

TARTU ÜLIKOOL  
Loodus- ja täppisteaduste valdkond  
Arvutiteaduse instituut  
Informaatika õppekava

**Kaarel Vesilind**

**Pikaajalise COVID-19 mõju hindamine ravimite  
kasutuse ja tervishoiu kontaktide kaudu**

**Bakalaureusetöö (9 EAP)**

Juhendaja: PhD Raivo Kolde

Tartu 2022

*Töö valmimist toetas Sihtasutus Pere Sihtkapital, Kalev Katuse stipendiumiga.*

## **Pikaajalise COVID-19 mõju hindamine ravimite kasutuse ja tervishoiu kontaktide kaudu**

### **Lühikokkuvõte:**

Paljudel inimestel, kes on COVID-19 läbi põdenud, on täheldatud ka pärast haiguse akuutse faasi lõppu mitmeid püsivaid tervisehädasid. Üldnimetusena kutsutakse seda pikaajaliseks COVID-ks (ingl long COVID). Käesoleva uurimistöö eesmärk on uurida pikaajalise COVID-i mõju ravimite tarvitamisele ja tervishoiu kontaktidele Eesti populatsioonis. Uuringumetoodika on enese vastu kontrollitud uuring (ingl Self controlled case series study) ning uuringus kasutatakse administratiivseid terviseandmeid, mis on kogutud üle mitme registri. Uuringus võrreldi COVID-19 rühma tulemusi muude hingamisteede haigustega inimestega, kes ei olnud COVID-19 läbi põdenud. Töö tulemustena leiti, et COVID-19 rühm tarbib rohkem südame-veresoonkonna ravimeid, närvisüsteemi ravimeid ning vitamiine. Muude hingamisteede haigustega inimesed tarbisid rohkem erinevaid antibiootikume sisaldavaid ravimeid, osasid hingamisteede ravimeid ning meeleeelundite ravimeid. Lisaks leiti, et COVID-19 läbi põdenud inimestel on hingamisteede haigustega inimestest rohkem ambulatoorseid kontakte. Statsionaarsetes kontaktides olulist erinevust kahe rühma vahel välja ei tulnud.

### **Võtmesõnad:**

COVID-19, pikaajaline COVID, ravimite tarvitamine, terviseinformaatika, RITA CORIVA

**CERCS:** B110 Bioinformaatika, meditsiiniinformaatika, biomatemaatika, biomeetrika

## **COVID-19 Long-Term Impact To Medications Usage and Healthcare Contacts Using Electronic Health Data**

### **Abstract:**

Many people with COVID-19 have experienced a number of persistent health problems after the acute phase of the disease. It is commonly called as „long covid“. The aim of this study is to investigate the impact of long-COVID-19 on drug use and healthcare contacts in the Estonian population. The method of analysis is a self-controlled case series study and uses administrative health data collected across multiple registers from Estonia. The study compared the results of the COVID-19 group with people with other respiratory findings who had not been infected with COVID-19. As a result of the work, it was found that the COVID-19 group consumes more cardiovascular drugs, nervous system drugs and vitamins. People with other respiratory diseases consumed more drugs containing different antibiotics, some respiratory drugs, and medicines for the sensory organs. In addition, people with COVID-19 were found to have more outpatient contact than people with respiratory disease. There was no significant difference in the inpatient contacts between the two groups.

### **Keywords:**

COVID-19, long COVID, medications usage, Health informatics, RITA CORIVA

**CERCS:** B110 Bioinformatics, medical informatics, biomathematics, biometrics.

## Sisukord

1. Sissejuhatus.....	7
2. Mõisted ja terminid .....	8
3. COVID-19 .....	9
3.1 COVID-19 taust.....	9
3.2 COVID-19 Eestis.....	9
3.3 COVID-19 haiguse kulg .....	10
3.4 COVID-19 pikaajaliste tervisemõjude uurimine.....	10
4. Andmed .....	12
4.1 Riiklikud nakkushaiguste juhtumite teavitusandmed .....	12
4.2 Eesti Haigekassa .....	12
4.3 Eesti surma põhjuste register.....	13
4.4 Andmete formaat .....	13
5. Analüüsimeetodid .....	14
5.1 Enese vastu kontrollitud uuring.....	14
5.2 Ravimite analüüs .....	15
5.2.1 ATC koodid.....	15
5.2.2 ATC koodide kohortide tegemine .....	16
5.3 Tervishoiukontaktide analüüs.....	16
5.4 Kokkupuute kohordid .....	16
5.5 Vaadeldavad ajaperioodid .....	18
5.6 Enese vastu kontrollitud uuringu implementeerimine keeles R .....	19
6. Tulemused .....	21
6.1 Ravimid .....	21
6.1.1 ATC tase 2 tulemused.....	21
6.1.2 ATC tase 5 tulemused.....	22
6.2 Tervishoiukontaktid .....	23
7. Arutelu.....	25
8. Kokkuvõte .....	26
9. Viidatud kirjandus.....	27
Lisad.....	29
I. Kasutatud koodi GitHub repositoorium .....	29
II. ATC tase 2 täielik joonis.....	30
III. ATC tase 5 ravimid, mille tarvitamine muude hingamisteede haiguste kohordil oli suurem kui COVID-19 kohordil.....	31

IV.	ATC tase 5 täielik joonis.....	32
V.	Litsents .....	33

## 1. Sissejuhatus

Paljudel inimestel, kes on COVID-19 läbi põdenud, on täheldatud ka pärast haiguse akuutse faasi lõppu mitmeid püsivaid tervisehädasid. Üldnimetusena kutsutakse seda pikaajaliseks COVID-ks (ingl *long COVID*). Pikaajalise COVID-i sümptomid on väga heterogeensed ning nende tõsidus varieerub märgatavalt. Käesoleva uurimistöö eesmärk on, kasutades administratiivseid terviseandmeid, uurida pikaajalise COVID-i mõju ravimite tarvitamisele ja tervishoiu kontaktidele. Konkreetsete patsientide jälgimiseks ei pruugi sellised andmed olla piisavalt detailsed, kuid üle suure populatsiooni saame hinnata statistiliselt, kas COVID-19 patsiendid tarbivad rohkem ravimeid ning milliseid ravimeid konkreetselt tarbitakse kõige enam.

Peamised uurimisküsimused on järgmised:

- Milline on üldine ravimitarvitamise muutus üle suuremate ravimiklasside?
- Milliste konkreetsete ravimite ravitamine on muutunud kõige enam?
- Kuidas on muutunud tervishoiu kontaktide arv?

Töös vaadeldakse retseptiravimite väljakirjutamisi. Analüüsimeetodiks on enese vastu kontrollitud uuring (ingl *Self controlled case series*), kus ei ole eraldi riskirühma ja kontrollrühma, vaid iga inimene on ise ka iseenda kontrol. Enese vastu kontrollitud uuringu läbi võrreldakse iga COVID-19 läbipõdenud patsienti ajaga enne COVID-19-t ja seega saadakse konkreetne võrdlus kuidas ravimite tarvitamine on muutunud COVID-19 eelse ajaga. Ravimite võrdlemisel kasutatakse ATC klassifikatsiooni, kus ravimid on peamise toimeaine ja kasutuse järgi jagatud elundkondade vahel ära. ATC hierarhiline struktuur võimaldab ravimeid võrrelda nii üksikravimi tasandil kui ka suuremate ravimigruppide tasandil. Tervishoiukontakte analüüsitakse sama enese vastu kontrollitud uuringuga statsionaarsete ja ambulatoorsete kontaktide tasandil.

Töö koosneb viiest sisupeatükist (peatükid 3-7), millest esimeses tuuakse ülevaade COVID-19 pandemiast ning pikaajalisest COVID-19-st. Teises räägitakse töös kasutatavatest andmetest ning nende päritolust. Kolmandas sisupeatükis tutvustatakse uuringu meetodikat. Neljandas peatükis tutvustatakse leitud tulemisi ning viimases peatükis analüüsitakse eelmises peatükis saadud tulemusi.

Töös kasutatavad andmed pärinevad RITA CORIVA projekti raames loodud andmekogust. Tegu on teadaolevalt esimene Eesti populatsiooni peal tehtud pikaajalisest COVID-19 tingitud ravimite tarvitamise muutust uuriva tööga.

