledných dvoch kapitolách.

1. Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída (RA) je chronické zápalové ochorenie, ktoré patrí medzi systematické autoimunitné ochorenia. Postihuje hlavne synoviálnu výstelku kĺbov, ktorá zabezpečuje ich hladký pohyb a bráni nadmernému treniu. Postupne môže prísť až k ich deštrukcii. U každého postihnutého chorobou je však priebeh rozdielny. Akútne zhoršenia stavov môžu vystriedať remisie (zmiernenie až vymiznutie príznaky choroby). Celkovo je priebeh progresívny, vedie k invalidite a predčasnej smrti. Skracuje život asi o 10 rokov (Olejárová, 2008; Pavelka, 2012).

1.1 Etiológia

Presná príčina vzniku choroby nie je známa. Podieľajú sa na nej vnútorné genetické a vonkajšie faktory. Chorobou sú dvakrát až trikrát častejšie postihnuté ženy než muži, a práve z tohto dôvodu je pohlavie hlavným rizikovým faktorom. Dôvodmi častejšieho postihnutia žien sú hlavne hormóny, predovšetkým estrogén. Tie stimulujú imunitný systém a tým prispievajú k vzniku choroby. Počas tehotenstva sa pacientkám väčšinou stav zlepší, ale po pôrode prichádza často k znovuoobjaveniu až zhoršeniu príznakov choroby. Ďalším rizikovým faktorom je vek. Príznaky sa najčastejšie prejavujú vo veku 40 až 60 rokov, ale môžu byť postihnuté akékoľvek vekové kategórie. Ku vzniku choroby taktiež prispieva aj fajčenie. Nepriaznivo ovplyvňuje jej klinický priebeh a je spojený s produkciou reumatoidných faktorov (RF) a protilátok proti citrulinovaným proteínom (Anti-citrullinated protein antibody, ACPA) (Tobón a kol., 2010)

1.2 Epidemiológia

Reumatoidná artritída sa vyskytuje po celom svete. Prevalencia ochorenia je 0,5 % až 1 %, ktorá je vyššia v severnej Európe a Amerike a smerom k rovníku sa znižuje a zároveň klesá smerom od mestských ku vidieckym oblastiam. V juhovýchodnej Ázii, Číne a v Japonsku je naopak nižšia prevalencia. Najväčší výskyt RA bola u pôvodných Amerických Indiánov, kde prevalencia dosahovala až 6,8% (Silman a Pearson, 2002) .

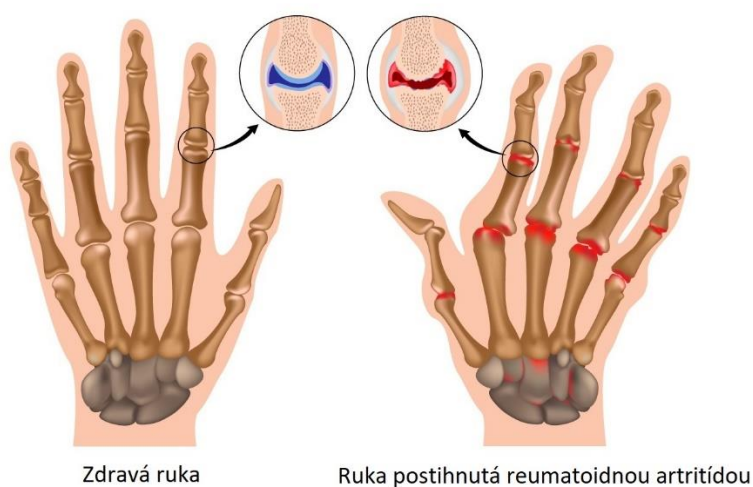
1.3 Klinický obraz

Reumatoidná artritída je chronická polyartritída, ktorá je často symetricky postihuje pravú aj ľavú časť tela. Klinické prejavy sú rozdielne u každého pacienta. Pred klinickými prejavmi môže mať človek zvýšenú teplotu, pociťovať únavu a slabosť, prichádza k úbytku hmotnosti a k nechutenstvu. Začiatok choroby býva najčastejšie postupný, kedy sa vyvíja pomaly počas niekoľkých týždňov až mesiacov. Akútny začiatok má asi 10 % pacientov (Pavelka, 2012).

1.3.1 Kĺbové postihnutie

Prvé bývajú postihnuté malé kĺby, predovšetkým na rukách. Súčasne sa v nich objavuje ranná stuhnutosť, ktorá u dlhšie pretrvávajúcej choroby trvá aj niekoľko hodín. Postihnuté kĺby

sú zdurené, bolestivé, s obmedzenou pohyblivosťou, koža nad kĺbom nebýva sfarbená. V priebehu ochorenia prichádza k polyartritíde, k erózií a deštrukcii kĺbu, ktoré sú príčinou rozvoju kĺbových deformít (Pavelka, 2012). Na obrázku 1 možno porovnať zdravú ruku (vľavo) s rukou postihnutou RA (vpravo). Na postihnutej ruke je vidieť porušená chrupavka, erodovaná kosť a zúžená kĺbová štrbina.



Obrázok 1 Porovnanie zdravej ruky s normálnymi kĺbmi (vľavo) a ruky postihnutej reumatoidnou artritídou (vpravo) (upravené a prevzaté z URL 2)

1.3.2 Mimokĺbové postihnutie

Okrem kĺbového postihnutia RA sprevádzajú často aj systémové ochorenia. S vyššou frekvenciou sa vyskytujú u pacientoch s vysokou hladinou RF alebo ACPA. Najčastejším mimokĺbovým postihnutím sú reumatoidné uzly, ktoré sa nachádzajú v okolí postihnutého kĺbu. Ojedinele ich možno nájsť na vnútorných orgánoch. Ich mnohopočetný výskyt sa označuje ako reumatoidná nodulóza. Medzi najzávažnejšie mimokĺbové choroby patrí reumatoidná vaskulitída, ktorá je spôsobená zápalom cievnych stien. Môže postihnúť aj iné orgány, napríklad pľúca, myokard, črevo, pečeň, lymfatické uzliny alebo semenníky. Na koži spôsobuje kožné vyrážky, vredy, nekrózy až gangrény. Najpočetnejším pľúcny postihnutím je pleuritída (zápal pohrudnice). Medzi postihnutia týkajúce sa srdca patrí perikarditída, ktorá spôsobuje zápal osrdcovníka a je najčastejšou príčinou smrti. Trpí ňou asi 50 % pacientov. Okrem perikarditídy to môžu byť valvulitídy, kedy sú postihnuté zápalom chlopne, vaskulitídy, pri ktorej sú zápalom postihnuté krvné cievy a fibrózy spôsobujúce stuhnutie orgánu a porušujú tým jeho funkciu. Oči bývajú postihnuté suchou keratokonjunktivídou, kedy je znížená tvorba slz. U veľmi aktívnych a dlhotrvajúcich prípadoch sú postihnuté episkleritídou a skleritídou spôsobujúce začervenanie a bolesť oka. Amyloidóza je pomerne vzácne, ale závažne ochorenie. Ukladá nerozpustné amyloidy do tkaniva, ktoré sa už nedajú odstrániť. Feltyho syndróm sa vyskytne u dlhotrvajúcej séropozitívnej RA. Je kombináciou RA, zväčšenej sleziny a zníženého počtu leukocytov (Pavelka, 2012).

1.4 Diagnóza

Diagnóza sa stanovuje pomocou klinických prejavov, zobrazovacích metód a laboratórnych vyšetrení. Jednou zo zobrazovacích metód je **röntgenové snímanie (RTG)**. Tieto snímky sa robia na začiatku choroby, aj keď nálezy nie sú charakteristické. Vďaka pravidelnému kontrolovaniu slúžia k ohodnoteniu RTG progresií. Umožňujú tým pozorovať rozvíjajúce sa deformity, erózie či ankylózy, pri ktorých vzniká kostrové alebo väzivové spojenie kostí tvoriace kĺb. **Magnetická rezonancia** a **ultrazvukové vyšetrenie** poskytujú viac informácií, keďže znázorňujú aj mäkké tkanivá. Dokážu skôr odhaliť eróziu kostí (Olejárová, 2008).

Medzi základné laboratórne vyšetrenia patria hematologické, biochemické a imunologické vyšetrenie. **Hematologickým vyšetrením** sa zostavuje kompletný krvný obraz a diferenciálny rozpočet leukocytov. Často je možné pozorovať aj anémiu, trombocytózu a leukocytózu. Pri **biochemických vyšetreniach** sa vykonáva sedimentácia erytrocytov a stanovuje sa hladina reaktantov akútnej fázy, predovšetkým C-reaktívnych proteínov. Tie bývajú zvýšené v závislosti na aktivite choroby. **Imunologickým vyšetrením** sa skúmajú reumatoidné faktory a anticitrulínové protilátky. **Reumatoidné faktory (RF)** sú protilátky produkované imunitným systémom, ktoré napádajú imunoglobín ľudského tela. Ak sa nachádzajú u pacienta s RA, ide o séropozitívnu RA, v opačnom prípade sa nazýva séronegatívna. Ich prítomnosť je spojená s ťažšími symptómami, väčším poškodením kĺbov a zvýšenou mortalitou. (Sahatciu-Meka, 2009). Nízke koncentrácie sa však nachádzajú aj u zdravých osôb. **Anticitrulínové protilátky (ACPA)** sú pre RA špecifickejšie než RF. Bývajú prítomné už vo veľmi včasnom štádiu ochorenia, kedy postihnutý ešte nepociťuje klinické prejavy RA. Sú spojené s horšou prognózou, vyššou aktivitou a rýchlejšim rozvojom erózií (Olejárová, 2008).

V roku 1987 American college of Rheumatology (ACR) vytvorila klasifikačné kritéria, ktoré boli používané aj na diagnostiku reumatoidnej artritídy. Tá však nebola vhodná pre diagnostiku začínajúcich foriem choroby a používala sa predovšetkým na odlíšenie RA od iných kĺbových ochorení. Na základe tohto nedostatku v roku 2010 ACR a European League Against Rheumatism (EULAR) predstavili nové kritéria na klasifikovanie RA, ktoré sú uvedené v tabuľke 1 (Aletaha a kol., 2010). Tieto kritéria sú na klasifikáciu včasnej RA podstatne lepšie, ako kritéria z roku 1987 (Cronec a kol., 2012).

Tabuľka 1 Klasifikačné kritéria RA podľa ACR/EULAR (prevzaté z Aletaha a kol., 2010)

Pacient má najmenej jeden kĺb s klinickou synovitiídou, ktorá sa nedá vysvetliť inou chorobou.

Klasifikačné kritéria pre RA

Súčet bodov kategórii A-D; pacient je diagnostikovaný s RA ak má minimálne 6 bodov

A. Kĺbové postihnutie	
1 veľký kĺb	0
2-10 veľkých kĺbov	1
1-3 malé kĺby (s alebo bez postihnutia veľkých kĺbov)	2
4-10 malých kĺbov (s alebo bez postihnutia veľkých kĺbov)	3
>10 kĺbov (z toho najmenej 1 malý kĺb)	5
B. Serológia (pre hodnotenie potrebný najmenej 1 test)	
negatívny RF a negatívny ACPA	0
nízko pozitívny RF alebo nízko pozitívna ACPA	2
vysoko pozitívny RF alebo vysoko pozitívny ACPA	3
C. Reaktanty akútnej fázy (pre hodnotenie potrebný najmenej 1 test)	
normálny CRP a normálny ESR	0
abnormálny CRP alebo abnormálny ESR	1
D. Trvanie príznakov	
< 6 týždňov	0
>= 6 týždňov	1

1.5 Dopad na život

Život s RA nie je jednoduchý. Bežné činnosti sú pre pacientov RA náročné a často sú odkázaní na pomoc iných. Ráno sú sprevádzaní stuhnutosťou kĺbov, čím sa im komplikuje už len vstávanie z postele. Pacienti, hlavne s manuálnou prácou, odchádzajú po 2 rokoch od diagnózy na invalidný dôchodok a sú odkázaní na rôzne sociálne príspevky (Mcwillianms a kol., 2014). Mnohé pacientky si musia premyslieť, či chcú mať dieťa, pretože každá matka chce byť schopná sa postarať o svoje dieťa a v prípade pacientiek s RA by potrebovali pomoc o ich starostlivosť. Okrem toho môže byť ovplyvnený aj sexuálny život (URL 3).

1.6 Liečba

Primárnym cieľom liečby je naviesť remisiu. Ak to nie je možné, tak aspoň dosiahnuť nízku aktivitu RA a tým potlačiť zápal, zmenšiť bolesť, zachovať svalovú silu a uchovať jej funkciu. Kľúčovým faktorom na dosiahnutie remisie je včasná diagnóza a včasné poskytnutie terapie pacientovi. Dôležité je aj dosiahnutie liečebného cieľa čo v najkratšom časovom období, aby sa zamedzilo štrukturálnemu zhoršeniu a neprichádzalo k nevratným postihnutiam kĺbu (Šenolt a kol., 2017).

1.6.1 Nefarmakologická liečba

Základným postupom je poučenie chorého o chorobe, jej priebehu, o možnostiach liečby a jej vedľajších účinkoch. Ďalej sa pacientovi upraví životospráva, pohybový režim a poskytuje sa jemu a jeho rodine psychologická podpora. Postihnutí by sa mali vyvarovať väčšej fyzickej námahe a mať pravidelný režim bdenia a spánku. Nevyhnutnou súčasťou terapie sú rehabilitácie, ktoré sú najprv zamerané na udržanie rozsahu hybnosti kĺbov a svalovej sily. U pokročilejších foriem slúži k adaptácii pacienta na vzniknuté funkčné postihnutia. Pacienti s vysokou aktivitou RA vykonávajú iba pasívne cvičenie. (Olejárová, 2008)

1.6.2 Farmakologická liečba

Farmakoterapia je najdôležitejšou formou liečby. Aktivita a závažnosť RA je rozdielna u každého pacienta a takisto aj reakcia choroby na liečbu je individuálna. Preto je dôležité monitorovať bezpečnosť liečby na pacienta.

Nesteroidné antireumatiká (NSA) sa podávajú spravidla v kombinácii s inými liekmi na úľavu od bolesti. Majú silný a rýchly nástup účinku. Priebeh choroby však neovplyvňujú.

Lieky modifikujúce chorobu (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD) sú základom liečby RA. Podávajú sa hneď na začiatku liečby v kombinácii s glukokortikoidmi. Potláčajú zápal a spomaľujú vývoj deštrukcií. Sú schopné naviesť klinickú remisiu a tým zlepšujú kvalitu života pacientov. Ich efekt nastupuje pomaly, ale za to majú dlhodobý účinok, ktorý pretrváva aj určitý čas po vysadení liekov.

Glukokortikoidy sú rýchle a intenzívne protizápalové lieky. Podávajú sa na začiatku choroby, kým nastúpi účinok DMARD, a pri akútnych prejavov. Pri ich podávaní rýchlo ustupuje zápal, znižuje sa bolesť, ranná stuhnutosť a niekedy i systémové prejavy, ako sú únava a malátnosť. Klinický účinok sa však po určitom čase stráca.

