

TARTU ÜLIKOOL
Arvutiteaduse instituut
Infotehnoloogia mitteinformaatikutele õppekava

Kairi Käiro

Ravimi kõrvaltoimete tuvastamine digiretsepti andmete põhjal

Magistritöö (15 EAP)

Juhendajad: Marek Oja, PhD

Sirli Tamm, MSc

Tartu 2024

Ravimi kõrvaltoimete tuvastamine digiretsepti andmete põhjal

Lühikokkuvõte:

Käesolevas töös uuriti, kas digiretsepti andmete põhjal on võimalik tuvastada potentsiaalseid ravimite kõrvaltoimeid. Kasutatud andmestik sisaldas 10% juhuslikult valitud Eesti elanikkonnast, täpsemalt 139 987 patsiendi andmeid, kes on aastatel 2012–2019 välja ostnud 7 207 212 retsepti. Võimalike kõrvaltoimet põhjustavate ja neid potentsiaalselt leevendavate toimeaine paaride moodustamisel lähtuti põhimõttest, et ravimite välja ostmise periood jääks 90 päeva sisse. Töö tulemustest selgus, et kõige sagedamini kirjutati välja vererõhu- ja südameravimid toimeainega metoprolol ja seda enamasti vanuserühmas 51+, mille puhul tuvastati andmestikus ka kõige rohkem erinevatesse gruppidesse kuuluvaid tõenäolisi kõrvaltoimeid (kesknärvisüsteem, kopsuhaigused, psühhiaatriline, seedetrakt ning immuunmoduleeritud reaktsioonid). Vanuserühmas 31+ võisid tekitada potentsiaalseid kõrvaltoimeid erinevad antidepressandid ja rahustid, mille kõrvaltoimeks võisid olla unehäireid või ravimi tarvitamise järsul lõpetamisel võõrutusnähud, mille leevendamiseks kirjutati välja unerohkusid. Töös kasutatud metoodika võimaldas tuvastada andmestikust palju paare, mille vahel esines tõenäoline seos, kuid sellest olenemata võis registreeritud juhtude hulka sattuda selliseid kombinatsioone, kus kõrvaltoimet siiski polnud, sest ravimid sattusid ajaaknasse juhuslikult või neid tarvitati kombinatsioonina. Üksnes ravimite pakendi infolehtede järgi võimalikke kõrvaltoimeid põhjustavaid ja neid leevendavaid toimeaine paare andmestikust korrektselt kõikidel juhtudel tuvastada ei saa. Töös kasutatud meetodi puhul on vajalik tulemused valideerida ning see eeldab meditsiinilise haridusega spetsialisti hinnangut. Meetodit tuleb edasipidi täiendada, võttes arvesse rohkem tegureid, näiteks kõrvaltoimete esinemissagedus, diagnoosikoodid ja kogutud teave epikriisi tekstidest.

Võtmesõnad: ravimite kõrvaltoimed, ravimi toimeained, retsepti andmed

CERCS: B110 Bioinformaatika, meditsiiniinformaatika, biomatemaatika, biomeetrika

Identification of drug side effects based on prescription data

Abstract:

This master thesis analyzed whether it is possible to identify potential drug side effects based on digital prescription data. The dataset used included 10% of the randomly selected Estonian residents, more precisely, the data of 139 987 patients who purchased 7 207 212 prescriptions between 2012 and 2019. When forming pairs of active ingredients that cause possible side effects and active ingredients that potentially alleviate them, a principle was used that the timeframe for purchasing the drugs should be within 90 days. The results showed that metoprolol, frequently prescribed for reducing blood pressure and heart rate mostly in the age group 51+, could potentially be associated with side effects belonging to different groups (central nervous system, lung diseases, psychiatric conditions, digestive tract issues, and immune-modulated effects). In the 31+ age group, a range of antidepressants and sedatives could cause potential side effects, including sleep disturbances or withdrawal symptoms upon suddenly stopping the medication, prompting the prescription of sleeping pills. The method used in this study made it possible to identify numerous pairs within the database, showing a probable connection. However, it is substantial that combinations devoid of any adverse drug reactions could also be found among the registered cases. Pairs of active ingredients that may have induced and alleviated possible side effects cannot be correctly identified in all cases solely based on package leaflets of pharmaceutical products. The results demonstrated the need to validate the results, which requires specialists with medical expertise. The method used in this study needs to be improved to consider more factors like the frequency of prescriptions, medical diagnosis codes and epicrisis to achieve more accurate results.