## 2. Mõisted ja terminid

**pikaajaline COVID-19** (ingl *long-covid*) - COVID-19 läbipõdenud inimeste püsivad või uued haigusnähud

**kohort** – teatud reegli järgi valitud grupp inimesi

**sobitatud kohortuuring** – uuringmetoodika, kus võrreldakse kahe erineva kohordi vahel teatud parameetreid, sündmuseid, vms

**retrospektiivne uuring** – uurimine minevikus toimunud sündmuste kohta.

**OMOP CDM** – järgitavate terviseandmete partnerluse ühine andmebudeli formaat (ingl *Observational Medical Outcomes Partnership Common Data Model*)

## 3. COVID-19

### 3.1 COVID-19 taust

COVID-19 haigust tekitab SARS-CoV-2 viirus, mis kuulub koroonaviiruste perekonda [1]. SARS-CoV-2 sarnaselt teistele koroonaviirustele tekitab tavaliselt hingamisraskuseid, palavikku, väsimust ja kuiva köha, ning levib põhiliselt piisknakkusena inimeste otsekontaktis [2]. Terviseamet [3] märgib suurimateks COVID-19 erinevusteks võrreldes hooajalise grippiga kiirema nakatumise, suurema suremuse ja tõhusa ravi puudumise. SARS-Cov-2 on kolmas dokumenteeritud loomalt inimesele kandunud viirus, mis on viimase kahekümne aasta jooksul tekitanud suurema epideemia [4].

COVID-19 levik sai alguse 2019. aasta detsembris Hiinas Wuhanis [5]. Viirus levis kiirelt Hiinast välja ja muutus ülemaailmseks pandeemiaks. Peaaegu igas maailma riigis järgnesid ranged liikumispiirangud, mis suutsid viiruse levikut küll pidurdada, kuid viirus ära ei kadunud ning nakatumised tõusid taas piirangute leevenedes. SARS-CoV-2, nagu kõik viirused, muteerub aja jooksul. Aprill 2022 seisuga on erinevaid mutatsioone kümneid, millest WHO mingitel ajahetkedel on „muret tekitavateks“ (ingl *Variants of concern*) märkinud: Alpha, Beta, Delta, Gamma ja Omicron tüved [6]. 2020.a lõpus tulid välja esimesed COVID-19 kaitsvad vaktsiinid millega WHO andmetel on 29. aprill 2022 seisuga täielikult vaksineeritud üle 4 miljardi inimese [7]. Aprill 2022 seisuga on ametlike andmete järgi üle maailma COVID-19-sse nakatunud 507 miljonit inimest, kellest 6.2 miljonit on surnud [8], reaalsed numbrid on aga tõenäoliselt suuremad. SARS-CoV-2 viiruse päritolu on endiselt lõplikult teadmata, kuid kõige tõenäolisemalt on viirus pärit nahkhiirtelt [5].

### 3.2 COVID-19 Eestis

Järgmine lõik toetub Koroonakaart veebirakendusele, mis kasutab Terviseameti avaandmeid [9]. Nakatumisindeksina on toodud viimase 14 päeva nakatumised 100 000 inimese kohta.

Esimene positiivne COVID-19 juht Eestis sai kinnitust 27. veebruaril 2020. Viiruse levik kasvas kiirelt ning Eesti, teiste riikide eeskujul, kuulutas välja eriolukorra. Eriolukorraga kaasnesid tugevad liikumispiirangud, mis hoidsid ära Eesti tervishoiusüsteemi kokkukukkumise. Esimese laine tipp oli 6. aprill 2020, kui nakatumisindeks jõudis 56.5-ni. Esimene laine sai läbi suve tulekuga 2020 ning teine laine algas 2020 sügisega. Teisel lainel oli leebemate piirangute tõttu nakatumine suurem, kuid tervishoiusüsteemi ülekoormusest suudeti siiski hoiduda. Teise laine tipp oli 18. märtsil 2021, kui nakatumisindeks jõudis 1552.5-ni. Teine laine lõppes 2021.a kevadega. Kolmas laine algas sarnaselt teise lainega sügisel (2021) ja

lõppes detsembriga. Kolmanda laine tipp oli 4. novembril kui nakatumisindeks jõudis 1807.8-ni. Neljas laine, mis algas 2022.a algusega oli domineeritud Omicroni tüvega, kus haiglaravi vajadus oli väiksem. Väiksema haiglaravi vajaduse tõttu ei kuulutatud välja ranget piiranguid ning nakatumise tipp oli palju suurem kui eelnevate lainete puhul. Neljanda laine tipp oli 9. veebruaril 2022, kui nakatumisindeks jõudis 6878.4-ni. Neljas laine lõppes 2022 kevadega.

Eesti tervishoiusüsteemi täielikust ülekoormamisest on iga laine puhul suudetud hoiduda. Alates pandeemia algusest on Eestis 21. aprilli seisuga COVID-19-sse nakatunud 569 347 inimest ja surnud 2528 inimest [10].

### **3.3 COVID-19 haiguse kulg**

Vastavalt Terviseametile [3] varieerub COVID-19 kulg ja raskusaste väga tugevalt. Üldiselt möödub haigus kergelt või ilma sümptomiteta, kuid võib kulgeda ka raske kopsupõletikuga, mis eriti riskirühmadel võib lõppeda surmaga. COVID-19 sümptomid on mittespetsiifilised ja sarnanevad teistele külmetushaigustele: peavalu, väsimus, köha, nohu, kurguvalu, palavik.

### **3.4 COVID-19 pikaajaliste tervisemõjude uurimine**

Peale COVID-19 akuutse faasi möödumist on paljud inimesed täheldanud püsima jäänud sümptomeid, mis halvendavad nende elukvaliteeti. Üldnimetusena kutsutakse COVID-19 akuutse faasi järgseid erinevaid tervisekahjustusi pikaajaliseks covidiks (ingl *long covid*).

Anna Tisleri tehtud sobitatud kohortuuringu Eesti populatsioonil [11] näitas, et peamiselt on COVID-19 läbipõdenutel suurem risk haigestuda südamehaigustesse, kopsuhaigustesse ja vaimsetesse haigustesse. Samuti tuuakse välja seos, et raskelt COVID-19 põdenud inimestel on nakatumisele järgneva aasta jooksul kolm korda suurem tõenäosus surra ja kaks korda suurem tõenäosus vajada haiglaravi, kui sobitatud kontrollrühmal, kes ei põdenud COVID-19-t. Antud uuringus leiti ka, et peaaegu igal neljandal haiglaravi vajanud COVID-19 haigel esineb mingi pikaajalisem COVID-19-st tingitud terviseprobleem ka 12 kuud peale haiglast väljumist.

Suremuse kasvu peale COVID-19 läbipõdemist leiti ka Anneli Uusküla jt tehtud suremust uurivas teadusartiklis [12]. Tegu oli taaskord sobitatud kohortuuringuga, kus võrreldi kõiki COVID-19 positiivse proovi andnud inimesi kontrollidega, kes positiivset proovi ei andnud. Lisaks jagati inimesed kahte gruppi – alla 60 aastased ja üle 60 aastased. Uuringus leiti sar-

naselt eelnevale Anna Tisleri uuringule, et COVID-19 läbipõdenud inimestel on haigestumisele järgneval aastal 3 korda suurem tõenäosus surra kui COVID-19 mitte põdenud inimestel. Üle 60 aastaste grupis püsis suremus kontrollrühmast kõrgem kogu järgneva aasta jooksul, kuid alla 60 aastaste rühmas langes suremus üsna kiirelt kontrollrühmaga samale tasemele. Üle mõlema rühma olid peamised surmapõhjused tingitud südamehaigustest ja kopsuhaigustest.

Olemasolevate uuringute üheks suurimaks probleemiks on valitud uuringumetoodika – sobitatud kohortuuring. Sobitatud kohortuuringu puhul võrreldakse eksponeeritud ning mitteeksponeeritud kohorte omavahel. Mitteeksponeeritud kohordis olevad inimesed on püütud valida võimalikult sarnased eksponeeritud kohordis olevatele. Kuigi on erinevaid meetodeid kuidas mõlemasse kohorti saada demograafiliselt võimalikult sarnane koosseis, siis kuna kõik inimesed maailmas on erinevad, jääb alati uuringusse teatud kallutatus sisse. Lisaks on olemasolevates uuringutes võrreldud sümptomeid tervete (COVID-19 mitteläbipõdenud) inimestega. Nii saadakse väga palju olulisi tulemusi, mis otseselt ei ütle kui palju ohtlikum on COVID-19 võrreldes teiste haigustega. Paremaks võrdlusgrupiks oleks näiteks muude hingamisteede haiguste läbipõdenud inimesed, sest siis näitavad saadud tulemused mis sümptomid reaalselt on sagedasemad (või harvemad) võrreldes n-ö tavalise külmetushaigusega.

Siinses töös uuritakse COVID-19 pikaajalisi tervisemõjusid läbi retseptiravimite tarvitamise muutuse. Retseptiravimid on heaks tervisemõjude hindamise viisiks, sest neid kirjutatakse välja ainult kui tervisemure on piisavalt tõsine, et inimene peab vajalikuks arstivisiidile minekut ning enda ravimist. Seega on nad heaks ja tundlikuks markeriks terviseseisundi muutustele ja sümptomitele, mis ei pruugi välja tulla analüüsides diagnoose või surmaandmeid.