Biologická liečba je v súčasnosti najefektívnejšou liečbou. Umožňuje návrat pacienta do bežného života. Cielene zasahujú na imunitný systém, kde blokujú činnosť určitých prezápalových buniek. Nevýhodou je vyššie riziko infekčných komplikácií a vysoká cena. V Českej republike je preto hradená len pacientom najťažšieho štádia (URL 4; Pavelka, 2012). **Biosimilars** je vyvinutý tak, aby bol podobný už existujúcemu originálnemu biologickému (referenčnému) liečivému prípravku. Účinná látka v biosimilars a v príslušnom referenčnom prípravku je v zásade rovnaká biologická látka, avšak môžu byť medzi nimi drobné rozdiely dané ich komplexnou povahou a výrobnými metódami. Je možné, že budú cenovo dostupnejšie, než pôvodný biologický prípravok (Skingle, 2015).

1.6.3 Chirurgická liečba

Chirurgická liečba nedokáže vyliečiť RA, ale len upravuje deformity, vracia funkčnosť kĺbu a zmiernuje bolesť. Používa sa synovektómia, pri ktorej sa odstráni väčšia časť zapálenej synoviálnej membrány. Úplne náhrady sa vykonávajú na bedrových a kolenných kĺbov, ale taktiež sa môžu na ramenných, lakťových a na drobných kĺbov na rukách. Niekedy je potreba pristúpiť k artrodéze, ktorá fixuje kĺb vo vhodnej polohe a odstráni sa tým bolesť (Pavelka, 2012).

2. Úvod do epidemiológie

Epidemiológia je obor, ktorý sa zaoberá štúdiom rozloženia a príčin frekvencie chorôb v ľudskej populácii. Epidemiológia ako veda vznikla a rozvíjala sa v súvislosti s výskytom závažných infekčných chorôb v minulosti. Po ich ústupe, predovšetkým vo vyspelých krajinách, začali prevládať najmä neinfekčné chronické choroby, na ktoré sa epidemiológia zamerala, hlavne na choroby hromadného výskytu, ktoré sa podieľajú na vysokej chorobnosti a úmrtnosti (nádorové ochorenia, kardiovaskulárne ochorenia a iné). Zároveň slúži ako základ pre medicínu založenú na dôkazoch. V rozvojových krajinách však stále zostáva v popredí sledovanie infekčných chorôb ako sú malária, AIDS a tuberkulóza (Kollárová a kol., 2014).

2.1 Základné pojmy

V epidemiológii sa na vyjadrenie frekvencie chorôb používajú tri najčastejšie pojmy, a to incidencia, prevalencia a mortalita.

Incidencia ochorenia udáva počet nových prípadov v určitom období a populácii. Vystihuje dynamiku výskytu. Jej výpočet je založený iba na časti populácie, ktorá je potenciálne náchylná na ochorenie. Často sa prepočítava na 100 000 obyvateľov v danej populácii.

$$\text{Incidencia} = \frac{\text{počet nových prípadov v danej perióde}}{\text{počet osôb vystavených riziku v danej perióde}} * 100\,000 \quad (2.1)$$

Mortalita udáva počet úmrtí v populácii za sledované obdobie. Ide teda o incidenciu úmrtí. Najčastejšie býva vyjadrená počtom úmrtí na 100 000 obyvateľov.

$$\text{Mortalita} = \frac{\text{počet úmrtí v danej perióde}}{\text{počet osôb v riziku úmrtia v danej perióde}} * 100\,000 \quad (2.2)$$

Existujú aj iné vyjadrenia incidencie a mortality. Ak sa počíta s osobami z celej populácie, hovorí sa o hrubej incidencii alebo mortalite. Oproti tomu, ak sa do štúdie zahrňujú iba osoby v určitej vekovej skupine, hovorí sa o vekovo špecifickej incidencii či mortalite.

Prevalencia sa od incidencie líši tým, že vyjadruje frekvenciu existujúcich prípadov ochorenia na 100 000 obyvateľov v určitom časovom období.

$$\text{Prevalencia} = \frac{\text{počet existujúcich prípadov v danej perióde}}{\text{počet osôb vystavených riziku v danej perióde}} * 100\,000 \quad (2.3)$$

Prevalencia okrem všetkých existujúcich prípadov môže sledovať aj všetkých žijúcich s alebo po danej chorobe, len liečených pacientov alebo len hospitalizovaných pacientov a pod. Môže byť vyjadrená ako bodová, kedy sa sleduje počet všetkých prípadov k určitému dátumu, alebo intervalová, kedy sa sleduje počet prípadov behom určitého časového obdobia.

Niekoľko faktorov, ktoré môžu ovplyvniť prevalenciu (Bonita a kol., 2006) :

- incidencia – vyššia incidencia navýši prevalenciu,
- dĺžka trvania ochorenia – prevalencia narastá, ak choroba dlho pretrváva a tým sa kumuluje počet postihnutých chorobou,
- závažnosť ochorenia - ak sa na chorobu skoro umiera, prevalencia sa bude znižovať,
- zlepšenie liečby – ak zlepšená liečba, dokáže vyliečiť pacienta, prevalencia sa bude znižovať, ale ak by len predlžovala život pacienta, prevalencia bude narastať.

2.2 Epidemiologická záťaž

Incidencia a prevalencia RA sa líši medzi geografickými oblasťami a časom. Túto rôznorodosť sa dá vysvetliť expozíciou prostredia, interakciami medzi génmi a prostredím a stavom v zdravotníctve. Preto môže byť problémom porovnávať štúdie z úplne iných časových období a rôznych zemí. Napríklad množstvo štúdií z rôznych krajín zaznamenalo pokles incidence v druhej polovici 20. storočia, ktorý vzhľadom na nedostatok zlepšenia v prežití pacientov vyústila do zníženia prevalence. Od roku 1995 bol zaznamenaný nárast incidence, predovšetkým u žien. (Myasoedova a kol., 2010)

Prevalencia bola v roku 1956 odhadovaná u žien na 1,4 % a u mužov 0,6 %, pričom najvyššia prevalencia u žien bola vo vekovej kategórii 65-74. Naopak v tejto vekovej skupine výrazne klesla prevalencia mužov (Lawrence, 1961). O 40 rokov neskôr bola prevalencia žien odhadovaná na 1,16 % a u mužov 0,44% (Symmons, 2002).

V súčasnosti liečba v oblasti reumatológie pokročila. Je možné diagnostikovať pacientov s včasnou RA, lieky sú efektívnejšie. Vďaka tomu je možné progres choroby spomaliť až úplne zastaviť čím sa skvalitňuje život pacientom.

V roku 1981 bolo 15,1 % unikátnych pacientov hospitalizovaných (Wolfe a kol., 1986).

2.3 Význam predikovania

Záťaž chronickými chorobami sa zvyšuje, a bude naďalej rásť. Nevyhnutnosťou na riešenie tejto záťaže je implementovať účinné stratégie na prevenciu a kontrolu chronických chorôb (Jean a kol., 2017). Preto je pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti dôležité poznať čo najpresnejšie počty, aby sa rozvrhli zdroje pre diagnózu, liečbu a rehabilitácie. Takisto sa používajú aj na vyhodnotenie úspešnosti programov intervencie a včasnej detekcie. Najjednoduchším spôsobom, ako predikovať, je použiť extrapoláciu na trend (Hakulinen, 1996). Tieto odhady môžu informovať o rozsahu pravdepodobných vplyvov rôznych determinantov choroby. (Bray a Moller, 2006)

3. Metodika prediktívnej analýzy

Prediktívna analýza sa od ostatných štatistických metód líši tým, že využíva historické dáta na predpovedanie javu. Je ťažké vytvoriť spoľahlivú predikciu pre výskyt choroby, pretože etiológia mnohých chorôb nie je známa na to a preto nie je vhodné použiť túto informáciu na zostavovanie predikčného modelu. Navyše diagnostické kritéria a rizikové faktory sa môžu meniť v čase a môžu byť základom zmien. (Hakulinen a Dyba, 1994).

3.1 Časové rady

Časový rad je usporiadaná množina hodnôt veličiny $\{y_t: t = t_1, t_2, \dots, t_n\}$, kde t určuje čas, kedy bola hodnota y_t určená. (Holčík, 2012). Jej pomocou môžeme skúmať dynamiku javov v čase. Cieľom jej analýzy je určenie modelu, na základe ktorého vznikajú hodnoty časového radu a umožňuje tým predpovedať jej budúci vývoj.

Základnými prístupmi k analýze časových radov je:

- Dekompozícia časového radu
- Box-Jenkinsová metodológia
- Lineárne kauzálne (faktorové) modely
- Spektrálna analýza časových radov

Dekompozícia časového radu rozkladá časovú radu na štyri základné zložky:

Trendová zložka – reprezentuje dlhodobé zmeny v priemernom chovaní rady

Sezónna zložka – je pravidelne sa opakujúca odchýlka od trendovej zložky, napríklad striedanie ročných období

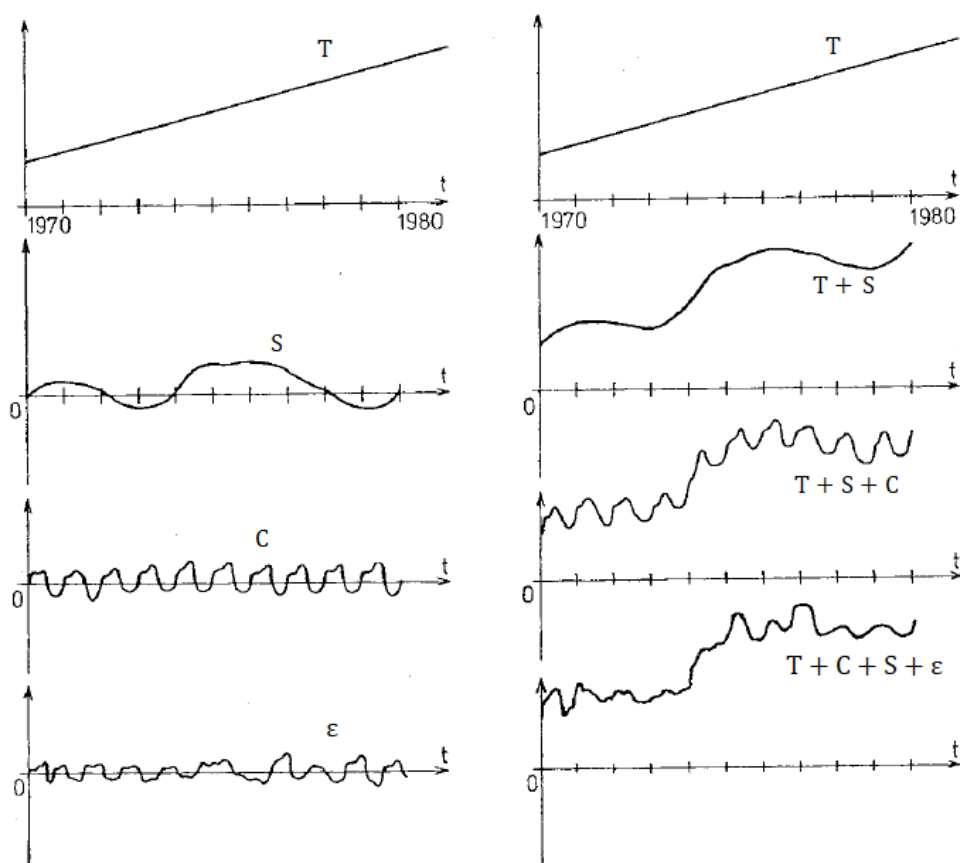
Cyklická zložka – predstavuje kolísanie okolo trendu, dĺžka cyklu a intenzita jednotlivých fáz sa môžu v priebehu času meniť

Náhodná zložka - predstavuje náhodné kolísanie, ktoré nemá systematický charakter

Ak je dekompozícia časového radu v tvare

$$y_t = T_t + S_t + C_t + \varepsilon_t = Y_t + \varepsilon_t, \quad (3.1)$$

je **aditívneho tvaru**. Táto dekompozícia je zobrazená na obrázku 2. Všetky jej zložky sa merajú v rovnakých jednotkách ako y_t a sú uvažované vo svojich skutočných absolútnych hodnotách. Používa sa, ak variabilita hodnôt časového radu je približne konštantná v čase.



Obrázok 2 Aditívna dekompozícia časového radu (upravené a prevzaté z Hančlová a Tvrď, 2003)

Ak sa medzi sebou navzájom vynásobia jednotlivé zložky, hovorí o tzv. o **multiplikatívny tvar**. V tomto prípade je iba trendová zložka meraná v rovnakých jednotkách ako y_t a ostatné zložky sú bezrozmerné veličiny. Používa sa v prípade, že variabilita časovej rady sa v čase mení alebo rastie. Táto metóda pracuje iba so systematickými zložkami a predpokladá, že jednotlivé pozorovania sú navzájom nekorelované, z tohto dôvodu sa v tejto metóde používa regresná analýza. (Hančlová a Tvrď, 2003).

Analýza trendu je najhlavnejšou časťou analýzy časových radov. Charakterizuje vývoj jej hodnôt v priebehu času a vďaka tomu sa dajú odhadovať jej budúce hodnoty. Ak trendu odpovedá nejaká funkcia, môže byť popísaná tzv. trendovou funkciou :

$$Y_t = f(t). \quad (3.2)$$

Ak ide iba o časový rad s trendovou zložkou, potom funkcia f je trendovou funkciou. Ak sa v časovom rade vyskytuje aj sezónna či cyklická zložka, potom je Y_t kompozíciou týchto zložiek. Pri modelovaní trendovej funkcie sa predpokladá, že hodnoty časových rad sú namerané v rovnako dlhých časových intervaloch. Medzi základné patrí lineárny, kvadratický, exponenciálny, logistický trend a Gompertzov trend (Hančlová a Tvrď, 2003). Tvar niektorých funkcií možno vidieť v tabuľke 2

Tabuľka 2 Prehľad niektorých základných trendových tvarov

Názov	Tvar
Konštantná funkcia	$T_t = \beta_0$
Lineárna funkcia	$T_t = \beta_0 + \beta_1 t$
Kvadratická funkcia	$T_t = \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 t^2$
Exponenciálna funkcia	$T_t = \alpha \beta^t$
Logistická funkcia	$T_t = \frac{\gamma}{1 + \alpha \beta^t}$

Ak je vývoj časovej rady nerovnomerný alebo má extrémne hodnoty a tým podlieha časovým zmenám, trend sa modeluje pomocou **kľzavých priemerov**. Táto metóda je založená na vyrovňovaní krátkych úsekov časového rady polynomiálnymi funkciami a predpokladá, že pôvodný časový rad je očistený od sezónnych a cyklických kolísaní. Pre krátkodobé predikcie trendu je vhodné **exponenciálne vyhladzovanie**. Je založené na všetkých predchádzajúcich pozorovaniach a ich váha (w) klesá smerom do minulosti podľa

$$w_t = (1 - \alpha) \alpha^{n-t}, \quad (3.3)$$

kde n je počet pozorovaní a α je vyrovňavacia konštanta v intervale (0,1) (Hančlová a Tvrđý, 2003).

Box-Jenkinsová metodológia kladie dôraz na reziduálnu zložku, ktorá môže byť tvorená závislými náhodnými veličinami. Vďaka tomu môže spracovať časové rady s navzájom závislými pozorovaniami.