Keywords: drug side effects, drug ingredients, active ingredients, prescription data

CERCS: B110 Bioinformatics, medical informatics, biomathematics, biometrics

SISUKORD

1. Sissejuhatus	5
2. Mõisted ja lühendid	7
3. Kirjanduse ülevaade	9
3.1 Ravimi kõrvaltoime mõiste ja olulisus	9
3.2 Ravimi kõrvaltoime klassifikatsioon	10
3.3 Faktorid, mis mõjutavad kõrvaltoimete tekkimist	12
3.4 Kliinilised uuringud	13
3.5 Kõrvaltoimetest teatamine	13
3.6 Teadusuuringud kõrvaltoimete tuvastamise valdkonnas	15
4. Kasutatud andmed ja metoodika	17
4.1 Kasutatud andmeallikad	17
4.2 Andmete töötlus	18
5. Tulemused ja arutelu	20
5.1. Andmestiku üldkirjeldus	20
5.1.1. Kõige sagedamini välja kirjutatud ravimi toimeained	20
5.1.2. Võimalikke kõrvaltoimeid põhjustanud ravimi toimeained	21
5.1.3. Kõrvaltoimete leevendamiseks välja kirjutatud ravimi toimeained	24
5.2 Võimalikud kõrvaltoimet põhjustavad ja leevendavad toimeaine paarid	28
5.2.1 Toimeaine paaride esinemissagedus kõrvaltoime grupi lõikes	28
5.2.2 Võimalike kõrvaltoimeid põhjustavate ja leevendavate toimeaine paaride esinemissagedus vanuserühmade lõikes	32
5.3 Toimeaine paarid, kus võimalik kõrvaltoime esineb sagedasti	33
5.4 Töö tulemuste analüüs	35
6. Kokkuvõte	37
Viidatud kirjandus	39
Lisa 1. Pakendi infolehtedelt eraldatud kõrvaltoimed koos kõrvaltoime grupiga	47
Lisa 2. Pakendi infolehtedelt eraldatud kõrvaltoimed andmebaasis	53
Lisa 3. Võimalikke kõrvaltoimeid leevendavad ravimi toimeained	54
Lisa 4. Kõige sagedamini esinenud ravimi toimeainete paarid vanuse lõikes	61
Lisa 5. Andmestikus esinenud toimeainete paarid, mille vahel on reaalne seos võimalik	63
Lisa 6. Arsti poolt valideeritud ravimi toimeainete paarid	68
Litsents	69

1. Sissejuhatus

Kõik ravimid (nii retsepti- ja käsimüügiravimid kui ka homöopaatilised ning taimsed preparaadid), kaasa arvatud vaktsiinid, võivad põhjustada kõrvaltoimeid (Ravimiamet). Definitsiooni järgi on kõrvaltoime igasugune soovimatu, ebameeldiv või kahjulik reaktsioon ravimile, mis tekib haiguse diagnoosimise, ennetamise ja ravi käigus tavapäraste annuste juures (World Health Organization, 1972). Enamik kõrvaltoimeid on üldjuhul leebed ning kaovad ära ravimi tarvitamise lõpetamisel või annuse vähendamisel (Smith Marsh, 2018). Harvematel juhtudel võivad kõrvaltoimed põhjustada rasket tervisekahjustust või isegi surma (Srinivasan ja Ramya, 2011; Junqueira jt, 2013). Ravimite kasutamisest tingitud kõrvaltoimeid loetakse lisaks südamehaigustele, vähile ja insuldile kuue peamise surmapõhjustaja hulka maailmas (Bates, 1998; Bonn, 1998).