## 4. Andmed

Kasutatav andmestik on Eesti haigekassa ja surma põhjuste registri andmete põhjal loodud andmekogu, mis hõlmab umbes 66 tuhat COVID-19 juhtu (veebruar 2021 seisuga) ning neile vastavalt 264 tuhat kontrolljuhtu juhuslikult valituna rahvastikust. Andmekogu on varasemalt kasutatud COVID-19 haiguse kulgemise riskifaktorite uurimiseks<sup>1</sup>. Andmed on hägustatud ning neid ei ole võimalik siduda inimese isikuandmetega (nimi, isikukood). Andmete uurimine toimus vastavalt Tartu Ülikooli eetikakomitee kooskõlastusele 330/T-10. Edasised alapeatükid annavad täpsema ülevaate, kust andmed pärinevad.

### 4.1 Riiklikud nakkushaiguste juhtumite teavitusandmed

Riiklikku nakkushaiguste seiresüsteemi peab Eesti Terviseamet, mis on vastutav riigiasutus nii riikliku kui ka kohaliku nakkushaiguste seire, epidemioloogiliste teenuste ja riikliku immuniseerimiskava rakendamise eest [13, p. 25]. Terviseamet kogub ja analüüsib nakkushaiguste teavitusandmeid (mis hõlmab kõiki SARS-CoV-2 teste). Kõik kinnitatud COVID-19 juhud põhinevad positiivsetele ninaneelu kaapest võetud reaalaja polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) testidele, mis on võetud sertifitseeritud molekulaardiagnostika laboris sertifitseeritud tervishoiutöötaja poolt [14].

### 4.2 Eesti Haigekassa

2020. aasta lõpu seisuga on Eesti haigekassa poolt ühise ravikindlustatusega 1 265 601 inimest<sup>2</sup>, mis on 95.2% Eesti rahvastikust (1 330 068 inimest<sup>3</sup>). Eesti Haigekassa on alates selle loomisest, 2000. aastate algusest, pidanud täielikku tervishoiuteenuste arvestust iga inimese kohta. Haigekassa elektrooniline andmebaas sisaldab isikuandmeid (sugu, vanus), tervishoiuteenuste kasutamist (teenuse osutamise kuupäev, esmased ja muud diagnoosid, ravi tüüp (statsionaarne või ambulatoorne), osutavate teenuste liigid) ja surmakuupäeva [15, p. 4]. Lisaks sisaldavad andmed ka diagnostilisi koode, mis põhinevad Rahvusvahelisel Haiguste Klassifikatsiooni kümnendale redaktsioonile (ICD-10) [16] ning kõiki meditsiiniteenuseid ja sätestatud protseduure (NOMESCO<sup>4</sup>, Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu<sup>5</sup>) [15, p. 4].

---

<sup>1</sup> Clinical characteristics and risk factors for COVID-19 infection and disease severity: A nationwide observational study in Estonia [15]

<sup>2</sup> [https://statistika.haigekassa.ee/PXWeb/pxweb/et/kindlustatu/kindlustatu\\_\\_Kindlustus/KN05.px/table/tableViewLayout2/?rxid=44155a0b-0726-4d34-9947-701036dd200c](https://statistika.haigekassa.ee/PXWeb/pxweb/et/kindlustatu/kindlustatu__Kindlustus/KN05.px/table/tableViewLayout2/?rxid=44155a0b-0726-4d34-9947-701036dd200c)

<sup>3</sup> <https://www.stat.ee/et/avasta-statistikat/valdkonnad/rahvastik/rahvaarv>

<sup>4</sup> <https://nhwstat.org/publications/ncsp-classification-surgical-procedures>

<sup>5</sup> <https://www.riigiteataja.ee/akt/123122020016>

### **4.3 Eesti surma põhjuste register**

Surma põhjuste register kogub andmeid kõigi Eestis registreeritud surmade kohta ning lisaks väljaspool Eestit surnud Eesti elanike kohta [17]. Registris on surnu isikuandmed, surma põhjused ja surnu sotsiaal-demograafilised andmed [17].

### **4.4 Andmete formaat**

Kogutud andmed teisendati OMOP<sup>6</sup> ühise andmemudeli formaati (OMOP CDM), mis võimaldab süstemaatiliselt analüüsida erinevaid vaatlusandmebaase. Selle lähenemisviisi põhimõtte seisneb nendes andmebaasides sisalduvate andmete muutmises ühisesse vormingusse (andmemudel) ja ühisesse esitusviisi (terminoloogiad, kodeeringud, sõnastikud). Tegu on ühtse andmeformaadiga terviseandmetele, millele on rakendatud palju erinevaid analüüsivahendeid nagu näiteks siin töös kasutatav SelfControlledCaseSeries pakett. OMOP CDM formaati haldab OHDSI (Observational Health Data Sciences and Informatics). OHDSI programm on mitut sidusrühma hõlmav interdistsiplinaarne koostöö, et tuua välja terviseandmete väärtus laiaulatusliku analüüsi kaudu. Kõik OHDSI lahendused on avatud lähtekoodiga.

---

<sup>6</sup> järgitavate terviseandmete partnerlus (ingl Observational Medical Outcomes Partnership)

## 5. Analüüsimeetodid

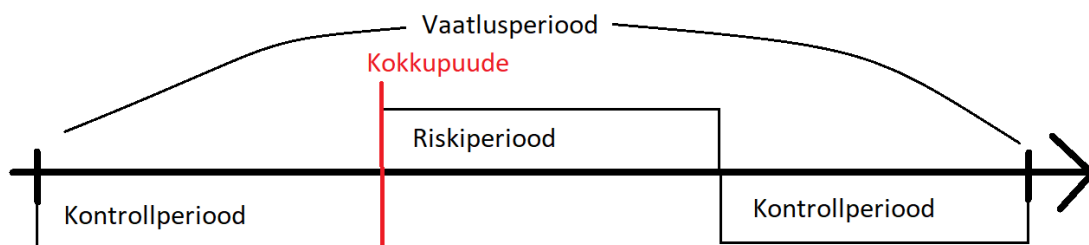
Käesoleva uuringu meetodikaks on retrospektiivne enese vastu kontrollitud uuring (ingl *Self controlled case series*). Antud meetod osutus valituks, kuna erinevalt kohortuuringust ei pea sobitama testrühma ja kontrollrühma juhte omavahel. Enese vastu kontrollitud uuringu läbi võrreldakse iga COVID-19 läbipõdenud patsienti ajaga enne COVID-19 ja seega saadakse hea võrdlus kuidas ravimite tarvitamine on muutunud.

### 5.1 Enese vastu kontrollitud uuring

Järgmine peatükk tugineb meditsiiniportaali *British Medical Journal*-i artiklile enese vastu kontrollitud uuringust [18].

Enese vastu kontrollitud uuring (SCCS) on alternatiivne uuringudisain, kus individuaalsed juhud käituvad iseenda kontrollina ehk võrdlused tehakse indiviidide alusel. Seega sobib SCCS uuring kõige paremini olukordades, kus sobivat kontrollrühma on keeruline leida. Väga tihti kasutatakse SCCS uuringudisaini vaktsiinide ohutuse hindamiseks, kus väga suure populatsiooni tõttu on sarnase kontrollrühma leidmine keeruline. SCCS puhul on tegu juhupõhise meetodiga, mille eelised on, et eraldi kontrollirühm ei ole vajalik ning iga fikseeritud segava faktoriga on automaatselt arvestatud.

SCCS meetodi eesmärk on hinnata suhtelist esinemissagedust konkreetses kokkupuutest tingitud riskiperioodi ning kogu muu perioodi vahel. SCCS meetod sobib kõige paremini uuringutel, kus on riskiperiood selgelt määratletud. Kõige keerulisem osa SCCS uuringu puhul ongi riskiperioodi defineerimine. Alloleval joonisel [Joonis 1] on toodud SCCS uuringu perioodide üks sagedasemaid jaotuseid. Kokkupuude võib olla näiteks vaktsineerimine või haiguse diagnoos.



Joonis 1. SCCS uuringu tavapärase perioodide jaotus.

SCCS uuringu puhul tehakse hinnangud üksikisikute sees, mitte ei võrrelda üle kohortide või populatsioonide. Seega kõik tegurid, mis jäävad riskiperioodi ja kontrollperioodi jooksul

konstantseteks taanduvad lõplikust hinnangust välja. See hõlmab spetsiifilisi erinevusi inimeste vahel kui ka soolisi ja etnilisi erinevusi.

## 5.2 Ravimite analüüs

Ravimite kasutamise hindamiseks loodi indiviidide kohordid vastavalt erinevate retseptiravimite väljakirjutamistele. Ravimid jagati gruppidesse vastavalt nende ATC koodidele. Ühes ATC koodi rühma kohordis on kõik inividid, kellele on välja kirjutatud vaadeldaval perioodil (2017-2022) antud ATC rühma kuuluvat ravimit.