Autoregresívny model AR(p) p -tého rádu využíva lineárnu kombináciu minulých hodnôt časovej rady na určenie jej hodnoty v čase t , má teda tvar

$$y_t = \varepsilon_t + a_1 y_{t-1} + a_2 y_{t-2} + \dots + a_p, \quad (3.4)$$

kde:

y_t je časový rad,

ε_t je náhodná veličina,

a_i sú parametre AR modelu.

Model kľzavých priemerov MA(q) q -tého rádu označuje proces, kedy hodnota vysvetľovanej veličiny v čase t je tvorená lineárnou kombináciou súčasných a minulých hodnôt náhodnej veličiny ε_t . Zapisuje sa nasledovne

$$y_t = \varepsilon_t + c_1 \varepsilon_{t-1} + c_2 \varepsilon_{t-2} + \dots + c_q \varepsilon_{t-q} \quad (3.5)$$

kde:

y_t je časový rad,

ε_t je náhodná veličina,

c_i sú parametre MA modelu.

Kombinácia týchto dvoch modelov nám vytvára **autoregresný model kľzavých priemerov** ARMA(p,q), pričom výraz p je autoregresného typu a q reprezentuje oneskorené kľzavé priemery. Dá sa vyjadriť ako:

$$y_t = a_1 y_{t-1} + \dots + a_p + \varepsilon_t + c_1 \varepsilon_{t-1} + \dots + c_q \varepsilon_{t-q}, \quad (3.6)$$

Zmiešaný autoregresný integrovaný proces kľzavých priemerov ARIMA (p,d,q), kde d je rád diferencie, sa používa pri modelovaní nestacionárnych procesov. Okrem trendovej zložky, ARIMA pracuje aj s náhodným kolísaním. (Hussien a kol., 2017)

Lineárne dynamické modely sú kauzálne, okrem popisovanej časovej rady a náhodnej veličiny vystupujú ďalšie časové rady ako príčinné faktory (Hančlova a Tvrđý, 2003).

Spektrálna analýza pracuje s časovými radmi v spektrálnej oblasti. Považuje časový rad za súčet sínusových a kosínusových funkcií s rôznymi amplitúdami a frekvenciami. (Hančlová a Tvrđý, 2003).

3.2 Regresná analýza

Regresná analýza popisuje funkčný vzťah medzi nezávislou (vysvetľujúcou) a závislou (vysvetľovanou) premennou pomocou vhodného matematického modelu. Umožňuje skúmať závislosť premenných a predpovedať jeho budúce hodnoty.

3.2.1 Klasická lineárna regresia

Nech x je vysvetľujúca (nezávislé) premenné a y je kvantitatívnu vysvetľovanou (závislou) premennou. Potom jednoduchý lineárny regresný model pre i -té pozorovanie, kde $i = 1, 2, \dots, n$, má tvar:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + \varepsilon_i \quad (3.7)$$

kde:

β_0, β_1 sú odhadované regresné parametre,

β_0 je absolútny člen rovnice,

β_1 udáva sklon,

ε_i je náhodná nedeterministická zložka.

Ak by závislú premennú vysvetľovalo p nezávislých premenných, potom by mal model tvar:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi} + \varepsilon_i. \quad (3.8)$$

Predpokladá sa, že ε_i má normálne rozdelenie s nulovou strednou hodnotou, s konštantným rozptylom a pre jednotlivé pozorovania sú ε navzájom nekorelované (Stoick a Watson, 2015). Reziduály e_i predstavujú rozdiel medzi pozorovanou hodnotou y_i a hodnotou, ktorú predpovedá odhadnutý model $\hat{y}_i$. Tento vzťah sa dá popísať rovnicou:

$$y_i = \hat{y}_i + e_i. \quad (3.9)$$

Na odhadovanie regresných koeficientov sa používa **metóda najmenších štvorcov**, ktorá minimalizuje súčet štvorcov vzdialeností odhadovanej hodnoty od pozorovanej. Na posúdenie, ako dobre odhadovaný model popisuje pozorovania sa využíva **koeficient determinácie - R^2** . Ten nadobúda hodnôt od 0 do 1. Po vynásobení 100 popisuje, koľko percent z celkovej variability hodnôt vysvetľovanej premennej sa vysvetlilo regresným modelom. Tento koeficient však býva ovplyvnený počtom nezávislých premenných a pozorovaní a potrebuje, aby počet pozorovaní bol výrazne väčší, než počet parametrov. Preto sa používa tzv. upravený koeficient determinácie, ktorý zohľadňuje počet nezávislých premenných zahrnutých v modeli a vypočíta sa ako:

$$R_{adj}^2 = 1 - (1 - R^2) \frac{n-1}{n-p-1}, \quad (3.10)$$

kde:

n je počet pozorovaní,

p je počet nezávislých premenných

pričom platí, že

$$R^2 \geq R_{adj}^2 \quad (3.11)$$

Pri jednoduchej regresii vyjadruje aj druhú mocninu z hodnoty lineárnej korelácie medzi premennými. **Analýzou rozptylu regresného modelu** sa určuje, aká veľká časť z celkovej variability hodnôt závislej premennej sa vysvetlilo pomocou modelu a aká veľká časť zostala neobjasnená. Rozkladá rozptyl s použitím sumy štvorcov na:

- **Celkovú sumu štvorcov** (Total Sum of Square, TSS) – ukazuje mieru rozptylu pozorovaných hodnôt okolo priemeru.

$$TSS = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 \quad (3.12)$$

- **Modelovú sumu štvorcov** (Model Sum of Square, MSS) – udáva mieru rozptylu predpovedaných hodnôt okolo priemeru

$$MSS = \sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2 \quad (3.13)$$

- **Reziduálnu sumu štvorcov** (Residuum Sum of Square, RSS) – je rozdielom medzi TSS a MSS a zároveň predstavuje sumu druhých mocnín reziduálov

$$RSS = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (3.14)$$

Na testovanie lineárneho vzťahu medzi závislou a nezávislou premennou sa využíva **F-štatistika**. Na svoj výpočet využíva priemerné štvorce, pri ktorých sa suma štvorcov vydolí príslušným počtom stupňom voľnosti. Celkový počet stupňov voľnosti je rovný $n - 1$ (Šmilauer, 2007).

3.2.2 Zovšeobecnené lineárne modely

Zovšeobecnené lineárne modely sú rozšírením lineárnych modelov, ktoré predpokladajú, že y je z triedy exponenciálneho rozdelenia. Umožňujú tým modelovať rôzne typy závislých premenných, napr. binárne dáta, ordinálne dáta či počty (Olsson, 2006). U klasickej lineárnej regresii vysvetľovaných premennú modelujeme pomocou lineárnej kombinácie vysvetľujúcich premenných. U zovšeobecnených lineárnych modelov sa táto lineárna kombinácia nazýva **lineárny prediktor**. Označuje sa ako

$$\eta_i = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi}. \quad (3.15)$$

Ďalšou dôležitou funkciou je **linkovacia funkcia**, ktorá prevádza hodnoty závislej premennej na škálu zlúčiteľou s hodnotami, ktoré nám definuje lineárny prediktor (Šmilauer, 2007) a udáva vzťah medzi lineárnym prediktorom a strednou hodnotou distribučnej funkcie.

$$g(E(Y_i)) = \eta_i = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi}. \quad (3.16)$$

Na odhadovanie regresných koeficientov sa v tomto prípade používa **metóda maximálnej vierohodnosti**. Táto metóda odhaduje parametre tak, by maximalizovala vierohodnostnú funkciu. Na testovanie koeficientov sa využíva Waldov test, skórovací test alebo test pomerom vierohodnosti. Analýzou deviácie sa skúma vhodnosť modelu na dáta. Deviácia je definovaná ako dvojnásobok rozdielu logaritmu vierohodnosti pre maximálny model a logaritmu vierohodnej funkcie. Udáva teda odchýlku modelu od maximálneho modelu (Olsson, 2006). Nulová deviácia je deviácia pre tzv. nulový model, pri ktorom je lineárnym prediktorom

len absolútny člen. Je možné konštatovať, že nulová deviácia odpovedá TSS v klasickej lineárnej regresii, reziduálna deviácia zasa RSS (Šimlauer, 2007)

Poissonova regresia je typ zovšeobecnených lineárnych modelov, pri ktorej sa predpokladá, že závislá premenná má Poissonovo rozdelenie s parametrom λ . Závislá premenná nadobúda iba celočíselných nezáporných hodnôt. Modeluje počet výskytov sledovaného javu v určitom intervale. Tento model sa zapíše ako:

$$g(E(y_i)) = g(\lambda_i) = \eta_i = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi}, \quad (3.17)$$

kde:

Y_i je závislá (vysvetľovaná) premenná,

$g(\lambda_t)$ je linkovacia funkcia,

x je nezávislá (vysvetľujúca) premenná,

$\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p$ sú odhadované parametre.

V tomto prípade je linkovacou funkciou prirodzený logaritmus. Keďže pre Poissonovo rozdelenie platí, že stredná hodnota je rovná rozptylu, linkovacia funkcia má tvar (Koláček, 2015):

$$g(\lambda_t) = \ln(\lambda_t). \quad (3.128)$$

Jointpoint regresia je regresia, ktorá je zložená po častiach lineárnymi spojitými funkciami, a vďaka tomu zachytáva zmeny trendu. Hľadá miesta zlomu (joinpointy), na ktorých sa mení sklon funkcie. Počet zlomov závisí na počte pozorovaní. Ak máme n pozorovaní $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)$, pre joinpoint model s k bodmi zlomu platí (Ghosh a kol., 2011):

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + \delta_1 (x_i - \tau_1)^+ + \dots + \delta_k (x_i - \tau_k)^+, \quad (3.19)$$

kde:

$\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_n$ sú body zlomu,

β_0, β_1 sú neznáme parametre,

$\delta_1, \delta_2, \dots, \delta_k$ sú zmeny sklonu na príslušných joinpointoch,

$()^+$ označuje kladnú časť.

Na zhrnutie popisu trendu pre celý časový rad sa používa priemerná ročná percentuálna zmena (Average Annual Percent Change, AAPC), pre každý segment zas ročná percentuálna zmena (Annual Percentage Change, APC), ktorá sa dá vypočítať ako (Ghosh a kol., 2011):

$$APC = 100(e^{\beta_1} - 1). \quad (3.20)$$

4. Dáta

Pri zisťovaní dostupnosti populačných dát o RA v Českej republike sa prišlo na to, že existujú rôzne štúdie a registre, napr. ATTRA (Horák a kol., 2013), ale žiaden z nich neposkytoval populačné údaje. Jediným takýmto zdrojom bol v dobe vypracovania tejto bakalárskej práce NRHOSP, ktorý poskytuje populačné údaje o hospitalizáciách, na ktorých je založená práca. Vďaka informáciám z NRHOSP je možné skúmať trend hospitalizačnej záťaže, charakterizovať ho a predovšetkým sa dá nimi predikovať budúce počty hospitalizácií. V budúcnosti by mali byť dostupné celopopulačné dáta, či už hospitalizačné alebo ambulantné, v Národnom registri hrađených zdravotníckych služieb. Tieto údaje v práci neboli využité, pretože v čase vypracovania práce neboli ešte dostupné. V závere práce boli získané aspoň pilotné údaje o celkovom výskyte za účelom popisu podielu hospitalizovaných pacientov s RA.

4.1 Národný register hospitalizovaných (NRHOSP)

NRHOSP je celoplošný populačný register, ktorý získava zdroje informácií o zdravotnom stave populácie a zároveň poskytuje podklady pre kvalitatívne a kvantitatívne hodnotenie činnosti lôžkových zariadení a oddelení. Zachytáva osoby, ktoré boli hospitalizované a ich hospitalizácia bola v sledovanom období ukončená. Štatistickou jednotkou je teda ukončený pobyt hospitalizácie pacienta na oddelení. Tento register obsahuje nasledovné údaje (URL 5):

1. o lôžkovom zdravotníckom zariadení

- IČO/PČZ zariadenia
- kraj a okres sídla zariadenia
- druh zariadenia
- pracovisko

2. o pacientovi

- rodné číslo
- pohlavie
- vek
- rodinný stav
- zamestnanie
- obec miesta trvalého bydliska
- príslušnosť k EU

3. týkajúce sa prijatia a pobytu pacienta v zariadení ústavnej starostlivosti

- dátum a čas prijatia
- dôvod prijatia
- diagnóza
- informácie o operáciách
- ukončená hospitalizácia
- a iné

Od roku 1994 – 2016 bolo zaznamenaných približne 2 000 000 hospitalizačných pobytov ročne, vrátane výkonov (URL 6). Hospitalizujú sa pacienti s náhlým ochorením alebo zhoršením stavu, u ktorých nie je dostatočne účinná liečba alebo za účelom zdravotných či diagnostických výkonov, ktoré sa nedajú uskutočniť ambulantne (URL 7).

5. Praktická časť

Na predikovanie hospitalizácie pacientov v Českej republike som obdržala dáta z Národného registru hospitalizovaných o incidencii od roku 1994 – 2016 a prevalencii od roku 2007 – 2016. Tieto dáta predstavovali hospitalizáciu pacienta s hlavnou diagnózou M05, ktorá označuje séropozitívnu reumatoidnú artritídu. Dáta obsahovali informácie o pohlaví, vekovej skupine rozdelenej do 5-ročných intervalov, roku hospitalizácie a ich príslušné počty.