Ravimi kasutamisest tingitud kõrvaltoimeid mitte üksnes ei suurenda haigestumist ja suremust, vaid tõstavad tervishoiukulude koormust (Srinivasan ja Ramya, 2011). Hinnanguliselt 2,5-10,6% haiglaravi juhtudest on põhjustatud kõrvaltoimetest (Bouvy ja De Bruin, 2015) ning nende ravijuhu keskmine maksumus ulatub 943,40 eurost kuni 7192,36 euroni (Batel jt, 2016). Euroopas on hinnanguliselt 5% kõigist haiglaravile sattumisest põhjustatud kõrvaltoimetest ning põhjustavad igal aastal 197 000 surmajuhtumit (European Commission, 2008). Kõrvaltoimetest tingitud ravikulud on EL läinud maksma 79 miljoni eurot (Euroopa Ühenduste Komisjon, 2008).

Enamasti toimub ravimi kõrvaltoimete teatamine spontaanselt (kõrvaltoimetest teatamise süsteem), kuid andmed jõuavad kohale tihti hilinemisega ja probleeme põhjustab alaarundlus ning dubleeritud teave (Zhan jt, 2020). Tulemused võivad olla ka kallutatud sagedasti raporteeritud juhtude suunas ja harva esinenud kõrvaltoimeid kiputakse pigem eirama (Madigan jt, 2015). Sellest tulenevalt esineb nõudlus muude meetodite järele, mis võimaldaks kokku võtta erinevat tüüpi tervishoiuandmeid ravimiohutuse suurendamiseks. Varasemad uuringud on näidanud, et kombineerides erinevaid signaalmeetodeid ning andmeallikaid, on võimalik tuvastada rohkem kõrvaltoimeid ja parandada ravimiohutuse järelevalvet (Wahab, 2013). Üheks võimalikuks lahenduseks on kasutada retsepti andmeid, et saada lisateavet võimalike kõrvaltoimete kohta. Erinevalt kõrvaltoimete raporteerimise süsteemist ei ole retseptide andmetes kallutatust, kuna kõik välja kirjutatud retseptid registreeritakse olenemata sellest, kas patsiendil tekkis kõrvaltoime või mitte. Samuti on retsepti andmed kättesaadavad ning annavad ülevaate suure osa elanikkonna kohta (Crystal jt, 2007). Retsepti andmeid kasutades on võimalik tuvastada ka seni teadmata kõrvaltoimeid (Zhan jt, 2018).

Uurimustöid, kus tuvastatakse kõrvaltoimed, kasutades üksnes retseptiandmeid, on väga vähe. Aastal 1988 kasutusele võetud retseptijada sümmeetria analüüs (*prescription sequence symmetry analysis*, PSSA) on üks esimesi meetodeid (Petri jt, 1988), mida on hiljem täiendatud Hallas (1996). Antud meetod on lihtne ja efektiivne, kuid keskmise tundlikkusega, mis tähendab, et tuvastab ka valenegatiivsed juhtumid (Arnaud jt, 2017). Viimastes teadustöodes on suund pigem erinevate andmeteaduse ja masinõppe meetodite rakendamisele tuvastamiseks retseptiandmetest kõrvaltoimeid (Hu jt, 2017; Zhan jt, 2018).

Kuna ravimite kasutamisest tingitud kõrvaltoimed on ühiskonnas suureks probleemiks, kasvab pidev nõudlus uute meetodite järele, mis võimaldaksid parandada ravimiohutuse järelevalvet. Käesoleva töö eesmärgiks on uurida, kas retseptiandmete põhjal on võimalik tuvastada ravimi kasutamisest tekkinud võimalikke kõrvaltoimeid. Retseptide ajaline järjestus (ravim A → ravim B) võib anda signaali võimaliku ravimi A kasutamisest tingitud kõrvaltoime kohta, mille leevendamiseks kirjutati välja ravim B. Näiteks ravimite paari diklofenak (*diclofenac*) →

omeprasool (*omeprazole*) puhul võib esineda olukord, kus teatud mittesteroidsed põletikuvastased ja valu vaigistavad ravimid, milleks on diklofenak võivad põhjustada mao limaskesta põletikku ja omakorda kõrvetisi, mida on võimalik leevendada kõrvetiserohu omeprasooliga.