### 5.2.1 ATC koodid

See peatükk toetub Maailma Terviseorganisatsiooni poolt tehtud ATC koode tutvustavale artiklile [19].

Anatoomilis-terapeutilis-keemiline klassifikatsioon on ravimite klassifikatsioonisüsteem, kus klassidesse jagamisel lähtutakse ravimi peamisest toimeainest. Antud toimeaine, ja samuti ravimi terapeutiliste, farmakoloogiliste ja keemiliste omaduste alusel jagatakse ravimid elundkondade vahel ära. Antud süsteemi haldab ning uuendab Maailma Terviseorganisatsioon.

ATC klassifikatsioonisüsteemis kehtib range hierarhia, mis tähendab, et igal ravimil on ainult üks ülemkood (ingl *parent*) (v.a 14 kõige kõrgemal asuvat koodi, millel ei ole ülemkoodi). Samuti on ATC koodis semantilised markerid, mille põhjal saab välja lugeda, mis taseme koodiga on tegu ning mis ülemklasside alla see kuulub. Tänu oma hierarhilisele struktuurile jaotuvad ATC koodid tasemetesse, kus kõrgeimal tasemel on 14 ülemkoodi ja millest igal järgneval tasemel on alamkoodid.

Näiteks astmaravimites kasutatava sulbatamooli ATC kood on R03CC02. Tegu on ATC viienda taseme koodiga, mille ülemklasse saab lugeda järgnevalt:

- Tase 1: R – Hingamissüsteemi ravimid;
- Tase 2: R03 – Obstruktiivsete hingamisteede haiguste ravimid;
- Tase 3: R03C – Süsteemiliseks kasutamiseks mõeldud adrenergiaid;
- Tase 4: R03CC – Selektiivsed beeta-2-adrenoretseptori agonistid;
- Tase 5: R03CC02 – Sulbatamool.

### 5.2.2 ATC koodide kohortide tegemine

Siinses töös jagatakse ravimid kohortidesse ATC teise ja viienda taseme koodide järgi. Teine tase on mõeldud üldise ülevaate saamiseks ning viies ehk viimane tase on mõeldud konkreetsete ravimite võrdluseks. Teisel tasemel on koode 94 ja viiendal tasemel 5452.

ATC koodide järgi kohortide tegemisel kasutati OHDSI Capr paketti [20]. Tegu on programmeerimiskeel R paketiga, mis võimaldab automatiseerida kohortide loomist ja muutmist. Antud pakett võimaldas luua kõigi ravimiklasside jaoks kohordid automaatselt.

### 5.3 Tervishoiukontaktide analüüs

Lisaks retseptiravimitele vaadeldakse uuringus tervishoiukontakte. Tervishoiukontaktid jagunevad kaheks: statsionaarne kontakt (ingl *inpatient visit*) ja ambulatoorne kontakt (ingl *outpatient visit*).

**Statsionaarseks kontaktiks** loetakse juhtu, kui patsient peab veetma haiglas ühe või rohkem öid, et saada meditsiinilist abi.

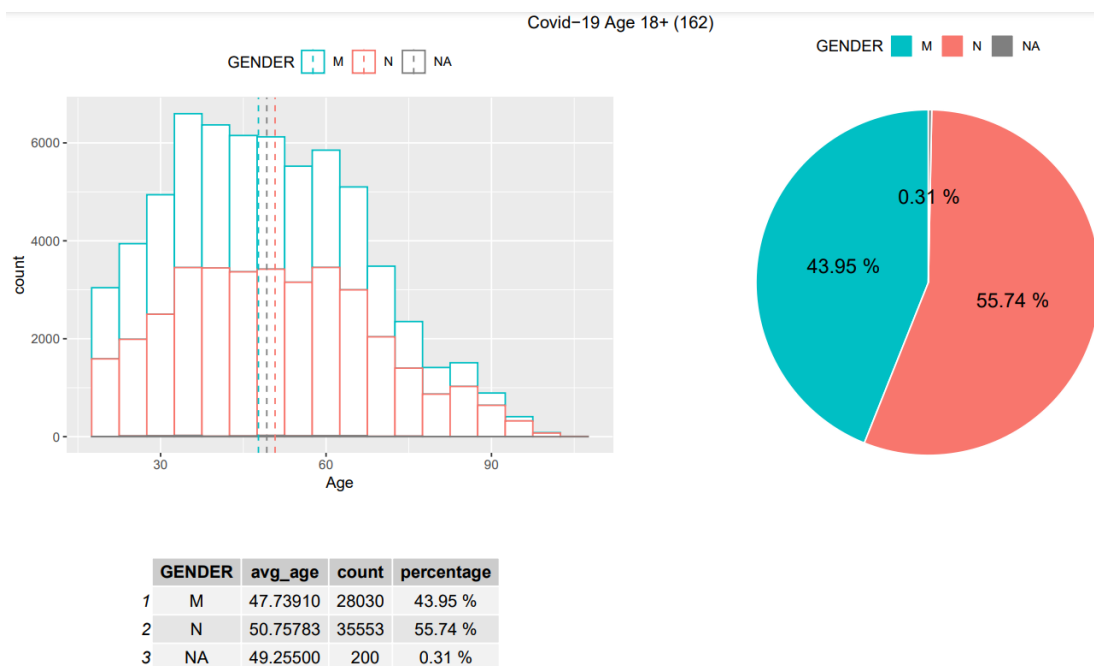
**Ambulatoorseks kontaktiks** loetakse kõiki teisi arstivisiite, kus patsient ei pea jääma ööks haiglasse. Kõik perearsti visiidid ja eriarsti visiidid kuuluvad siia alla.

### 5.4 Kokkupuute kohordid

Peatükk 3.4-s kirjeldati, et COVID-19 tervisemõjud on väga heterogeensed. See tähendab, et erinevaid kehasüsteeme, mida COVID-19 mõjutab, on väga palju. Ka esimestes töö käigus tehtud ravimite tarvitamist uurivates analüüsides oli näha olulisi ravimite tarvitamise muutusi peaaegu igas kehasüsteemis. See tõstas esile probleemi, et inimesed tõenäoliselt tarvivadki peale haigust rohkem ravimeid kui kontrollperioodiks võetud valdavalt terve oleku perioodil (perioodidest täpsemalt peatükis 5.5). Probleemi lahendamiseks leiti, et COVID-19-st tingitud ravimite tarvitamise mõju muutust tuleks võrrelda mõnest teisest haigusest tingitud ravimite tarvitamise mõju muutusega. Kuna COVID-19 on peamiselt hingamisteede haigus, siis otsustati ravimite tarvitamist võrrelda muude hingamisteede haigustega (n-ö tavaline külmetushaigus). COVID-19 rühma ja muude hingamisteede haiguste rühma omavahel võrreldes leiti, mis ravimeid tarvitatakse n-ö tavalisest külmetushaigusest rohkem ning milliseid vähem.

Eelnevat arvesse võttes moodustati kaks uuringupopulatsiooni, mis olid järgmised:

1. **COVID-19 kohort** – kõik üle 18 aastased positiivse SARS-CoV-2 proovi andnud isikud<sup>7</sup> 30.04.2021 seisuga. Kohordi suurus 63 783 inimest. Kohordi vanuselised ja soolised jaotused on leitavad joonisel 2.

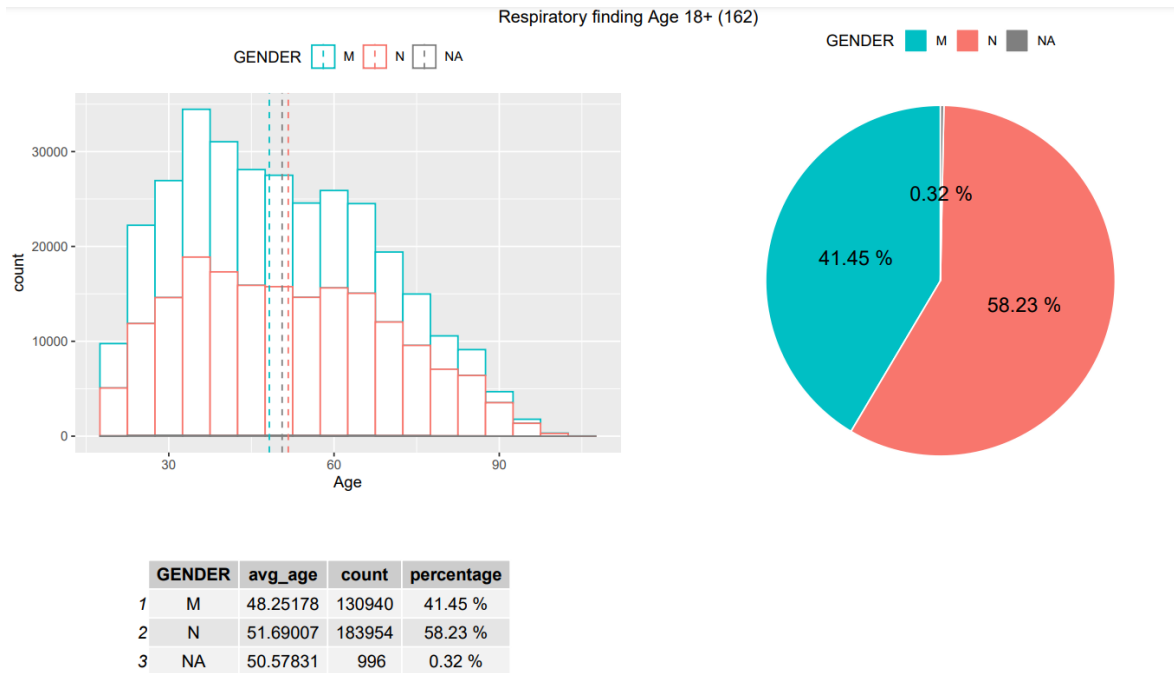


Joonis 2. Covid-19 kohordi vanuseline ja sooline jaotus. Tabelis on sugude keskmised vanused, koguarv ning protsendiline suhe.