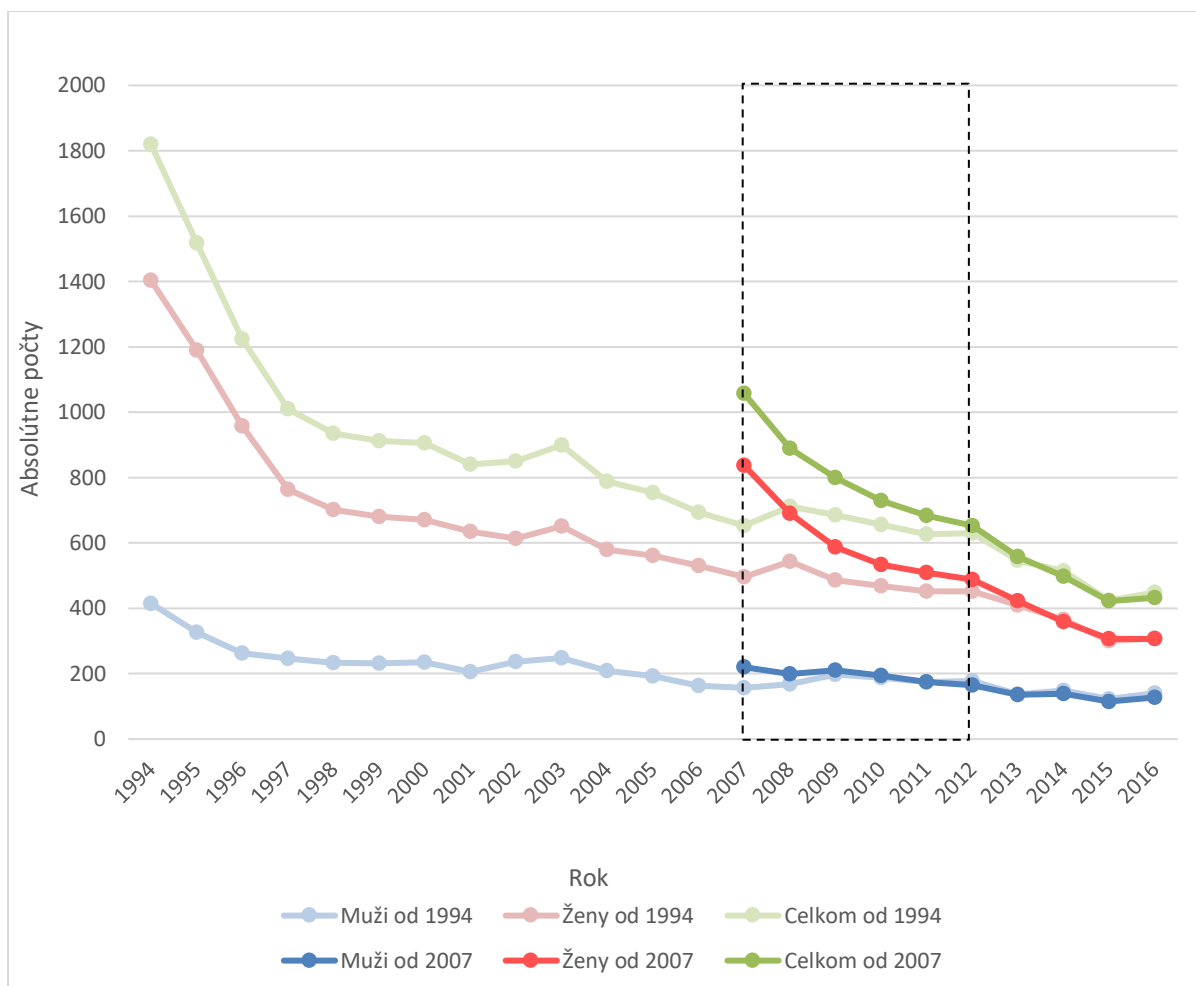
5.1 Použitý software

K úpravám dát, opisnej štatistike a tvorbe grafov bol využívaný Microsoft Excel (verzia 2016) a SPSS (verzia 23). Jednotlivé modely boli vytvárané pomocou R-studio (verzia 3.4.2) a Joinpoint (verzia 4.5.0.1)

5.2 Popisná štatistika

Pôvodne poskytnutý dátový súbor incidencie od roku 2007 - 2016 obsahoval 6722 hospitalizácií, z toho 1681 (25 %) bolo mužských a 5041 (75 %) bolo ženských hospitalizácií. Na obrázku 3 je výraznejšími farbami zobrazený vývoj trendu z tohto dátového súboru. Avšak tieto dáta obsahovali na začiatku časovej rady aj pacientov, ktorí už boli predtým hospitalizovaní. Obsahovali teda nielen informácie o pacientoch, ktorí boli po prvýkrát hospitalizovaní, ale aj o tých, ktorí už hospitalizáciu mali. Z tohto dôvodu dáta mohli navádzať k mylnému úsudku, že trend bude neustále klesať. Preto bol poskytnutý dlhší časový rad incidencií hospitalizácie, konkrétne od roku 1994, aby sa ukázalo, aký bol skutočný počet incidenčných hospitalizácií od roku 2007 a kedy sa vyfiltrovali pacienti, ktorí už mali hospitalizáciu a zostali len tí, ktorí ju skutočne mali po prvýkrát. Vývoj trendu tejto časovej rady je zobrazený na tom istom obrázku bledými farbami. V prerušovanom obdĺžniku je znázornené, kedy sa vyfiltrujú incidenčné záznamy z predchádzajúceho obdobia. Po 6 rokoch sa teda dá odchytiť skutočnú hospitalizačnú incidencia. Z tohto obrázka vyplýva, že trend mužov je stabilný a u žien časom klesá a stabilizuje.

Nový dátový súbor incidencie od roku 1994 obsahuje od roku 2007 5891 incidenčných hospitalizácií, z toho je 1611 (27,3 %) mužov a 4280 (72,7 %) žien. Z toho vyplýva, že ženy boli 2,7-krát častejšie hospitalizované. Pomer hospitalizovaných žien k mužom bol väčší na začiatku sledovaného obdobia než na konci, s výnimkou roku 2013. Tieto informácie sú zhrnuté v tabuľke č. 3. Priemerný vek pacientov, ktorí boli hospitalizovaní po prvýkrát, bol 62 rokov.



Obrázok 3 Zobrazenie incidencie od roku 1994 a 2007

Tabuľka 3 Počet hospitalizácií z dát od roku 1994 - 2016

Rok	Muži		Ženy		Celkom
	absolútne	%	absolútne	%	
2007	156	23,9	496	76,1	652
2008	168	23,6	543	76,4	711
2009	198	28,9	487	71,1	685
2010	188	28,7	468	71,3	656
2011	174	27,8	452	72,2	626
2012	178	28,3	452	71,7	630
2013	137	25,1	409	74,9	546
2014	149	29,0	365	71,0	514
2015	123	29,1	300	70,9	423
2016	140	31,3	308	68,8	448
Celkom	1611	27,3	4280	72,7	5891
Priemerný ročný počet 1. hospitalizácií	161		428		589

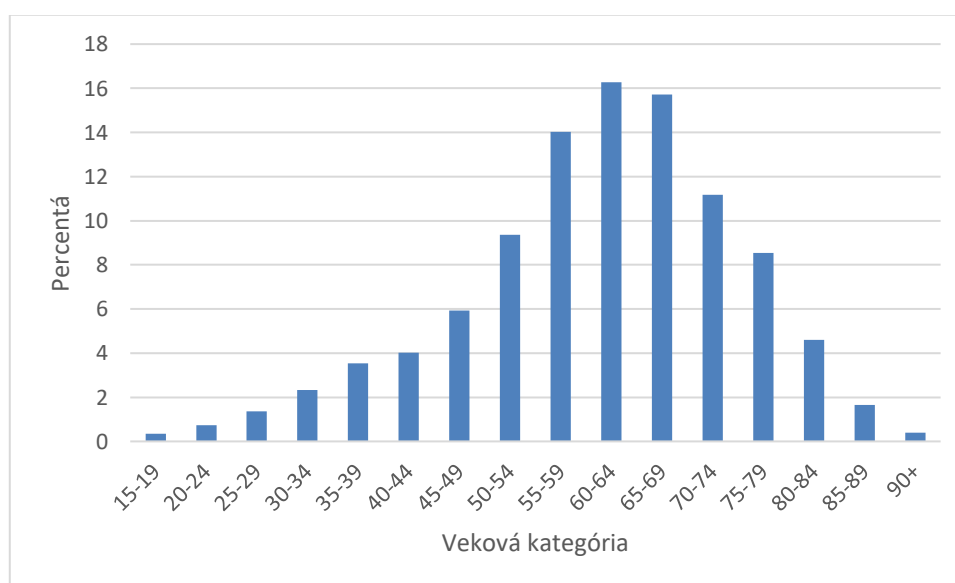
Dátový súbor prevalencie obsahoval celkom 8754 hospitalizácií, z toho 6694 (76,5 %) boli hospitalizácie žien a 2060 (23,5 %) mužov. Ženy boli teda približne trikrát častejšie hospitalizované než muži. Ako ukazuje tabuľka 4, tento pomer je opäť na začiatku sledovaného

časového radu najvyšší a v priebehu času má tendenciu klesať, výnimkou roku 2013, kedy sa pomer navýši, ale po ňom opäť časom klesá. Priemerný počet hospitalizácií za rok je 875. Počas celého sledovaného obdobia prichádza k poklesu, pričom najväčší pokles hospitalizácií je najprv v roku 2013 a potom v roku 2015.

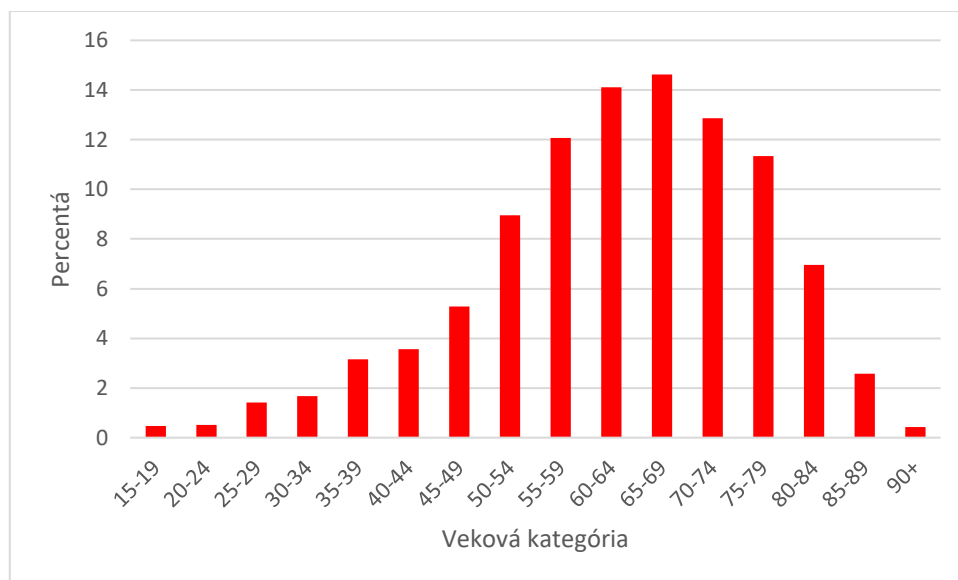
Tabuľka 4 Počet prevalenčných hospitalizácií

Rok	Muži		Ženy		Celkom
	absolútne	%	absolútne	%	
2007	220	20,8	837	79,2	1057
2008	227	21,4	834	78,6	1061
2009	245	24,3	765	75,7	1010
2010	236	24,3	735	75,7	971
2011	232	23,9	740	76,1	972
2012	223	24,8	678	75,2	901
2013	177	22,6	606	77,4	783
2014	180	23,8	577	76,2	757
2015	161	25,1	480	74,9	641
2016	159	26,5	442	73,5	601
Celkom	2060	23,5	6694	76,5	8754
Priemerný ročný počet hospitalizácií	206		669		875

S rastúcim vekom sa zvyšuje počet hospitalizácií. Po dosiahnutí najpočetnejšej vekovej skupiny sa naopak počet hospitalizácií znižuje, predovšetkým po 80. roku, kedy je pokles výraznejší. Priemerný vek hospitalizácie mužov je 61 rokov a u žien 63 rokov. Najviac hospitalizovaných mužov sa nachádza vo vekovej skupine 60 – 64, u žien je to veková skupina 65 – 69.

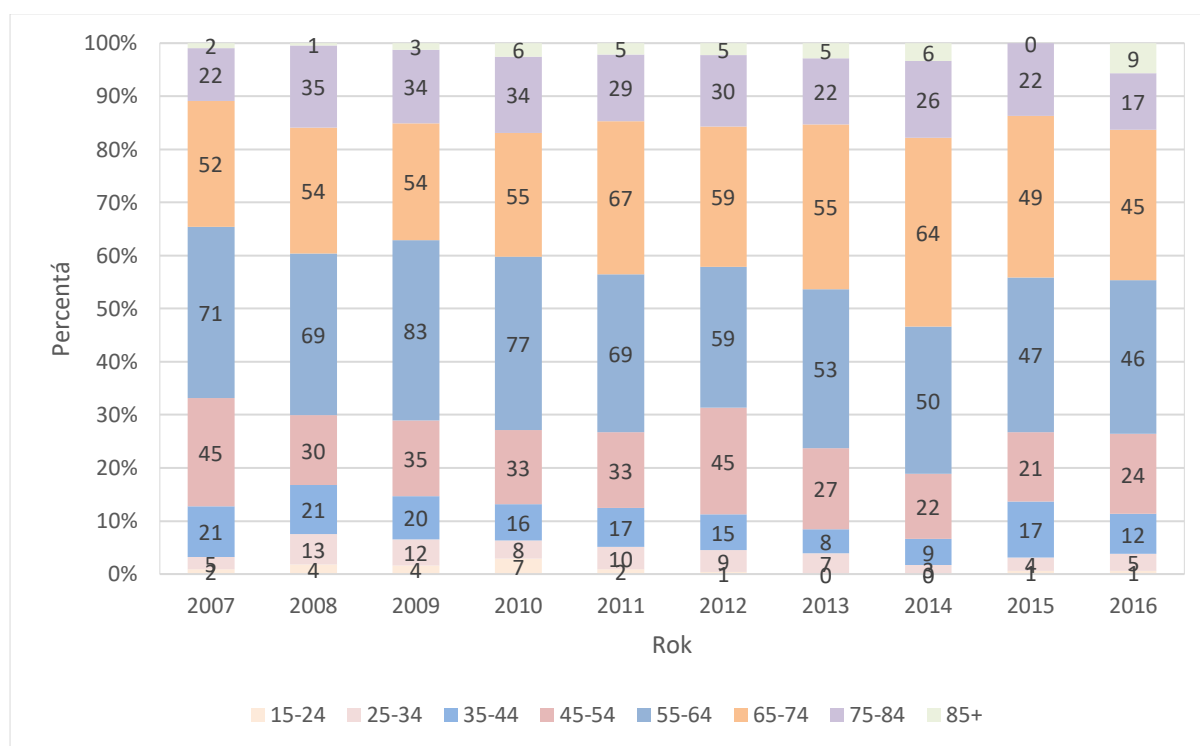


Obrázok 4 Veková štruktúra prevalencie mužov

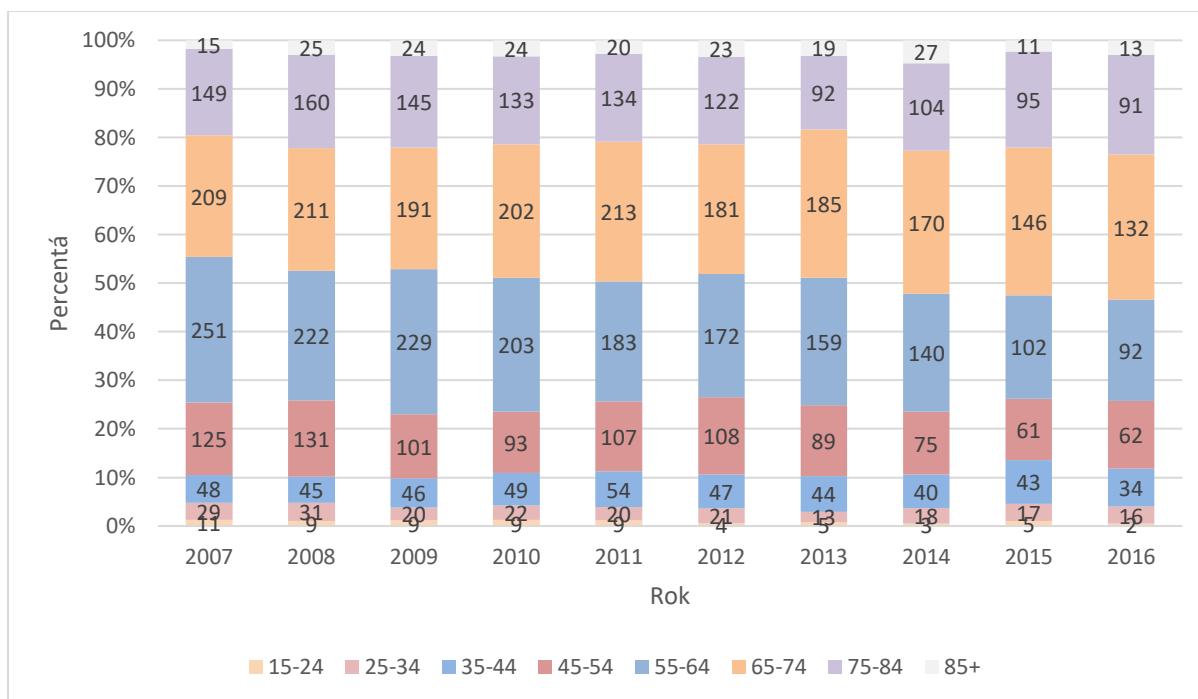


Obrázok 5 Veková štruktúra prevalence žien

Na obrázkoch 6 a 7 je znázornený vývoj vekovej štruktúry v sledovanom období. Z obrázkov plynie, že prichádza k poklesu počtov v každej vekovej kategórii predovšetkým u žien.