Eestis on varasemalt uuritud farmakogeneetika ja ravimi kõrvaltoimete vahelisi seoseid (Tasa jt, 2019), samuti kõrvaltoimete edastamist (Realo jt, 2018; Valinciute-Jankauskiene ja Kubiliene 2021), kuid antud töö on teadaolevalt esimene, kus uuritakse, kas retseptiandmete põhjal on võimalik tuvastada kõrvaltoimeid. Töös kasutatakse Eesti riiklike terviseandmekogude andmestikku, mis hõlmab juhuslikult valitud 10% Eesti elanikkonna patsientide andmeid aastast 2012–2019. Magistritöö järgnevad peatükid annavad ülevaate ravimi kõrvaltoimete olemusest, klassifikatsioonist, kõrvaltoimete teatamise protsessist (peatükk 3) ja kirjeldavad töö aluseks olevat terviseandmete andmebaasi ning uurimismetoodikat (peatükk 4). Töö viies peatükk hõlmab töö tulemusi ja analüüsi ning kuuendas osas esitatakse kogu töö kokkuvõte. Sellele järgnevad viidatud kirjandus ja lisad.

2. Mõisted ja lühendid

ADR, ravimi ebasoovitav reaktsioon (<i>Adverse Drug Reaction</i>)	Igasugune kahjulik ja tahtmatu reaktsioon ravimile, mis tekib haiguse diagnoosimise, ennetamise ja ravi käigus tavapäraste annuste juures (Schatz ja Weber, 2015)
ADE, ravimi kõrvalnäht (<i>Adverse Drug Event</i>)	Igasugune tahtmatu reaktsioon, mis võib ilmneda ravimi kasutamise ajal aga võib puududa tegelik seos ravimiga (Schatz ja Weber, 2015)
ATC (<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification</i>)	Anatoomilisterapeutiline keemiline kood on inimestel kasutatavate ravimi toimeainete põhine klassifikatsioonisüsteem ja statistiline identifikaator, mis klassifitseerib ravimi toimeained vastavalt organile või süsteemile, kus need toimivad vastavalt nende terapeutilisele, farmakoloogilisele ja keemilisele omaduste järgi. Kasutusel Euroopa riikides, USAs on kasutusel Rxnorm süsteem (World Health Organization)
Atoopia	Päriliku eelsoodumusega seisund, mille korral esineb suurenenud kalduvus haigestuda atoopilistesse haigustesse (näiteks atoopiline dermatiit, astma ja allergiline riniit)
Biosaadavus	Näitab, kui suur osa ravimist jõuab vereringesse
Ekstravaskulaarne	Sooneväline väikese valgusisaldusega koevedelik
Farmakogeneetika	Teadusharu, mis uurib, kuidas inimeste geneetiline varieeruvus mõjutab ravimi toimimist
Hematoentsefaalbarjäär	Kapillaaride endoteelirakkude süsteem, mis kaitseb aju vereringes sisalduvate kahjulike ainete eest, lastes samas ajusse selle toimimiseks vajalikud toitained
Kõrvaltoime (<i>Side-effect</i>)	Kõrvaltoime on tahtmatu, kuid eeldatav ja dokumenteeritud ravimi tarvitamisel tekkiv tagajärg. Kõrvaltoime on ennustatav, kuna nende kohta saadakse teave ravimi väljatöötamise ajal ning kliinilistest uuringutest (Tahmasbi, 2020)
OHDSI (<i>Observational Health Data Sciences and Informatics</i>)	Erinevaid sidusrühmi hõlmav koostöövõrgustik, mille eesmärk on vääridada terviseandmeid (Bathelt, 2021)
OMOP CDM (<i>Observational Medical Outcomes Partnership Common Data Model</i>)	Standardne andmemudel terviseandmete analüüsimiseks ning rahvusvaheliste uuringute tegemiseks (Bathelt, 2021)
Polüfarmakoteraapia	Ravi mitme erineva ravimipreparaadiga