2. **Hingamisteede haiguste kohort** – kõik üle 18 aastased muude hingamisteede probleemidega isikud<sup>8</sup>, kes ei ole andnud positiivset SARS-CoV-2 proovi. Kohordi suurus 157 945 inimest. Kohordi vanuselised ja soolised jaotused on leitavad jooniselt 3.

<sup>7</sup> SNOMED CT kontsepti kood 840539006 ja kõik alamkoodid

<sup>8</sup> SNOMED CT kontsepti kood 106048009 ja kõik alamkoodid.

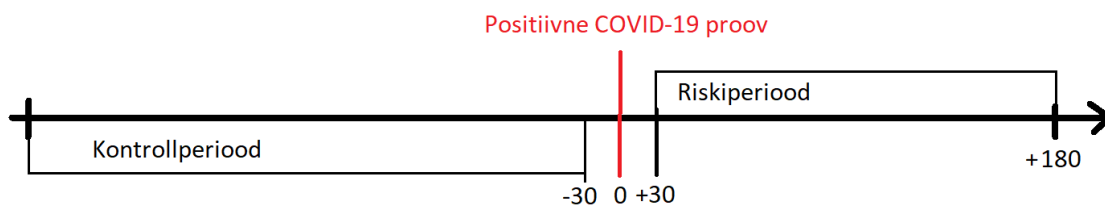


Joonis 3. Muude hingamisteede haiguste kohordi vanuseline ja sooline jaotus. Tabelis on sugude keskmised vanused, koguarv ning protsendiline suhe.

Mõlema kohordi vanuselised ja soolised jaotused on sarnased ja seega vanusest ja soost tingitud kallutused uuringus on minimaalsed.

### 5.5 Vaadeldavad ajaperioodid

COVID-19 kohordi riskiperiood on 30 päeva kuni 180 päeva peale esimese positiivse SARS-CoV-2 proovi andmist. Kontrollperiood algab 180 päeva peale isiku jälgimisaja algust andmebaasis (enamikel juhtudel satub 2017-2018 ajaperioodi) ja lõppeb 30 päeva enne positiivset SARS-CoV-2 proovi. Visuaalne ülevaade perioodidest on joonisel 4.



Joonis 4. Vaadeldavad ajaperioodid töös. Ühikud joonisel on päevades.

Hingamisteede haiguste kohordil on riskiperiood 30 päeva kuni 180 päeva peale „suvalist“ hingamisteede haiguste diagnoosi. Suvaline hingamisteede haiguste diagnoos on esimene

selline diagnoos, mis esineb vähemalt kaks aastat pärast isiku jälgimisperioodi algust andmebaasis. Kontrollperiood algab sarnaselt COVID-19 kohordile 30 päeva kuni 180 peale hingamisteede haiguste diagnoosi.

### **Riskiperioodi piirangud**

Riskiperioodi (30-180 päeva peale diagnoosi) üheks piiranguks võib olla, et ravimite väljakirjutamine ajas on väga mittejhuslik, sõltudes otseselt sellest millisest ajapunktist sõltuvalt vaatlusi tehakse. Näiteks kirjutatakse ravimeid tihti välja pika aja peale, millest pikemad retseptid kestavad kuni 180 päeva. Seega töös kasutatud uurimisperiood 30-180 päeva võib osadel juhtudel jääda täpselt kahe suurema hulga ravimite väljakirjutamise vahele. Kuna uuringus kasutatakse kontrollrühma sama riskiperioodiga, siis jäävad need mõjud suhteliselt sarnaseks ja erinevus võiks tuleneda peamiselt haiguse erinevast iseloomust.

## **5.6 Enese vastu kontrollitud uuringu implementeerimine keeles R**

Enese vastu kontrollitud uuringu implementeerimiseks programmeerimiskeeles R kasutati SelfControlledCaseSeries paketti [21]. SelfControlledCaseSeries on pakett, mis aitab läbi viia enese vastu kontrollitud uuringuid OMOP CDM tüüpi vaatlusandmete andmebaasis. Antud pakett lihtsustab vajalike andmete pärimist andmebaasist ning uuringu ülesehitust. SelfControlledCaseSeries pakett kasutab suhtelise esinemissageduse hindamiseks Poissoni regressiooni. Paketi tööpõhimõte on järgnev:

1. Defineeritakse ära kokkupuute kohort (ingl *exposure*) ja otsitava tulemi kohort (ingl *outcome*);
  - a. Töös on kokkupuute kohort positiivne COVID-19 proov või hingamisteede haiguse diagnoos. Kokkupuute kohortidest täpsemalt peatükis 5.5;
  - b. Töös on tulemi kohort ATC ravimiklass (täpsemalt ptk 5.3) või tervishoiukontakt (täpsemalt ptk 5.4);
2. Genereeritakse uuringupopulatsioon, kus on kõik inimesed kellel on olnud eelnevalt defineeritud kokkupuute (ingl *exposure*);
3. Defineeritakse ära riskiperiood ja kontrollperiood ning jagatakse nende põhjal andmed intervallidesse;
4. Sobitatakse eelnevas punktis saadud andmed Poissoni regressiooni mudelisse ning saadakse hinnanguline esinemissageduse väärtus perioodi kohta;
  - a. Esinemissagedust Poissoni regressiooni mudeldatakse järgnevalt:

$$\log(E(Y|x)) = \log(\text{perioodi pikkus}) + \beta_0 + \beta_1 x \quad (1),$$

kus

$x$  – indikaatorvektor, mis ütleb, kas tegu oli riski- või kontrollperioodiga;

$Y$  – sündmuste (tulemite) arv perioodis;

$\log(\textit{perioodi pikkus})$  – logaritmi perioodi pikkusest päevades;

$\beta_0$  – vabaliige ;

$\beta_1$  – efekti suurus.

Mudelit andmetele sobitades hinnatakse efekti suurust  $\beta_1$ , mis näitab sündmuste sageduse erinevust riski- ja kontrollperioodil. Kuna valem (1) on logaritmitud, siis vaadeldakse tulemuse interpreteerimisel efekti suurust eksponentsena, millisel juhul võib seda interpreteerida kui suhet. Ehk efekti puudumisel ( $\beta_1=0$ ) on hinnang 1 ning sellest suuremad hinnangud näitavad positiivset efekti ja väiksemad negatiivset. Kuna saadud suhtelised esinemissagedused on statistilised hinnangud, siis arvutatakse neile ka 95% usaldusvahemikud, kuhu 95% tõenäosusega tegelik väärtus jääb.

Uuringu implementatsioon ning muud töös kasutatud koodid on leitavad lisa 1 viidatud andmehoidlas.