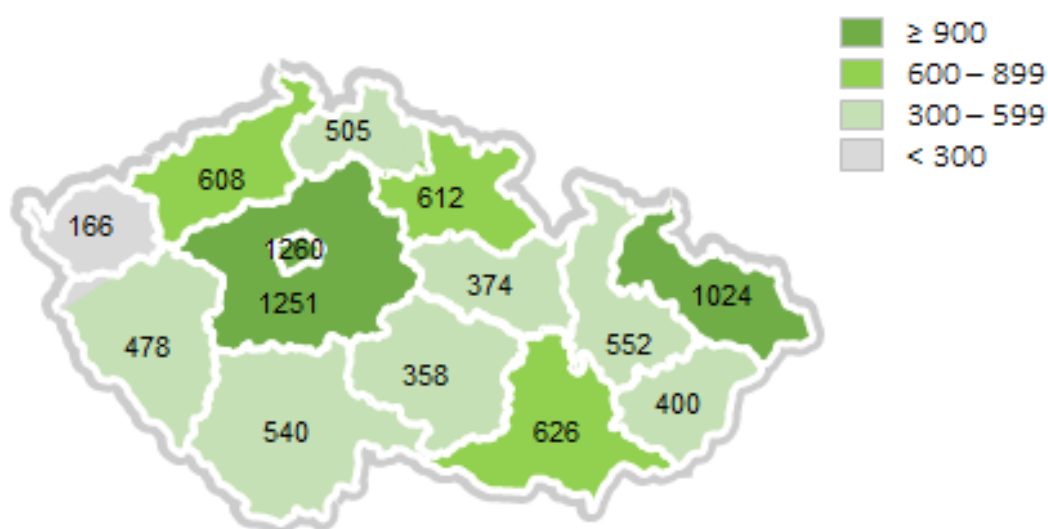


Obrázok 6 Vývoj vekovej štruktúry mužov



Obrázok 7 Vývoj vekovej štruktúry žien

Najviac hospitalizácií (1260) mali pacienti, ktorí pochádzali z Hlavného mesta Praha, hneď za nimi nasledujú pacienti zo Stredočeského kraja (1251), pričom v posledných rokoch je počet hospitalizovaných pacientov vyšší v Stredočeskom kraji, čo možno pozorovať na obrázku 12 na ktorom je znázornený percentuálny podiel pacientov zo všetkých krajov v Českej republike v jednom roku. Na tretej pozícii v najväčšom počte hospitalizácií sú pacienti Moravskoslezského kraja (1024). Naopak, najmenej hospitalizácií počas celého sledovaného obdobia absolvujú pacienti z Karlovarskeho kraja (166). Tieto údaje sú zobrazené na obrázku 8



Obrázok 8 Absolútne počty pacientov podľa bydliska

5.3 Aplikácia a porovnanie modelov

Na posúdenie vhodnosti modelu pre poskytnuté dáta sa použilo najprv prvých 5 rokov sledovaného obdobia (2007 – 2011), na základe ktorého sa predikovali hodnoty posledných 5 rokov (2012 – 2016). Tieto hodnoty sú už známe a vďaka tomu sa dajú porovnať s predikovanými a posúdiť, ktorý model je pre dáta vhodnejší. Postupne sa vytvárali modely pre mužov, ženy a nakoniec aj pre obe pohlavia dohromady. V tabuľke 4 na strane 28 možno vidieť dáta, pomocou ktorých boli vytvorené modely. Pre prehľadnosť sú poskytnuté aj na tejto strane v tabuľke 5, ale bez percentuálneho vyjadrenia, priemerného ročného počtu hospitalizácie a bez celkových počtov.

Tabuľka 5 Počet prevalenčných hospitalizácií

Rok	Muži	Ženy	Celkom
2007	220	837	1057
2008	227	834	1061
2009	245	765	1010
2010	236	735	971
2011	232	740	972
2012	223	678	901
2013	177	606	783
2014	180	577	757
2015	161	480	641
2016	159	442	601

Ako prvý bol použitý lineárny model, ktorého charakteristiky sa nachádzajú v tabuľke 6 .

Tabuľka 6 Charakteristika modelu vytvoreného pomocou lineárnej regresie

	Koeficienty		Štandardná chyba koeficientov		R ²		F - štatistika	
	Absolútny člen	Sklon	Absolútny člen	Sklon	Pôvodný	Upravený	Hodnota	p-hodnota
Muži	- 6397,7	3,3	5742,4	2,9	0,308	0,077	1,333	0,332
Ženy	59645,9	- 29,3	13753,0	6,8	0,859	0,812	18,320	0,023
Celkom	53248,2	- 26,0	11166,4	5,6	0,879	0,839	18,320	0,018

V tabuľke 7. sú znázornené skutočné hodnoty a hodnoty odhadované pomocou lineárneho modelu. Zatiaľ čo skutočné hodnoty mužov v čase klesajú, model každým rokom zvyšuje počet a neodpovedá tým realite. Čo sa týka žien a celkového počtu, model predikuje správne, že budú tieto hodnoty klesať, ale neklesajú dostatočne rýchlo. Možno teda usúdiť, že lineárna regresia nie je vhodná na predikovanie týchto dát. Navyše po overení normality reziduí nebol tento predpoklad splnený.

Tabuľka 7 Porovnanie pozorovaných a odhadovaných hodnôt pomocou lineárneho modelu

Rok	Muži		Ženy		Celkom	
	Pozorované	Odhadované	Pozorované	Odhadované	Pozorované	Odhadované
2012	223	242	678	694	901	936
2013	177	245	606	665	783	910
2014	180	249	577	636	757	884
2015	161	252	480	606	641	858
2016	159	255	442	577	601	832

Ďalším skúmaným modelom bol Poissonov. Jeho charakteristiky sú znázornené v tabuľke 8 pričom nulová deviácia u všetkých skupín bola so 4 stupňami voľnosti a reziduálna s 3 stupňami voľnosti.

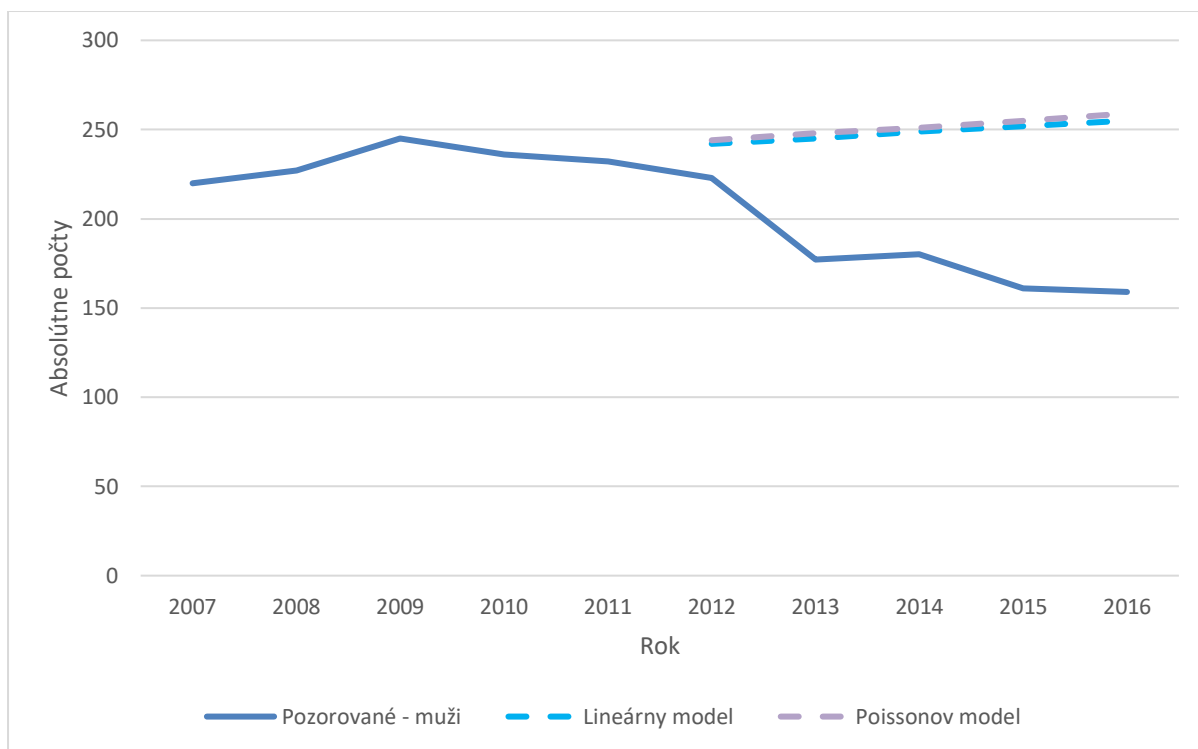
Tabuľka 8 Charakteristika modelu pomocou Poissonovej regresie

	Koeficienty		Štandardná chyba koeficientov		Deviácia	
	Absolútny člen	Sklon	Absolútny člen	Sklon	Nulová	Reziduálna
Muži	- 23,132	0,014	41,716	0,021	1,524	1,055
Ženy	81,961	- 0,037	22,735	0,011	12,717	1,738
Celkom	58,439	- 0,026	19,957	0,010	7,573	0,907

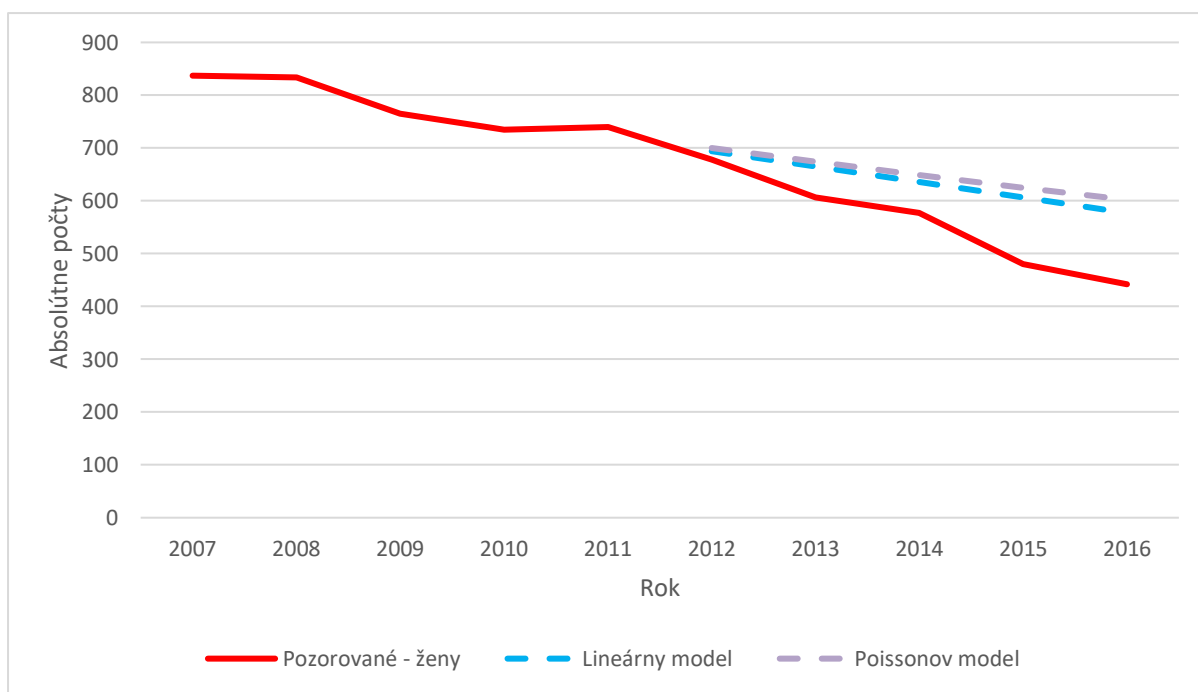
Poissonov model predikuje veľmi podobne ako lineárny. Na obrázkoch 9 - 11 sú znázornené odhady oboch modelov podľa pohlavia a celkovo. Dá sa teda zhodnotiť, že Poissonov model tiež nie je vhodný na predikovanie.

Tabuľka 9 Porovnanie pozorovaných a odhadovaných hodnôt vytvorených pomocou Poissonovho modelu

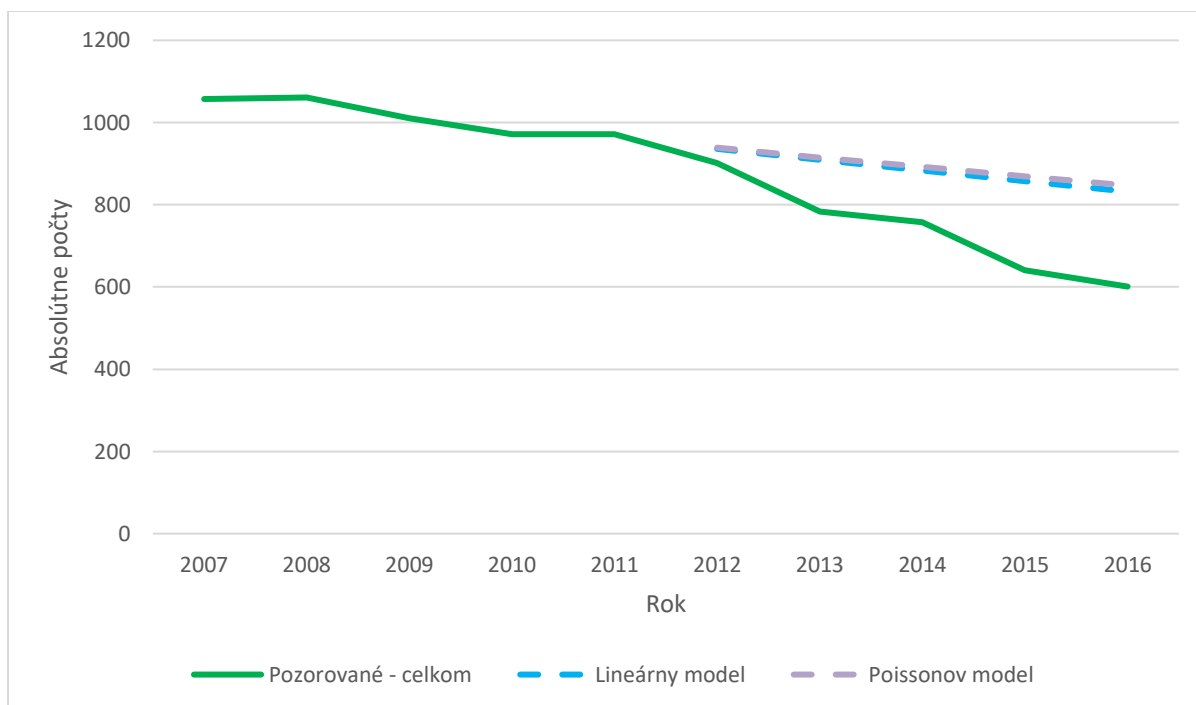
Rok	Muži		Ženy		Celkom	
	Pozorované	Odhadované	Pozorované	Odhadované	Pozorované	Odhadované
2012	223	244	678	700	901	939
2013	177	248	606	674	783	915
2014	180	251	577	649	757	892
2015	161	255	480	625	641	869
2016	159	259	442	602	601	847



Obrázok 9 Porovnanie lineárneho a Poissonovho modelu s realitou - muži



Obrázok 10 Porovnanie lineárneho a Poissonovho modelu s realitou - ženy



Obrázok 11 Porovnanie lineárneho a Poissonovho modelu s realitou - celkom

Ako posledným aplikovaným modelom na predikovanie bol pomocou joinpoint regresie, ktorý hľadá v dátach body zlomu, na ktorých sa mení trend. Na to, aby našiel aspoň jeden takýto bod, potrebuje minimálne 7 pozorovaní (URL 8). Kvôli tomu sa na vytvorenie modelu miesto 5 rokov zahrnuje 8 rokov, aby sa zaistilo, že ho software nájde. Následne predikované hodnoty sa porovnávali s poslednými dvoma nezahrnutými rokmi. Charakteristiky takto vytvoreného modelu sa nachádzajú v tabuľke 10.