PSSA (*Prescription
sequence symmetry
analysis*)

Retseptijada sümmeetria analüüs (Petri jt, 1998)

Riniit

Nohu

3. Kirjanduse ülevaade

3.1 Ravimi kõrvaltoime mõiste ja olulisus

Inglisekeelses kirjanduses eristatakse ravimi kõrvaltoimetest rääkimisel kolme eraldi mõistet: ravimi kõrvalmõju või kõrvaltoime (*Side-effect*), ravimi ebasoovitav reaktsioon (*Adverse Drug Reaction*; ADR) ja ravimi ebasoovitav näht (*Adverse Drug Event*; ADE). Eesti keeles on neid mõisteid keeruline eristada, mistõttu on ravimi kõrvaltoimetest rääkimisel oluline seda mõistet täpsustada.

Ravimi kõrvalnäht (*Adverse Drug Event*, ADE) on igasugune tahtmatu reaktsioon ravimile, mis tekib ravimi manustamise ajal ja sel ei pruugi olla üldse seost ravimiga World Health Organization, 1972; Schatz ja Weber, 2015). ADE võivad tuleneda ravivigadest või kõrvaltoimetest, kus raviviga polnud (Bates jt, 1995a). Patsiendid, kel esineb ADE vajavad sagedasti haiglaravi ning esinevad enamasti vanematel inimestel (Kalisch jt, 2012). Kõige sagedasemateks kõrvalnähtudeks on uimasus, unisus, nõrkus, hüpoaktiivsus ja madal vererõhk (Sakiris jt, 2020).

ADR-i defineeritakse kui kahjulikku ja soovimatut reaktsiooni, mis tekib ravimi kasutamise või manustamise tagajärjel (World Health Organization, 1972). See võib ilmned haiguse profülaktika, diagnoosimise ja ravi käigus määratud annuste juures, üleannustamise korral ning ravi lõpetamise järgselt (Edwards ja Aronson, 2000). Teise definitsiooni järgi on ADR „Ravimi poolt põhjustatud kahjulik või ebaseaduslik mõju terapeutilise annuse korral ning mis nõuab annuse vähendamist või ravimi kasutamise lõpetamist ja/või hoiatab ohtude eest tulevasi ravimi tarbijaid“ (Laurence, 1998). Antud määrangud ei käsitle ravimite sees esinevaid aineid, mis omakorda võivad tekitada kõrvaltoimeid. ADR puhul on tegemist harva esineva ja ettearvamatu keha reaktsiooniga ravimi manustamisel, mida mõjutavad patsiendile omased spetsiifilised tegurid nagu ravimi allergia ja talumatus (Leheny, 2017). Peamine erinevus ADR ja ADE vahel seisneb selles, et ADR ilmneb vaatamata sobiliku ravimi ja annuse väljakirjutamisele, samas ADE seostatakse ka sobimatu ravimi kasutamisega ja ei pruugi olla üldse ravimiga seotud (Schatz ja Weber, 2015). Kõrvaltoimete ilmumisel vähendatakse ravimi annust või lõpetatakse kasutamine. Üheks näiteks on varfariini ehk verevedeldaja kasutamine, mille tagajärjel tekkis patsiendil ootamatult tromb. Seda kõrvaltoimet ei osanud arst ega apteeker ette näha, sest verevedeldaja ülesanne on vältida trombi teket aga antud juhul võis trombi teke olla tingitud patsiendi ülekaalust või K-vitamiini vaegusest (Tahmasbi, 2020).