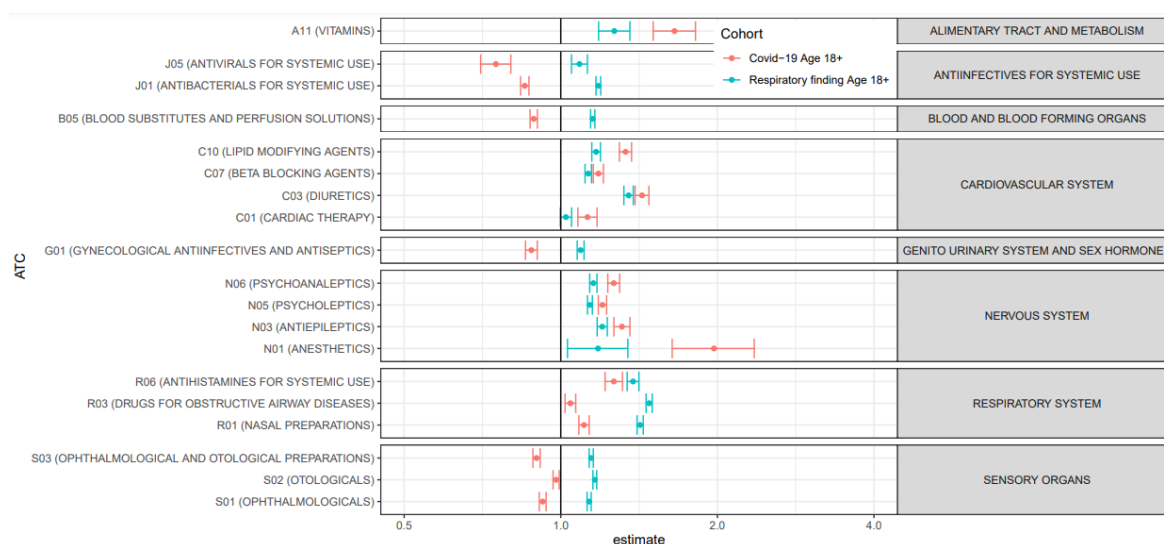
## 6. Tulemused

Uuring teostati eelnevalt mainitud SelfControlledCaseSeries R-i paketiga. Tulemused visualiseeriti andmete visualiseerimiseks mõeldud R-i paketiga ggplot2<sup>9</sup>.

### 6.1 Ravimid

#### 6.1.1 ATC tase 2 tulemused

ATC teise taseme ravimite uuring on mõeldud eelkõige üldisete muutuste nägemiseks üle suurte ravimiklasside. Suurimate erinevustega tulemused on kuvatud joonisel 5. Terve joonis kõigi koodidega on leitav lisas 2. Ravimitarvitamise suhtelise esinemissageduse muutus on esitatud logaritmilisel skaalal. Lisaks on ravimiklassid grupeeritud ATC tase 1 järgi suurematesse gruppidesse<sup>10</sup>, et näha elundkondadeüleseid muutuseid. Iga ATC teise taseme koodi järgi on lisatud ka antud koodi kirjeldus. Kõik terminid joonisel on inglise keeles.



Joonis 5. ATC teise taseme joonis.

COVID-19 kohordi populatsioonil on suurem ravimitarvitus võrreldes tavaliste hingamisteede haigustega vitamiinide (A11), südamehaiguste ravimite (C01, C03, C07, C10) ja närvisüsteemi ravimite (N01, N03, N05, N06) seas. Ainsad ravimiklassid, kus COVID-19 kohordil oli hingamisteede haiguste kohordist väiksem tarvitus olid meeleeelundite ravimid (S01-3), hingamisteede ravimid (R01, R03, R06), erinevad antibiootikume sisaldavad ravimiklassid (J01, J05, G01) ning samuti väiksem B05 vereravimi kasutus.

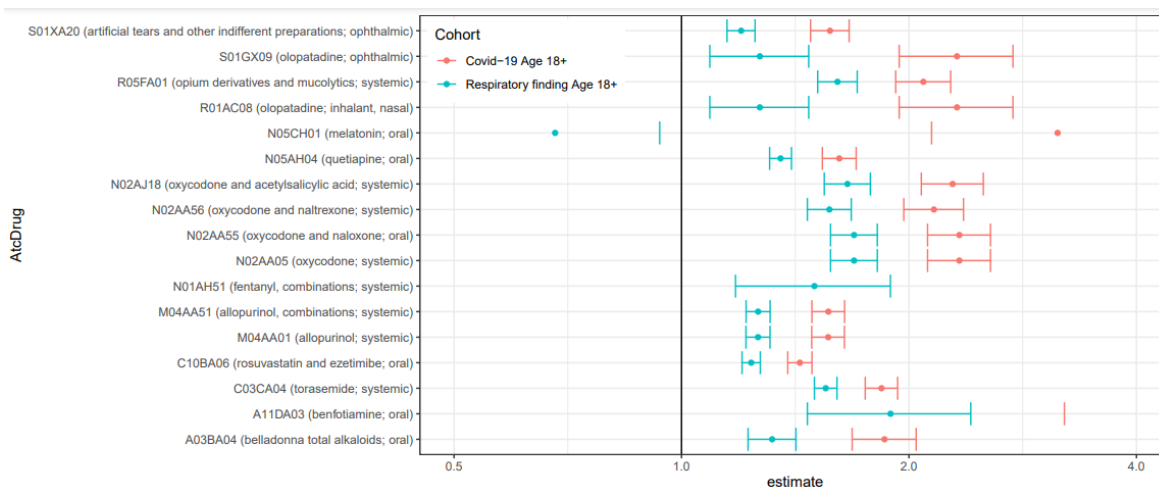
<sup>9</sup> <https://ggplot2.tidyverse.org/>

<sup>10</sup> lisatud on ainult antud ATC tase 1 koodi kirjeldus, mitte kood ise.

### 6.1.2 ATC tase 5 tulemused

ATC viienda taseme ravimite uuring on mõeldud eelkõige muutuste nägemiseks konkreetsete ravimite hulgas. COVID-19 ja muude hingamisteede haiguste kohortide suhtelise esinemissageduste võrdlemiseks kasutati statistilise erinevuse hinnangu meetodit [23]. Alljärgnevatel joonistel on kuvatud kõik ravimid, kus erinevuse hinnangu meetodiga saadud P-väärtus oli 0 (mida lähemal P-väärtus 0-le on, seda suurem on erinevus kahe kohordi vahel). Ravimitarvitamise suhtelise esinemissageduse muutus on esitatud logaritmilisel skaalal. Iga ATC viienda taseme koodi järgi on lisatud ka antud koodi kirjeldus. Kõik terminid joonisel on inglise keeles.

Joonisel 6 on ravimid, mille tarvitamine COVID-19 kohordil oli suurem.



Joonis 6. ATC tase 5, COVID-19 suurem kui hingamisteede haigused.

Jooniselt 6 on näha, et paljud suurema erinevusega ravimid kuuluvad samadesse ATC tase 2 klassidesse, millel oli samuti suur erinevus (R01, N05, N01, C10 vt ptk 6.1.1).

COVID-19 puhul tulevad selgelt esile N02 klassi närvisüsteemi ravimid (N02AJ18, N02AA56, N02AA55, N02AA05), mõned A klassi ravimid (A11DA03, A03BA04) ja ka C10 ning C02 klasside südamehaiguste ravimid (C10BA06, C03CA04). Samuti paistavad silma mõned anomaalsed ravimid, mis ATC tase 2 uuringust nii selgelt välja ei tulnud. Näiteks olid ATC tase 2 uuringus meeleeelundkonna ja hingamissüsteemi ravimitel pigem COVID-19 kohordil madalamad tulemused kui muude hingamisteede haiguste kohordil. Üksikravimi tasandil on aga meeleeelundkonna ja hingamissüsteemi ravimite hulka kuuluvatel S01XA20, S01GX09 ja R05FA01 ravimitel kõige suurem erinevus COVID-19 kohordi ka suks.

Joonis, kus on ravimid, mille tarvitamine muude hingamisteede haiguste kohordil oli suurem kui COVID-19 kohordil on leitav lisas 3.

Sarnaselt COVID-19 kohordi suurima erinevusega ravimitele on ka siin näha, et paljud suurima erinevusega ravimid kuuluvad samadesse ATC tase 2 klassidesse, millel oli samuti suur erinevus muude hingamisteede haiguste kasuks (S01-3, R01, R03, J01, G01 vt ptk 6.1.1).

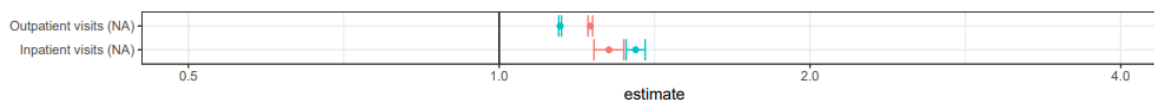
Hingamisteede haiguste puhul tarvitatakse COVID-19-st palju rohkem antibiootikume sisaldavaid ravimeid (S03CA01-06, S02CA01-07) ning R03 ja R01 klassi hingamisteede ravimeid (R03CC02, R03BB07, R03BA09, R03BA07, ...). Sarnaselt joonisele 6 tuleb ka siit välja mitmeid anomaalseid ravimeid, mis ATC tase 2 uuringust silma ei paistnud. Nendeks on M01, J07, D07, D01 ja A02 ATC tase 2 klassidesse kuuluvad ravimid, mida lisas 3 olevalt jooniselt leiab väga mitmeid.

Samuti on lisas 3 olevalt jooniselt näha, et väga paljud ravimid kuuluvad samade ülemkoodide alla ehk tegu on tõenäoliselt väga sarnaste ravimitega. See võib olla põhjus, miks COVID-19 kohordi mõttes negatiivse mõjuga ravimite hulk on sama P-väärtuse juures suurem kui positiivse mõjuga ravimite hulk. Samas kuna joonistel ei kuvata koguseid, siis ei saa väita, et suurem hulk erinevaid ravimeid tähendaks suuremat ravimite üldkogust.