Tabuľka 10 Porovnanie pozorovaných a odhadovaných hodnôt vytvorených pomocou joinpoint regresie

rok	Muži		Ženy		Celkom	
	Pozorovane	Odhadované (odchýlka v %)	Pozorovane	Odhadované (odchýlka v %)	Pozorovane	Odhadované (odchýlka v %)
2015	161	155 (- 3.7)	480	528 (10.0)	641	683 (6.6)
2016	159	139 (- 12.6)	442	487 (10.2)	601	626 (4.2)

Joinpoint sa celkom priblížil k reálnym výsledkom a zo všetkých troch modelov odpovedá najviac realite a teda je aj najpresnejším modelom. Dôvodom môže byť fakt, že joinpointu bol poskytnutý dlhší časový rad. Navyše joinpoint hľadá v dátach body zlomu, kedy sa mení sklon priamky a vďaka tomu lepšie popisuje vývoj trendu v čase, zatiaľ čo lineárna regresia prekladá dátami len jednu priamku, ktorú môžu ovplyvniť odľahlé hodnoty. Jej reziduá musia pochádzať z normálneho rozloženia a rozptyl musí byť konštantný. Tieto predpoklady často nie sú splnené. Zovšeobecnené lineárne modely nie sú tak prísne ako modely z lineárnej regresie, dokonca považujú lineárne modely za špeciálny prípad. Povoľujú, aby sa rozptyl menil so strednou hodnotou distribúcie. Podobne, ako lineárne modely,

však dátami prekladajú jednu priamku v transformovanej škále a tým nemusia vystihnúť meniaci sa trend.

5.4 Predikcie

Na predikovanie bol nakoniec zvolený len joinpoint model, do ktorého vstupoval celý poskytnutý časový rad, a odhadovali sa hodnoty do roku 2020. Modely boli postupne vytvárané pre celkový vývoj, pre vývoj trendu podľa pohlavia a vekových kategórií, ktoré boli rozdelené do 20-ročných vekových kategórií. Každý model bol vytváraný samostatne. Na obrázkoch 13 - 15 sú bodkami zobrazené pozorované hodnoty, prerušované čiary predstavujú predikované hodnoty, plné čiary označujú hodnoty odhadované modelom, ktorého charakteristiky sa nachádzajú v príslušných tabuľkách 12, 14 a 16. Na miestach, kde sa mení farba plnej čiary sa mení aj zlom. Konkrétne očakávané hodnoty sa nachádzajú v tabuľkách 13, 15 a 17.

Čo sa týka predikcie podľa vekových kategórií, tie boli rozdelené do 4 vekových kategórií, konkrétne: 15 - 34, 35 - 54, 55 - 74, 75+. U žien, ktoré patria do vekovej kategórie 55 - 74 sa očakáva výraznejší pokles hospitalizácií, než u mužov, u vekovej kategórií 15 - 34 sa neočakáva žiadna výrazná zmena oproti predchádzajúcim rokom a u vekových skupinách 35 - 54 a 75+ podobné počty hospitalizácií.

6. Diskusia

V Českej republike je podľa Národného registra hradených zdravotníckych služieb vykázaných ročne približne 14 500 ľudí s diagnózou M05 (séropozitívna reumatoidná artritída) a z toho podľa NRHOSP asi 870 (6%) je hospitalizovaných s M05 ako hlavnou príčinou hospitalizácie. Od roku 1981, kedy bolo 15,1 % pacientov hospitalizovaných, prišlo k poklesu (Wolfe a kol., 1986). Tento fakt je spôsobený vďaka lepšej, efektívnejšej liečbe než bola v minulosti, kedy nebola schopná zastaviť progresiu choroby.

Cieľom tejto bakalárskej práce bolo zoznámiť sa s metódami, ktoré by umožňovali predikovať počty pacientov, na základe dostupných dát ich porovnávať medzi sebou a následne nimi predikovať hospitalizačnú záťaž do roku 2020 na dátach pacientov s reumatoidnou artritídou z NRHOSP s hlavnou diagnózou M05. Vo všeobecnosti séropozitívny pacienti majú horšiu prognózu, zaznamenali viac hospitalizácií v oblasti ochorení dýchacích ciest, spojivového tkaniva a krvotvorných orgánov (Michet a kol., 2015)

Najskôr na dátach bola spravená popisná štatistika. Ukázalo sa, že ženy sú asi 3-krát častejšie hospitalizované než muži, čo je v súlade s epidemiológiou (Tobón a kol., 2010). Trend incidencie má tendenciu sa znižovať, a takisto aj trend prevalencie, čo naznačuje, že sa hospitalizácie na pacienta neopakujú. Priemerný vek hospitalizovaných pacientov je 61 rokov a pacientiek zas 63. Najviac hospitalizovaných pacientov pochádza z Hlavného mesta Praha, v ktorom sa nachádza aj najviac obyvateľov. Za ním nasleduje Stredočeský kraj, pričom v posledných rokoch sa zvyšuje počet pacientov pochádzajúcich práve z tohto kraja. Tretie najväčšie množstvo hospitalizovaných pacientov patrí do Moravskoslezský kraj. Všetky tri kraje sa zároveň nachádzajú na prvých priečkach v počte obyvateľov. Najmenej hospitalizácií mali pacienti, ktorí pochádzajú z Karlovarského kraja, kde sa nachádza aj najmenej obyvateľov. Viac hospitalizácií majú pacienti z väčších krajov a z krajov, kde je veľký počet miest čo tiež odpovedá epidemiológii (Silman a Pearson, 2002).

Na dáta za účelom predikovania boli aplikované lineárne, Poissonovské a joinpoint modely, ktoré boli najprv porovnané. Aj keď lineárnym modelom bolo pre celkový vývoj vysvetlené vyše 80 % variability a model ako celok podľa F štatistiky bol zvolený správne, nesmie sa zabudnúť na overenie normality reziduí. V tomto prípade tento predpoklad nebol splnený a preto sa lineárny model nedal použiť. Navyše pri testovaní lineárneho modelu na predikovanie sa očakávané hodnoty líšili od pozorovaných. U Poissonovej regresii tomu nebolo inak. Najlepším modelom sa javil joinpoint model, ktorý detegoval zmeny trendu a vďaka tomu ho aj najlepšie popisoval. V celkovom vývoji a vo vývoji podľa pohlavia nachádzal zlomy v rokoch 2010 – 2012, po ktorých nasledoval pokles. Tento pokles môže byť spôsobený tým, že v roku 2010, ktorý bol zahrnutý vo všetkých troch prípadoch v intervale spoľahlivosti, boli predstavené nové klasifikačné kritéria, ktoré umožňujú skorú diagnostiku RA a vďaka tomu je liečba úspešnejšia (Aletaha a kol., 2010). V tom istom roku boli vydané aj nové Doporučenia Českej reumatologickej spoločnosti pre liečbu reumatoidnej artritídy (Pavelka a Vencovský, 2010). Do roku 2020 teda možno očakávať pokles hospitalizácií, predovšetkým u žien, ale vďaka biosimilars, ktoré budú možno lacnejšou variantou biologickej liečby, počet hospitalizácií by sa ešte viac mohol znížiť. Na porovnanie výsledkov však nebola nájdená žiadna literatúra.

7. Záver

Táto bakalárska práca sa zaoberala predikciou hospitalizačnej záťaži RA v Českej republike. Hlavným cieľom bolo naštudovanie metodiky predikčnej analýzy a ich aplikácia na dostupné dáta v oblasti reumatológie so zámerom odhadovať budúce počty hospitalizovaných pacientov. Jediné vhodné populačné dáta v dobre vypracovania práce boli z NRHOSP.

Teoretická časť sa zaoberala najčastejšie vyskytujúcou sa chorobou v reumatológii, a to reumatoidnou artritídou, ktorá bola obsahom dát. Jej obsahom boli aj stručné informácie o epidemiológii a jej základných pojmoch, popisuje epidemiologickú záťaž v minulosti a hovorí o dôležitosti odhadovania budúcich počtov pacientov v ochorení. V tejto časti sú aj obsiahnuté metódy na predikovanie pomocou regresnej analýzy. Konkrétne sa jedná o lineárne modely a ich rozšírením na zovšeobecnené lineárne modely, ktoré boli následne použité aj v praktickej časti. Súčasťou tejto časti je aj rešerš dostupných dát o pacientoch v oblasti reumatológie a nachádza sa tu popis NRHOSP, z ktorého pochádzali dáta.

Úvod praktickej časti tvorí popisná štatistika dátového súboru. Zaoberá sa problematikou incidenčného dátového súboru, ktorý obsahoval aj prevalenčné dáta a následne jeho riešenie. Najprv na časť dát boli aplikované tri metódy predikovania, aby bolo možné tieto metódy porovnať s reálnymi pozorovanými údajmi, porovnať ich medzi sebou a nakoniec zhodnotiť. Bolo spozorované, že dva modely, ktoré neidentifikujú v dátach zmeny v trende nie sú ani vhodné na predikovanie. Touto zmenou trendu v dátach boli zmeny v liečbe a tú dokázal určiť iba jeden model, a tým bol joinpoint. Ten bol nakoniec aplikovaný na dáta s cieľom predikovať budúce počty.

V budúcnosti, keď budú dostupné dáta z Národného registra hradených služieb nie iba v rozsahu od 2015 – 2017, ale aj dlhšie časové rady ako by tomu malo byť v priebehu roka, tak by sa dalo odhadovať pomocou tohto modelu nielen budúce počty hospitalizácií, ale aj budúce počty ambulantných prípadov a potrieb na liečbu. To by poskytlo komplexnejšie informácie ohľadom záťaži choroby v populácii.

Zdroje

ALETAHA D., TUHINA NEOGI, ALAN J. SILMAN, 2010. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism* [online]. 62(9), 2569-2581 [cit. 27. apríl 2018]. DOI: 10.1002/art.27584. ISSN 00043591. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.27584>

BONITA R., BEAGLEHOLE R., TORD KJELLSTRÖM, 2012. *Basic epidemiology*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, ISBN 9789241547079.

BRAY F., MOLLER B., 2006: Predicting the future burden of cancer. *Nature reviews Cancer*. 6, 63 – 74.

CORNEC D., VARACHE S., MORVAN J., 2012. Comparison of ACR 1987 and ACR/EULAR 2010 criteria for predicting a 10-year diagnosis of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* [online]., 79(6), 581-585 [cit. 26. apríl 2018]. DOI: 10.1016/j.jbspin.2012.01.015. ISSN 1297319X. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X12000206>

DEHKORDI Z. F., TAZHIBI M., BABAZADE S., 2014. Application of joinpoint regression in determining breast cancer incidence rate change points by age and tumor characteristics in women aged 30-69 (years) and in Isfahan city from 2001 to 2010. *Journal of Education and Health Promotion* [online]. 2014, 3(1), 115- [cit. 26. apríl 2018]. DOI: 10.4103/2277-9531.145917. ISSN 2277-9531. Dostupné z: <http://www.jehp.net/text.asp?2014/3/1/115/145917>

DYBA T., HAKULINEN T., PAIVARINTA L., 1997. A simple non-linear model in incidence prediction. *Statistics in medicine*. 16, 2297 – 2309

GHOSH P., GHOSH K., TIWARI C., 2011. Bayesian approach to cancer-trend analysis using age-stratified Poisson regression models. *Statistics in Medicine* [online]. 30(2), 127-139 [cit. 6. máj 2018]. DOI: 10.1002/sim.4077. ISSN 02776715. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/sim.4077>

HAKULINEN T., 1996: The future cancer burden as a study subject. *Acta Oncologica*. 35,

HAKULINEN T., DYBA T., 1994. Precision of incidence predictions based on poisson distributed observations. *Statistics in Medicine* [online]. 13(15), 1513-1523 [cit. 28. apríl 2018]. DOI: 10.1002/sim.4780131503. ISSN 02776715. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/sim.4780131503>

HANČLOVÁ J., TVRDÝ L., 2003: Úvod do analýzy časových řad. Ostrava, 34pp.

HOLČÍK J., 2012. *Signály, časové řady a lineární systémy*. Brno: Akademické nakladatelství CERM, ISBN 978-80-7204-792-5.

HORÁK P., SKÁCELOVÁ M., HEJDUK K., SMRŽOVÁ A., PAVELKA K., 2013. Abatacept and its use in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in the Czech Republic—data from the ATTRA registry. *Clinical Rheumatology* [online]. 32(10), 1451-1458 [cit. [online] [cit. 11.máj 2018]]. DOI: 10.1007/s10067-013-2303-6. ISSN 0770-3198. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-013-2303-6>

HUSSIEN H., EISSA H., AWADALLA E., 2017. Statistical Methods for Predicting Malaria Incidences Using Data from Sudan. *Malaria Research and Treatment* [online]. 2017, 1-9 [cit. 1.máj 2018]. DOI: 10.1155/2017/4205957. ISSN 2090-8075. Dostupné z: <https://www.hindawi.com/journals/mrt/2017/4205957/>

JEAN S., HUDSON M., GAMACHE P., BESSETTE L., FORTIN P., BOIRE G., BERNATSKY S., 2017. Temporal trends in prevalence, incidence, and mortality for rheumatoid arthritis in Quebec, Canada: a population-based study. *Clinical Rheumatology* [online]. 36(12), 2667-2671 [cit. 1.máj 2018]. DOI: 10.1007/s10067-017-3796-1. ISSN 0770-3198. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-017-3796-1>

KIADALIRI, ALIASGHAR A., DAVID T. FELSON, TUHINA NEOGI A MARTIN ENGLUND. 2017. Brief Report: Rheumatoid Arthritis as the Underlying Cause of Death in Thirty-One Countries, 1987-2011. *Arthritis & Rheumatology* [online]. 69(8), 1560-1565 [cit. 26.apríl 2018]. DOI: 10.1002/art.40091. ISSN 23265191. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.40091>

KOLÁČEK J., 2015. Statistické modelování. In HOLČÍK Jiří, KOMENDA Martin. *Matematická biologie: e-learningová učebnice* [online]. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, s. nestránkováno, 165 s. ISBN 978-80-210-8095-9

KOLLÁROVÁ H., HORÁKOVÁ D., AZEEM K., 2014. *Základy epidemiologické metodologie*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, ISBN 978-80-244-4101-6.