Kõrvaltoime (*Side-effect*) on ravimi tarvitamise tagajärjel tekkinud soovimatu mõju, mis ilmneb lisaks soovitud ravitoimele (Tahmasbi, 2020). Enamasti on need dokumenteeritud ja tervishoiutöötajatele teada ning võivad ulatuda kergest ebamugavustundest raskemate reaktsioonideni. Info kõrvaltoimete kohta saadakse kliiniliste uuringute ja ravimi väljatöötamise käigus, et hinnata, kas ravist oodatav kasu on suurem kui kõrvaltoimete risk. Sellekohaseks näiteks on juuste väljalangemine vähiravi korral. Erinevad uurimistööd kasutavad eelpool mainitud mõisteid vaheldumisi põhjustades olukorra, kus tulemused pole omavahel võrreldavad (Schatz ja Weber, 2015). Käesolev magistritöö käsitleb ravimi kõrvaltoimeid (*Side-effects*), sest informatsioon võimalike ja oodatud kõrvaltoimete kohta saadi ravimi pakendi infolehtedelt.

Ravimi kasutamisest tekkinud kõrvaltoimed on ühes sagedaseks haigestumise ja surma põhjusteks, tuues kaasa tõsiseid tagajärgi rahvatervisele maailmas suurendades tervishoiusüsteemi rahalist koormust (Geer jt, 2016). Ravimite kõrvaltoime sagedus varieerub erinevate uuringute põhjal 0,5% kuni 30%-ni (Lazarou jt, 1998; Beijer ja Blaey, 2002).

Enamikul patsientidel on ravist oodatav kasu suurem kui kahju, kuid teatud hulgal patsientidel esinevad kõrvaltoimed, mille raskusaste võib varieeruda kergest kuni eluohtlikuni, põhjustades raskest haigestumist ja surma (Cutroneo jt, 2016). Ravimite kõrvaltoimed põhjustavad 5–7% haiglaravi juhtudest (Einarson, 1993; Jick, 1974), esinedes 10–20% haiglaravi patsientidest, põhjustades surma 0,1% meditsiinilistel ja 0,01% kirurgilistel statsionaarsetel patsientidel (Bates jt, 1995b). Inglismaal läbi viidud uuringu põhjal vastutavad kõrvaltoimed kuni 6% haiglaravi juhtudest, mille suremus on 2% ja maksab riiklikule tervishoiuteenusele 466 miljonit naela aastas (654 miljonit eurot) (Pirmohamed jt, 2004). Saksamaal hinnati ühe kõrvaltoime keskmiseks ravikuluks 2250 eurot, mis teeb aastas 434 miljonit eurot (Rottenkolber jt, 2011). Euroopas on hinnanguliselt 5% kõigist haiglaravile sattumisest põhjustatud kõrvaltoimetest ning põhjustavad igal aastal 197 000 surmajuhtumit (European Commission, 2008). Seega ravimi kasutamisest tingitud kõrvaltoimeid mitte üksnes ei suurenda haigestumist ja suremust, vaid tõstavad tervishoiukulude koormust (Srinivasan ja Ramya, 2011).

3.2 Ravimi kõrvaltoime klassifikatsioon

Ravimi kõrvaltoimeid võib klassifitseerida mitmel viisil: 1) immunoloogilised või mitteimmunoloogilised; 2) prognoositavad või ettearvamatud ning 3) tavalised või haruldased (Edwards ja Aronson, 2000). Kõige tavalisem klassifikatsioon, mille on välja pakkunud Rawlins ja Thompson (1977), jagab kõrvaltoimed A- ja B-tüüpi reaktsioonideks vastavalt mehhanismile. A-tüüpi doseerimisega seotud (*Augmented*) reaktsioonid on ennustatavad ja neid seostatakse kõrge haigestumuse ning madala suremusega (Kaufman, 2016). B-tüüpi doseerimisega mitteseotud (*Bizarre*) reaktsioonid on seotud kaasasündinud allergiatega, etteaimamatu reaktsiooniga, mida ei saa ravimi farmakoloogia põhjal ennustada ja mida seostatakse madala haigestumuse ja kõrge suremusega. Tänapäeval on klassifikatsiooni täiendatud ja A- ning B-tüüpi reaktsioonidele on juurde lisatud veel 4 uut tüüpi: doseerimise ja ajaga seotud (*Chronic*), viivitusega seotud (*Delayed*), ravi lõpetamise (*End of use*), ravi ebaõnnestumisega seotud (*Failure*). Ravimi kõrvaltoimete klassifikatsiooni võtab kokku Tabel 1 (Edwards ja Aronson, 2000). Kõige sagedamini esineb A (80% juhtudest) ja B tüüpi reaktsioone, ülejäänud esinevad pigem harva (Rohilla ja Yadav, 2013).