Kõikide ATC tase 5 ravimitega joonis on leitav lisas 4.

## 6.2 Tervishoiukontaktid

Eelnev uuring teostati samade parameetritega ka statsionaarsete ning ambulatoorsete kontaktide puhul. Nii statsionaarsete kui ka ambulatoorsete kontaktide puhul loetakse ühe sündmusena ühte visiiti. Seega statsionaarsete kontaktide puhul on kogu visiit üks sündmus, isegi kui haiglas viibimise periood on pikem kui üks päev. Joonisel 7 on COVID-19 visiidid punasega ja hingamisteede haiguste visiidid sinisega. Joonisel on kuvatud suhtelised esinemisagedused koos 95% kontrollintervallidega.



Joonis 7. Tervishoiukontaktide võrdlus COVID-19 ja muude hingamisteede haiguste vahel.<sup>11</sup>

<sup>11</sup> *Outpatient visit* – ambulatoorne kontakt, *Inpatient visit* – statsionaarne kontakt

Selgelt tuleb välja, et COVID-19 läbipõdenutel on rohkem ambulatoorseid kontakte (COVID-19: 1.226 (1.219-1.232), hingamisteede haigused: 1.146 (1.142-1.149)), aga samas statsionaarsete kontaktide puhul suurt erinevust välja ei tulnud (COVID-19: 1.277 (1.235-1.320), hingamisteede haigused: 1.356 (1.327-1.385)).

## 7. Arutelu

Töö tulemustena leiti, et COVID-19 läbipõdenud tarvitavad rohkem südamehaiguste ja närvisüsteemi haiguste ravimeid. Lisaks leiti, et COVID-19 läbipõdenutel on rohkem ambulatoorseid kontakte.

Saadud tulemused on sarnased pikaajalise COVID-19 sümptomite uuringutega [11] [12], kus leiti, et COVID-19 läbipõdenutel on suurem risk haigestuda südame-veresoonkonna haigustesse, hingamisteede haigustesse ja vaimsetesse haigustesse. Lisaks leiti Anna Tisleri töös [11], et üle 40% tõsise COVID-19 läbipõdenutest areneb välja mingi pikaajaline tervisemure, mis võib seletada siinses uuringus leitud COVID-19 rühma suuremat ambulatoorsete kontaktide arvu. Siinses töös ei tulnud selgelt esile COVID-19 erinevate hingamisteede ravimite suurem kasutus, mis võib olla tingitud muude hingamisteede haigustega inimeste kontrollrühmana võtmisest, kus on ka antud ravimite tarvitamine suur.

COVID-19 rühm tarvitas võrreldes muude hingamisteede haigustega inimestest vähem erinevaid antibiootikume sisaldavaid ravimeid ning osasid hingamisteede haiguste ravimeid. Need erinevused võivad olla samuti tingitud valitud kontrollrühma iseärasustest. Hingamisteede haiguste ravis on üsna tavaline kirjutada välja antibiootikume või muid hingamisteede ravimeid enne, kui on teada täpne haiguse tekitaja. COVID-19 puhul, aga teatakse mis haigusega on tegu ning taolisi ennetavaid meetmeid kasutusele ei võeta.

### Uuringu piirangud

Kuna töös vaadatakse ainult retseptiravimite väljakirjutamisi, siis ei teata kui palju neist retseptidest ka päriselt välja osteti ning kui suur tegelik tarvitamine oli. Lisaks ei ole kasutatavas andmestikus andmeid käsimüügiravimite kohta (ei vaja arsti retsepti), mida tõenäoliselt ka tarvitati haiguse akuutse faasi ajal või haiguse pikaajaliste sümptomite raviks. Samuti on uuringupopulatsioonis väga palju COVID-19 esimesse lainesse kuuluvaid inimesi. Esimese laine ajal kõiki haigestunuid ei testitud ning seega võisid mitmed inimesed COVID-19 haiguse läbi põdeda ilma ametliku märkmeta haigusloos. Kuna nendel inimestel puudus COVID-19 diagnoos, aga samas mingi üldine hingamisteede haiguse diagnoos võis kirjas olla, siis valiti nad automaatselt siin uuringus kontrollrühmana võetud muude hingamisteede haiguste kohorti. Sellised juhud tekitavad uuringusse soovimatut kallutatust. Samas kuna esimese laine ajal haigestumine väga laialdane ei olnud, siis eeldatavalt on tekkiv kallutatatus minimaalne.

## 8. Kokkuvõte

Töö eesmärk oli uurida COVID-19 pikaajalist mõju tervisele, keskendudes ravimite tarvitamisele ning tervishoiu kontaktidele. Kasutades administratiivseid terviseandmeid saavutati eesmärk töös väljatoodud uurimisküsimuste ulatuses. Töös leiti ravimitarvitamise muutus üle suuremate ravimiklasside ning ka milliste konkreetsete ravimite tarvitamine on muutnud kõige enam. Lisaks uuriti töös tervishoiukontaktide arvu muutust nii tavaliste arstivisiitide (ambulatoorne kontakt) kui ka haiglavisiitide (statsionaarne kontakt) üleselt. Töös tutvustati COVID-19 pandeemia kulgu ning COVID-19 pikaajalisi tervisemõjusid. Lisaks toodi välja töös kasutatud andmete päritolu ning tehti ülevaade ravimite klassifitseerimissüsteemist ATC.

Töös kasutati eksperimentaalset uuringudisaini enese vastu kontrollitud uuring (ingl *self controlled case series study*), mille tööpõhimõttest tehti ka põhjalik ülevaade. Uuringut implementeerides aga selgus, et antud meetodika üksi ei suuda arvesse võtta ravimite väljakirjutamise ebaühtlasest iseloomust tulenevat kallutatust. Seetõttu, võrreldi COVID-19 rühma tulemusi kohordiga inimestest, kes olid läbi põdenud muude hingamisteede haigused, kuid mitte COVID-19.

Töö tulemustena leiti, et COVID-19 rühm tarbib rohkem südame-veresoonkonna haiguste ravimeid, närvisüsteemi haiguste ravimeid ning vitamiine. Muude hingamisteede haigustega inimesed tarbisid rohkem erinevaid antibiootikume sisaldavaid ravimeid, teatud hingamisteede haiguste ravimeid ning meeleeelundite haiguste ravimeid. Lisaks leiti, et COVID-19 läbipõdenud inimestel on hingamisteede haigustega inimestest rohkem ambulatoorseid kontakte. Statsionaarsetes kontaktides olulist erinevust kahe kohordi vahel välja ei tulnud.

Kuna COVID-19 pikaajalised tervisemõjud on püsivad, siis töö edasiarenduseks on võimalik aja möödudes uurida ravimite tarvitamise muutust pikema ajaperioodi jooksul kui siinses töös. Samuti on võimalik lisada võrdlusgrupe, lisada uuritavaid sündmuse tüüpe (kaasates näiteks erinevad teenused) või täpsustada tervishoiu kontakti tüüpi.

## 9. Viidatud kirjandus

- [1] Wikipedia, „Covid-19 pandemic,“ 13 Aprill 2022.  
[https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19\\_pandemic](https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_pandemic). [Kasutatud 22 Aprill 2022].
- [2] J.-J. Oidermaa, „KKK: mida peaks teadma koroonaviirustest?,“ 31 Jaanuar 2020.  
<https://novaator.err.ee/1030423/kkk-mida-peaks-teadma-koroonaviirustest>. [Kasutatud 29 Aprill 2022].
- [3] Terviseamet, „KOROONAVIIRUSE HAIGUS COVID-19,“ Terviseamet,  
<https://www.terviseamet.ee/et/mis-covid-19>. [Kasutatud 22. Aprill 2022].
- [4] Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2020), „The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2,“ 2020. *Nature Microbiology*,  
<https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>. [Kasutatud 29 Aprill 2022].
- [5] World Health Organization, „Report of the WHO-China Joint Mission,“ 16-24 veebruar 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. [Kasutatud 29 aprill 2022].
- [6] World Health Organization, „Tracking SARS-CoV-2 variants,“  
<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. [Kasutatud 29 aprill 2022].
- [7] World Health Organization, „Officially reported COVID-19 vaccination data dashboard,“  
<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiMWNjNzZkNjctZTNiNy00YmMzLTkxZjQtNmJiZDM2MTYxNzEwIiwidCI6ImY2MTBjMGI3LWJkMjQtNGIzOS04MTBiLTNkYzI4MGFmYjU5MCIiImMiOj9>. [Kasutatud 22 aprill 2022].
- [8] Worldometer, „Covid-19 Coronavirus Pandemic,“  
<https://www.worldometers.info/coronavirus/>. [Kasutatud 22 Aprill 2022].
- [9] Estonia, Open Knowledge, „Koroonakaart,“ <https://koroonakaart.ee/et>. [Kasutatud 29 Aprill 2022].
- [10] Terviseamet, „Koroonaviiruse andmestik,“  
<https://www.terviseamet.ee/et/koroonaviirus/koroonaviiruse-andmestik>. [Kasutatud 22 Aprill 2022].
- [11] A. Tisler, „Post-acute sequelae of COVID-19 among hospitalized patients in Estonia: nationwide matched cohort study,“ UCL (University College London) - Institute for Global Health, 2022.
- [12] A. Uusküla, T. Jürgenson, H. Pisarev, R. Kolde, T. Meister, A. Tisler, K. Suija, R. Kalda, M. Piirsoo ja K. Fischer, „Long-Term Mortality Following COVID-19 Infection: A National Cohort Study From Estonia,“ 2022. *The Lancet*,  
<https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100394>. [Kasutatud 22 Aprill 2022].
- [13] T. Habicht, M. Reinap, K. Kasekamp, R. Sikkut, L. Aaben ja E. Van Ginneken, „Estonia Health system review,“ 2018.  
[https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/Tervishoid/hit\\_-\\_estonia\\_-\\_web\\_version\\_01.06.2018.pdf](https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/Tervishoid/hit_-_estonia_-_web_version_01.06.2018.pdf). [Kasutatud 16. detsember 2021].
- [14] World Health Organization, „Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases,“ 19. märts 2020.  
<https://www.who.int/publications/i/item/10665-331501>. [Kasutatud 16. detsember 2021].