KŘIVÝ I., 2012. Analýza časových řad, 122 s

LAWRENCE, J.S., 1961. Prevalence of Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 20(1):11-17.

MCWILLIAMS D. F., VARUGHESE S., YOUNG A., KIELY P. D., WALSH D. A., 2014. Work disability and state benefit claims in early rheumatoid arthritis: the ERAN cohort. *Rheumatology* [online]. 53(3), 473-481 [cit. 8.máj 2018]. DOI: 10.1093/rheumatology/ket373. ISSN 1462-0324. Dostupné z: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/ket373>

MICHET C. J., STROBOVA K., ACHENBACH S., CROWSON C. S., MATTESON E. L., 2015. Hospitalization Rates and Utilization Among Patients With Rheumatoid Arthritis. *Mayo Clinic Proceedings* [online]. 90(2), 176-183 [cit. 11.máj 2018]. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.12.009. ISSN 00256196. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619614010891>

MYASOEDOVA, E., CROWSON, C. S., KREMERS, H. M., THERNEAU, T. M., GABRIEL, S. E., 2010. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising? Results from Olmsted

County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis and Rheumatism*, 62(6), 1576–1582. <http://doi.org/10.1002/art.27425>

OLEJÁROVÁ M., 2008. *Revmatologie v kostce*. Praha: Triton, ISBN 978-80-7387-115-4.

OLSSON U., 2006. *Generalized linear models an applied approach*. Lund: Studentlitteratur, ISBN 9144031416.

PAVELKA K., VENCOVSKÝ J., 2010. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy, Čes. Revmatol., 18, No. 4, p. 182–191

PAVELKA K., 2012. *Revmatologie*. Praha: Maxdorf, Jessenius. ISBN 978-80-7345-295-7.

SAHATÇIU-MEKA, V., IZAIRI R., REXHEPI S., MANXHUKA-KERLIU S., 2009. Comparison of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis with regard to some clinical characteristics. *Reumatizam* [online]. 56(1), 8 - 16 [cit. 5.máj 2018]. ISSN 03741338.

ŠENOLT L., MANN H., ZÁVADA J., PAVELKA K., VENCOVSKÝ J., 2017. Doporučení České revmatologické společnosti pro farmakologickou léčbu revmatoidní artritidy 2017, 31 s

SILMAN A. J., PEARSON J. E., 2002. *Arthritis Research* [online]. 4(Suppl 3), S265- [cit. 27.apríl 2018]. DOI: 10.1186/ar578. ISSN 14659905. Dostupné z: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar578>

SKINGLE D., 2015. Biosimilars: what do patients need to consider?. *RMD Open* [online]. 1(1), e000141- [cit. 27.apríl 2018]. DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000141. ISSN 2056-5933. Dostupné z: <http://rmdopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/rmdopen-2015-000141>

ŠMILAUER P., 2007. *Moderní regresní metody*. Biologická fakulta JU, České Budějovice, 167 s

STOCK J. H., WATSON M. W., 2015. *Introduction to econometrics*. Third edition update. Boston: Pearson, ISBN 978-0-13-348687-2.

SWAIN M. G., 2000. Fatigue in chronic disease. *Clinical Science* [online]. 99(1), 1-8 [cit. 28.apríl 2018]. DOI: 10.1042/cs0990001. ISSN 0143-5221. Dostupné z: <http://clinsci.org/lookup/doi/10.1042/cs0990001>

SYMMONS D., SANTORELLI, GILLIAN, WEBB R., ASTEN P., BARRETT E., LUNT M., SCOTT, DAVID & SILMAN A., 2002. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom. *Rheumatology* (Oxford, England). 41. 793-800. 10.1093/rheumatology/41.7.793.

TOBÓN G. J., YOUINOU P., SARAUX A., 2010. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* [online]. 9(5), A288-A292 [cit. 2018-05-06]. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.11.019. ISSN 15689972. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997209001979>

WOLFE F, KLEINHEKSEL S. M., SPITZ P.W., LUBECK D. P., FRIES J. F., YOUNG D. J., MITCHELL D., ROTH S., 1986 A multicenter study of hospitalization in rheumatoid arthritis. Frequency, medical-surgical admissions, and charges. *Arthritis & Rheumatism* [online]., 29(5), 614-619 [cit. 2.apríl 2018]. DOI: 10.1002/art.1780290505. ISSN 00043591. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.1780290505>

Internetové zdroje

URL 1: <https://www.eular.com>, EULAR: 10 things you should know about rheumatic disease. [online] [cit. 11.máj 2018]

URL 2: <https://www.symptomy.cz/nemoc/revmatoidni-artritida-prstnich-kloubu>, *Symptomy* [online] [cit. 28.apríl 2018]

URL 3: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0089164/> Everyday life with rheumatoid arthritis. PubMed Health. [online] [cit. 11.máj 2018]

URL 4: <http://www.revmaliga.cz/white-paper> Revma liga: Pohled pacientů na léčbu revmatoidní artritidy v ČR [online] [cit. 8.máj 2018]

URL 5: <https://www.uzis.cz/registry-nzis/nrhosp>, Národní registr hospitalizovaných (NRHOSP). [online] [cit. 5.máj 2018]

URL 6: <http://reporting.uzis.cz/> Regionální zpravodajství NZIS. [online] [cit. 13.máj 2018]

URL 7: <http://www.nurch.sk/pre-pacientov/hospitalizacia-pacientov/> Národný ústav reumatických chorôb. [online] [cit. 13.máj 2018]

URL 8: <https://surveillance.cancer.gov/help/joinpoint/setting-parameters/advanced-tab/number-of-joinpoints> National cancer institute . [online] [cit. 11.máj 2018]

Zoznam skratiek

ACPA	Protilátky proti citrulinovaným proteínom
ACR	American college of Rheumatology
AR	Autoregresny model
ARIMA	Zmiešaný autoregresný integrovaný proces kĺzavých priemerov
ARMA	Autoregresny model kĺzavých priemerov
DMARD	Lieky modifikujúce chorobu
EULAR	European League Against Rheumatism
MA	Model kĺzavých priemerov
MSS	Modelová suma štvorcov
NRHOSP	Národný register hospitalizovaných
NSA	Nesteroidné antireumatiká
RA	Reumatoidná artritída
RF	Reumatoidný faktor
RSS	Reziduálna suma štvorcov
RTG	Röntgen
TSS	Celková suma štvorcov

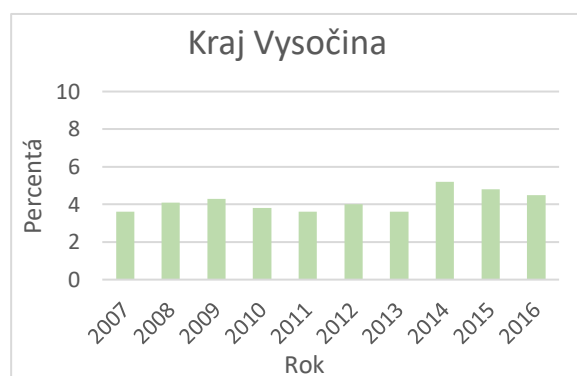
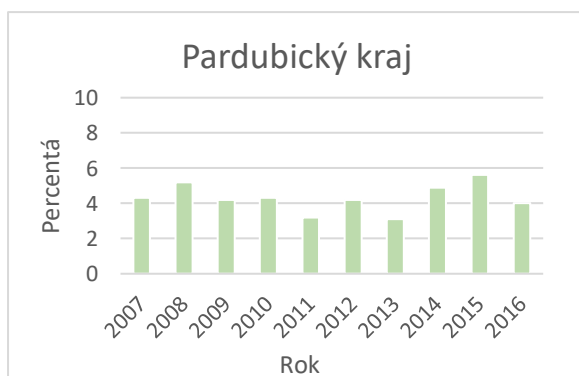
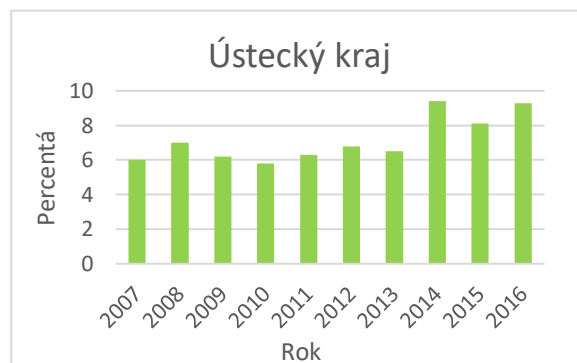
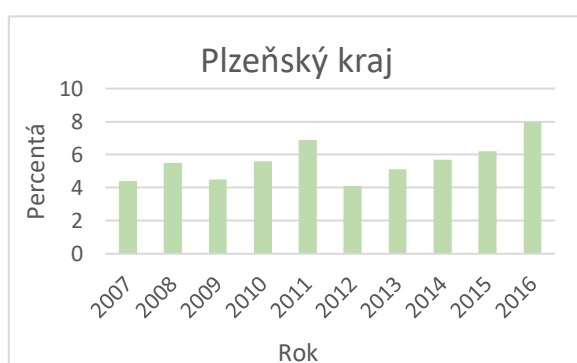
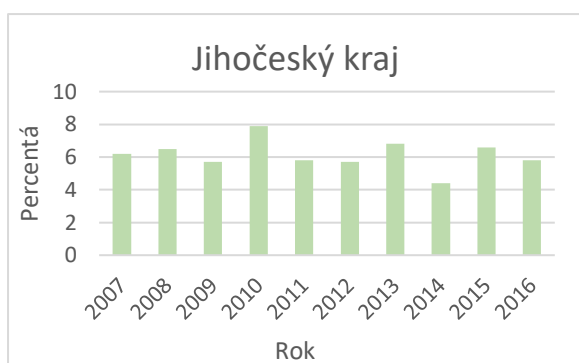
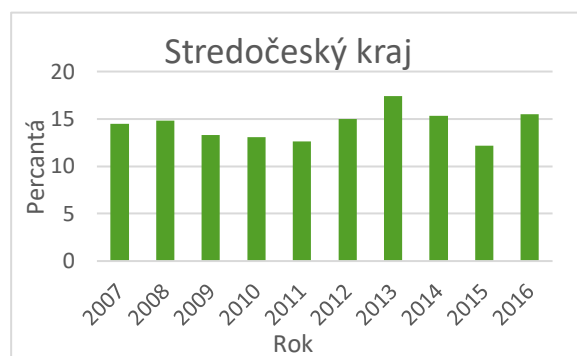
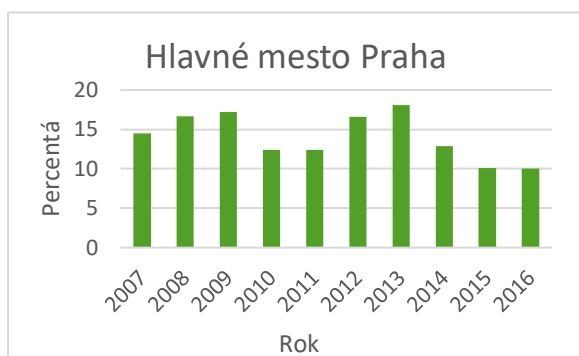
Zoznam obrázkov

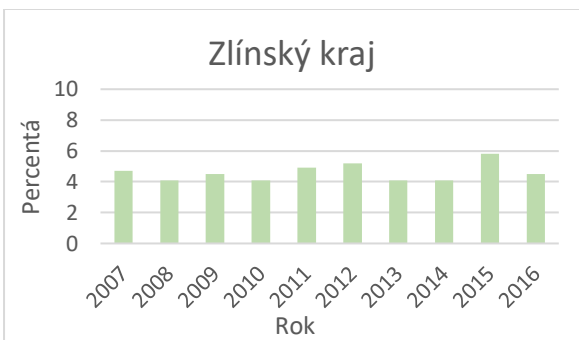
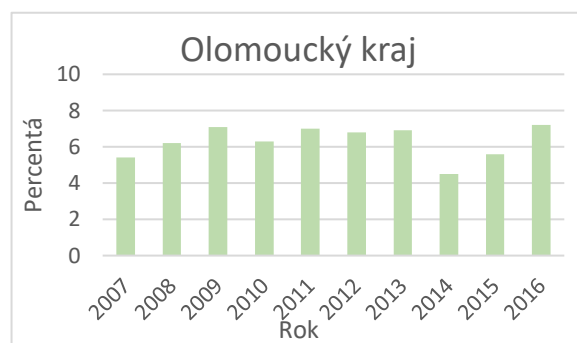
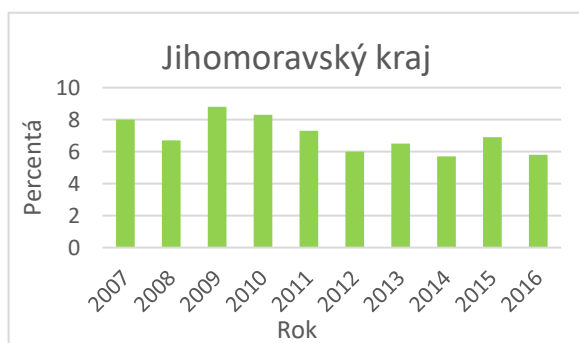
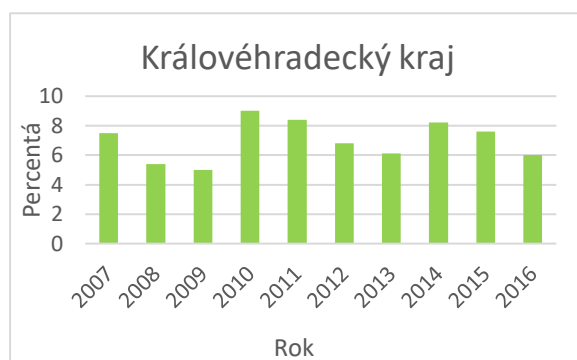
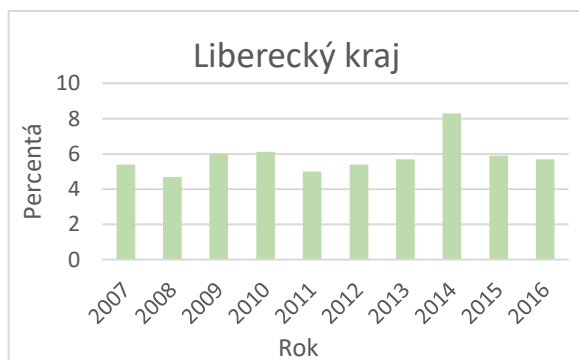
Obrázok 1 Porovnanie zdravej ruky s normálnymi kĺbmi (vľavo) a ruky postihnutej reumatoidnou artritídou (vpravo) (upravené a prevzaté z URL 2)	11
Obrázok 2 Aditívna dekompozícia časového radu (upravené a prevzaté z Hančlová a Tvrдый, 2003)	18
Obrázok 3 Zobrazenie incidencie od roku 1994 a 2007	27
Obrázok 4 Veková štruktúra prevalencie mužov	28
Obrázok 5 Veková štruktúra prevalencie žien	29
Obrázok 6 Vývoj vekovej štruktúry mužov	29
Obrázok 7 Vývoj vekovej štruktúry žien	30
Obrázok 8 Absolútne počty pacientov podľa bydliska	30
Obrázok 9 Porovnanie lineárneho a Poissonovho modelu s realitou - muži	33
Obrázok 10 Porovnanie lineárneho a Poissonovho modelu s realitou - ženy.....	33
Obrázok 11 Porovnanie lineárneho a Poissonovho modelu s realitou - celkom.....	34
Obrázok 12 Vývoj hospitalizačnej záťaže podľa bydliska pacienta.....	47
Obrázok 13 Predikcie hospitalizačnej záťaže do roku 2020	49
Obrázok 14 Predikcie hospitalizačnej záťaže mužov do roku 2020	50
Obrázok 15 Predikcie hospitalizačnej záťaže žien do roku 2020	51