- [15] T. Meister, H. Pisarev, R. Kolde, R. Kalda, K. Suija, L. Milani, L. Karo-Astover, M. Piirsoo ja A. Uusküla, „Clinical Characteristics and Risk Factors for COVID-19 Infection and Disease Severity: A Nationwide Observational Study in Estonia,“ 2021. *SSRN*, <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3955730>. [Kasutatud 16. detsember 2021].
- [16] Eesti Haigekassa, „Ravikindlustus,“ <https://www.haigekassa.ee/inimesele/ravikindlustus>. [Kasutatud 16. detsember 2021].
- [17] Tervise Arengu Instituut, <https://www.tai.ee/et/statistika-ja-registrid/surma-pohjuste-register>. [Kasutatud 16. detsember 2021].
- [18] I. Petersen, I. Douglas ja H. Whitaker, „Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs,“ *BMJ* 2016;354:i4515 <https://doi.org/10.1136/bmj.i4515>. [Kasutatud 28 märts 2022].
- [19] World Health Organization, „Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification,“ <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>. [Kasutatud 25 Aprill 2022].
- [20] OHDSI, „Capr,“ 10 veebruar 2022. <https://github.com/OHDSI/Capr>. [Kasutatud 28 märts 2022].
- [21] HADES, „SelfControlledCase Series,“ 10 jaanuar 2022. <https://github.com/OHDSI/SelfControlledCaseSeries>. [Kasutatud 28 märts 2022].
- [22] Genome Toolbox, „Test for a Difference in Two Odds Ratios,“ 18 juuni 2014. <http://genometoolbox.blogspot.com/2014/06/test-for-difference-in-two-odds-ratios.html>. [Kasutatud 5 mai 2022].
- [23] Wolfram MathWorld, „Bonferroni Correction,“ <https://mathworld.wolfram.com/BonferroniCorrection.html>. [Kasutatud 9 mai 2022].

## **Lisad**

### **I. Kasutatud koodi GitHub repositoorium**

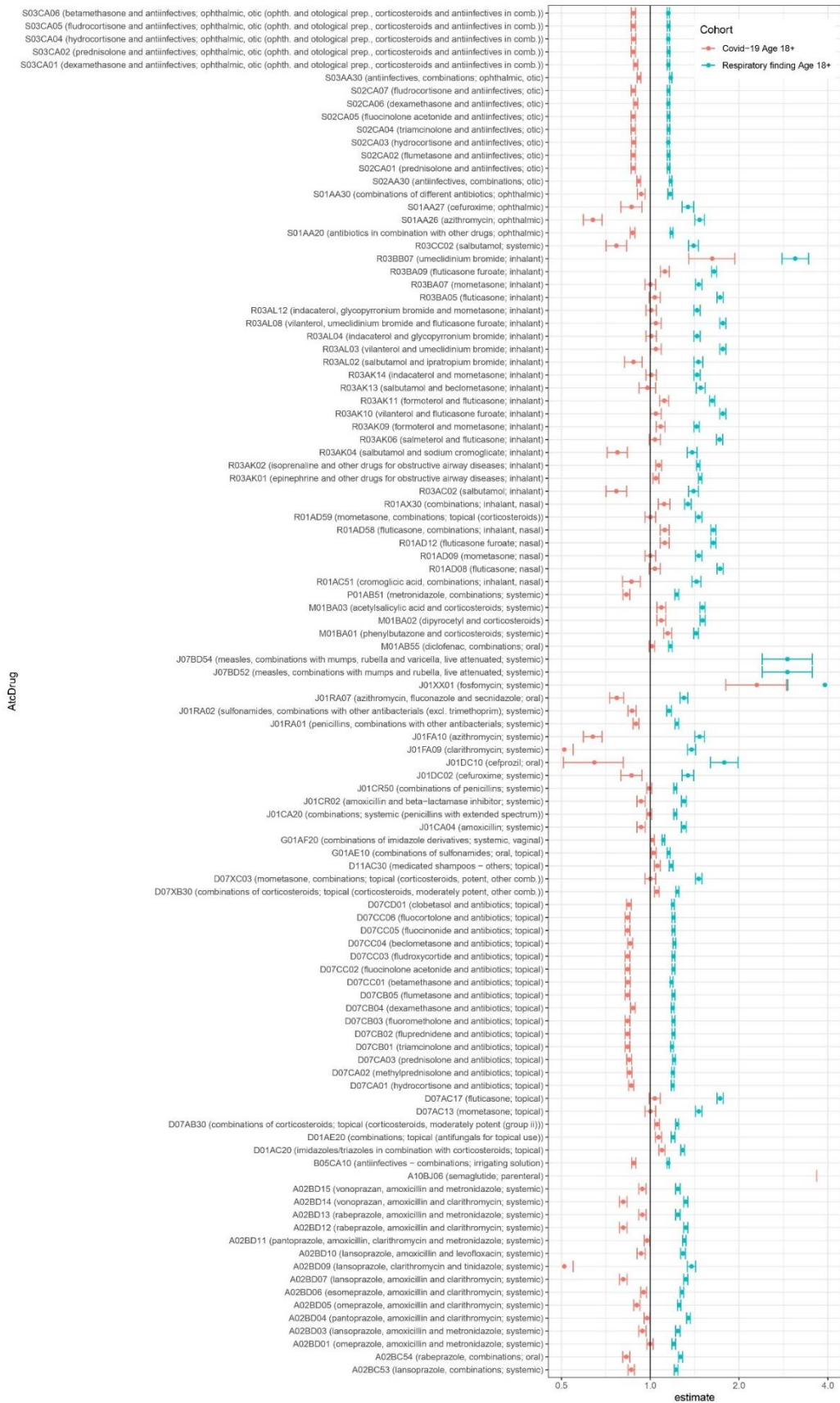
[https://github.com/KaarelVesilind/thesis\\_SCCS\\_covid19](https://github.com/KaarelVesilind/thesis_SCCS_covid19)

## II. ATC tase 2 täielik joonis



Joonis on leitav ka tööga kaasas olevast failist ATClevel2\_all.pdf.

### III. ATC tase 5 ravimid, mille tarvitamine muude hingamisteede haiguste kohordil oli suurem kui COVID-19 kohordil



#### **IV. ATC tase 5 täielik joonis**

Tulemused on järjestatud suurimast COVID-19 kohordi ja hingamisteede haiguste kohordi erinevusest väikseima erinevuse suunas. Suhtelise esinemissageduse erinevused on arvutatud statistilise erinevuse hinnangu meetodiga [22]. Joonisel on kuvatud kõik ravimid, mille P-väärtus oli väiksem kui 0.05 / (ravimite arv uuringus). Tegu on Bonferroni korrigeerimisega, mis aitab vältida valepositiivseid tulemusi, võttes arvesse teostatavate võrdluste arvu [23]. Ravimid on grupeeritud vastavalt kas muutus oli COVID-19 kohordi kasuks või hingamisteede haiguste kohordi kasuks. Joonis on leitav tööga kaasas olevast failist ATClevel5\_all.pdf.

## V. Litsents

### **Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks**

Mina, **Kaarel Vesilind**

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose  
**Pikaajalise COVID-19 mõju hindamine ravimite kasutusele,**  
mille juhendaja on PhD Raivo Kolde,  
reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi  
DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks  
Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative  
Commonsi litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodut-  
seerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost  
ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega  
isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

*Kaarel Vesilind*

**10.05.2022**