Zoznam tabuliek

Tabuľka 1 Klasifikačné kritéria RA podľa ACR/EULAR (prevzaté z Aletaha a kol., 2010) .	13
Tabuľka 2 Prehľad niektorých základných trendových tvarov	19
Tabuľka 3 Počet hospitalizácií z dát od roku 1994 - 2016	27
Tabuľka 4 Počet prevalenčných hospitalizácií	28
Tabuľka 5 Počet prevalenčných hospitalizácií	31
Tabuľka 6 Charakteristika modelu vytvoreného pomocou lineárnej regresie	31
Tabuľka 7 Porovnanie pozorovaných a odhadovaných hodnôt pomocou lineárneho modelu	32
Tabuľka 8 Charakteristika modelu pomocou Poissonovej regresie.....	32
Tabuľka 9 Porovnanie pozorovaných a odhadovaných hodnôt vytvorených pomocou Poissonovho modelu	32
Tabuľka 10 Porovnanie pozorovaných a odhadovaných hodnôt vytvorených pomocou joinpoint regresie	34
Tabuľka 11 Charakteristika modelov vytvorených pomocou joinpoint regresie.....	48
Tabuľka 12 Charakteristika modelov vytvorených joinpoint regresiou	49
Tabuľka 13 Odhadované hodnoty do roku 2020	49
Tabuľka 14 Charakteristika modelov vytvorených joinpoint regresiou rozdelených podľa vekových kategórií - muži	50
Tabuľka 15 Odhadované hodnoty do roku 2020 mužov	50
Tabuľka 16 Charakteristika modelov vytvorených joinpoint regresiou rozdelených podľa vekových kategórií - muži	51
Tabuľka 17 Odhadované hodnoty do roku 2020 žien.....	51

Príloha





Obrázok 12 Vývoj hospitalizačnej záťaži podľa bydliska pacienta

Tabuľka 11 Charakteristika modelov vytvorených pomocou joinpoint regresie

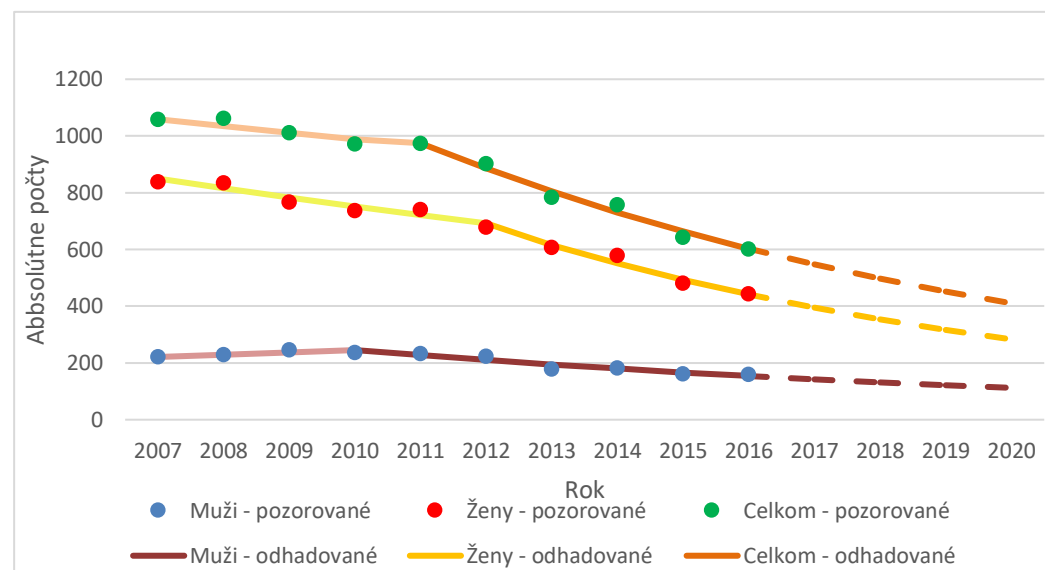
	1.Segment					2.Segment					Celkom	
	Koeficienty		Štandardná chyba koeficientov		APC	Koeficienty		Štandardná chyba koeficientov		APC	Joinpoint	AAPC
	Absolútny člen	Sklon	Absolútny člen	Sklon		Absolútny člen	Sklon	Absolútny člen	Sklon			
Muži	- 24,296	0,015	53,920	0,027	- 1,5 (- 6,8; 10,5)	222,751	- 0,108	91,363	0,045	- 10,2 (- 22,3; 3,7)	2011 (2009; 2012)	- 3,7 (- 8,3; 1,1)
Ženy	81,2823	-0,037	21,675	0,011	- 3,6 (- 6,9; - 0,3)	166,801	- 0,080	38,504	0,019	- 7,7 (-13,1; -1,9)	2011 (2009; 2012)	- 5,4 (- 7,3; - 3,5)
Celkom	57,66368	-0,025	24,170	0,012	-2,5 (- 6,2; 1,3)	180,402	- 0,086	42,491	0,021	- 8,3 (-14,2; -1,9)	2011 (2009; 2012)	- 5,0 (- 7,1; - 2,9)

Tabuľka 12 Charakteristika modelov vytvorených joinpoint regresiou

	1.Segment					2.Segment					Celkom	
	Koeficienty		Štandardná chyba koeficientov		APC	Koeficienty		Štandardná chyba koeficientov		APC	Joinpoint	AAPC
	Absolútny člen	Sklon	Absolútny člen	Sklon		Absolútny člen	Sklon	Absolútny člen	Sklon			
Muži	- 64,246	0,035	69,281	0,035	3,5 (- 5,3; 13,1)	163,715	-0,079	25,929	0,013	- 7,6 (- 10,6; - 4,5)	2010 (2009; 2013)	-4,0 (-6,7; -1,3)
Ženy	89,153	-0,041	18,838	0,009	- 4,0 (- 6,3; - 1,7)	229,765	-0,111	32,951	0,016	- 10,5 (- 14,2; - 6,7)	2012 (2010; 2014)	-7,0 (-8,6; -5,3)
Celkom	53,126	-0,023	22,127	0,011	- 2,3 (- 5,0; 0,5)	200,200	-0,096	18,521	0,010	- 9,2 (- 11,3; - 7,0)	2011 (2010; 2013)	6,2 (-7,5; -4,9)

Tabuľka 13 Odhadované hodnoty do roku 2020

Rok	Muži	Ženy	Celkom
2017	142	395	547
2018	131	354	497
2019	121	316	452
2020	112	283	410



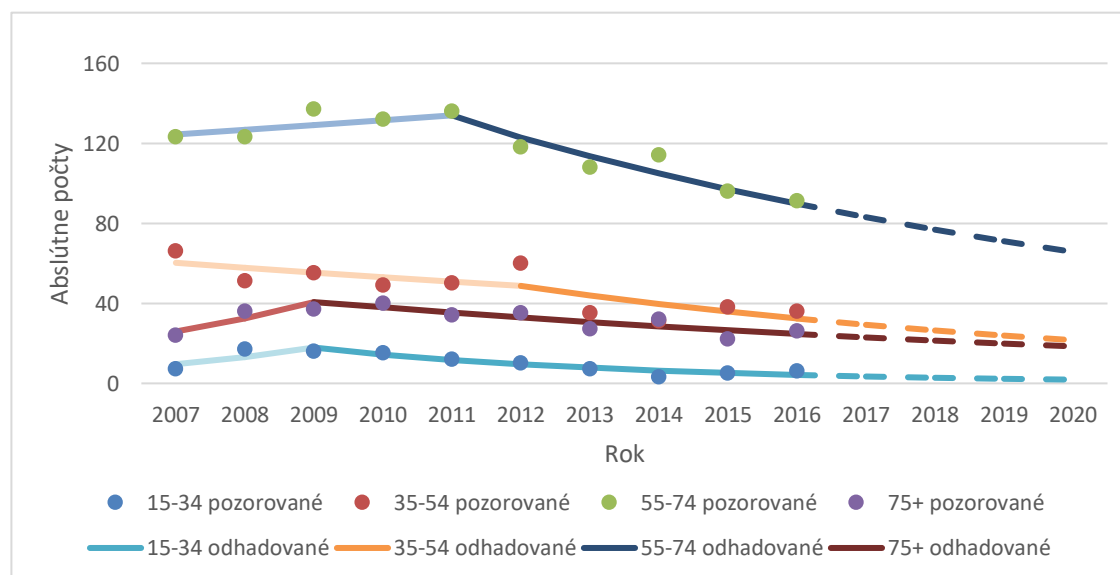
Obrázok 13 Predikcie hospitalizačnej záťaže do roku 2020

Tabuľka 14 Charakteristika modelov vytvorených joinpoint regresiou rozdelených podľa vekových kategórií - muži

	1.Segment					2.Segment					Celkom	
	Koeficienty		Štandardná chyba koeficientov		APC	Koeficienty		Štandardná chyba koeficientov		APC	Joinpoint	AAPC
	Absolútny člen	Sklon	Absolútny člen	Sklon		Absolútny člen	Sklon	Absolútny člen	Sklon			
15 - 34	- 623,814	0.312	645.592	0.322	36,6 (- 40,2; 212,2)	415.202	-0.205	94.944	0.047	- 18,6 (-27,9; -8,1)	2009 (2009; 2013)	- 8,6 (-21,9; 6,9)
35 - 54	89,396	-0.043	52.359	0.026	- 4,2 (- 10,4; - 2,5)	208.324	-0.102	93.419	0.046	- 9,7 (-19,8; 1,8)	2012 (2009; 2014)	- 6,6 (- 11,1; - 1,9)
55 - 74	- 32,296	0.018	43.22	0.022	1,9 (- 3,6; 7,7)	161.968	-0.078	34.075	0.017	- 7,5 (-11,4; -3,4)	2011 (2009;2013)	- 3,5 (- 6,0; - 0,9)
75+	- 447,071	0.224	330.025	0.164	25,2 (- 18,0; 91,0)	148.398	-0.072	42.74	0.021	- 6,9 (-11,9; -1,7)	2009 (2009;2012)	- 0,6 (- 8,1; - 0,2)

Tabuľka 15 Odhadované hodnoty do roku 2020 mužov

Rok	Rok	Rok	Rok	Rok
2017	2017	2017	2017	2017
2018	2018	2018	2018	2018
2019	2019	2019	2019	2019
2020	2020	2020	2020	2020



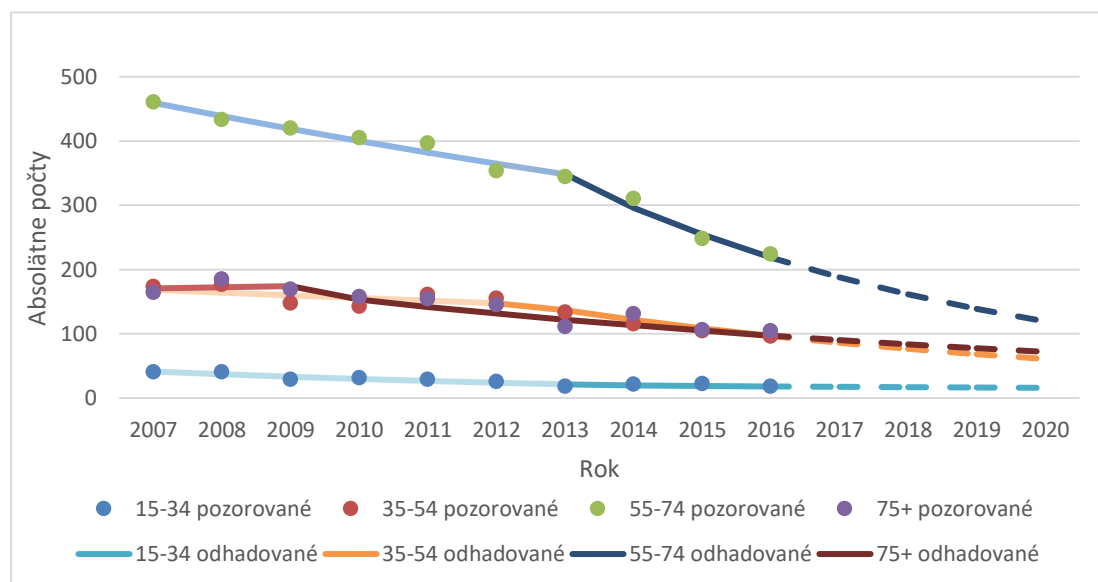
Obrázok 14 Predikcie hospitalizačnej záťaže mužov do roku 2020

Tabuľka 16 Charakteristika modelov vytvorených joinpoint regresiou rozdelených podľa vekových kategórií - muži

	1.Segment					2.Segment					Celkom	
	Koeficienty		Štandardná chyba koeficientov		APC	Koeficienty		Štandardná chyba koeficientov		APC	Joinpoint	AAPC
	Absolútny člen	Sklon	Absolútny člen	Sklon		Absolútny člen	Sklon	Absolútny člen	Sklon			
15 - 34	224,468	-0,110	40,936	0,020	-10,4 (-15,0; -5,6)	67,399	-0,031	156,137	0,077	-3,1 (-20,6; 18,2)	2013 (2009; 2014)	-8,1 (-13,2; -2,6)
35-54	58,191	-0,026	42,987	0,021	-2,6 (-7,8; 2,9)	237,416	-0,116	73,872	0,037	10,9 (-18,9; -2,1)	2012 (2009; 2014)	-6,4 (-10,0; -2,6)
55-74	98,893	-0,046	13,670	0,007	-4,5 (-6,2; -2,8)	310,810	-0,151	50,460	0,025	-14,1 (-19,4; -8,3)	2013 (2011; 2014)	-7,8 (-9,5; -6,1)
75+	-15,509	0,010	199,635	0,100	1,0 (-21,8; 30,5)	156,985	-0,076	31,166	0,015	-7,3 (-10,9; -3,5)	2009 (2009; 2014)	-5,5 (-10,0; -0,7)

Tabuľka 17 Odhadované hodnoty do roku 2020 žien

Rok	15-34	35-54	55-74	75+
2017	17	86	188	90
2018	17	76	161	83
2019	16	68	139	77
2020	16	61	119	72



Obrázok 15 Predikcie hospitalizačnej záťaže žien do roku 2020