Tabel 1. Ravimi kõrvaltoimete klassifikatsioon (Edwards ja Aronson, 2000)

Reaktsiooni tüüp	Tunnused	Näited	Haldamine
A: Doseerimisega seotud	<ul style="list-style-type: none"> Tavapärane Seotud ravimi farmakoloogilise toimega Ennustatav Madal suremus 	<ul style="list-style-type: none"> Toksilised mõjud: digoksiini toksilisus; serotoniini sündroom Kõrvaltoimed: tritsüklilised antidepressantide antikolinergilised kõrvaltoimed 	<ul style="list-style-type: none"> Annuse vähendamine või ravi peatamine Arvestada samaaegse ravi mõju
B: Doseerimisega mitteseotud	<ul style="list-style-type: none"> Ebatavaline Pole seotud ravimi farmakoloogilise toimega Ennustamatu Kõrge suremus 	<ul style="list-style-type: none"> Immuunreaktsioon: penitsilliini ülitundlikkus Idiosünkraatilised reaktsioonid: akuutne porfüüria, 	<ul style="list-style-type: none"> Ravi peatamine ja ravimi edaspidine vältimine

C: Doseerimisega ja ajaga seotud	<ul style="list-style-type: none"> Ebatavaline Seotud kumulatiivse doosiga 	<ul style="list-style-type: none"> Hüpotalamuse-hüpofüüsi-neerupealiste telje funktsioon 	<ul style="list-style-type: none"> Annuse vähendamine või ravi peatamine; ravi katkestamine
D: Viivitusega seotud	<ul style="list-style-type: none"> Ebatavaline Tavaliselt annusega seotud Ilmneb mõni aeg pärast ravimi kasutamise algust 	<ul style="list-style-type: none"> Teratogenees (nt vaginaalne adenokartsinoom) Kantserogenees Tardiivne düskineesia 	<ul style="list-style-type: none"> Sageli pole võimalik midagi teha
E: Ravi lõpetamine	<ul style="list-style-type: none"> Ebatavaline Ilmneb peale ravimi kasutamise lõpetamist 	<ul style="list-style-type: none"> Opiaatide kasutamise lõpetamise järgselt tekkiv ärajätusündroom Müokardi isheemia 	<ul style="list-style-type: none"> Ravi uuesti alustamine ja järk järguline annuste vähendamine kui ravi lõpetamiseni
F: Ravi ebaõnnestumine	<ul style="list-style-type: none"> Tavapärane Annusega seotud Tihti on seotud ravimite koostoimest 	<ul style="list-style-type: none"> Suukaudsete rasestumisvastaste vahendite ebapiisav annus, eriti kui seda kasutatakse koos spetsiifiliste ensüümi indutseerijatega 	<ul style="list-style-type: none"> Suurendada annust Kaaluda samaaegse ravi mõjusid

Euroopa Liidu juhend (European Commission, 2009) soovib ravimi infolehtel kirjeldada kõrvaltoimete sagedust viie kvalitatiivse sagedusvahemiku alusel: väga sage, sage, aeg-ajalt, harv ja väga harv (Tabel 2; Eriksson et al., 2014). Erandjuhtudel, kui sagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata, on soovitatav kasutada ka kuuendat kategooriat „sagedus teadmata“. Sama klassifikatsioon on kasutusel ka Eestis, kus ravimi infolehtedel on kirjas võimalike kõrvaltoimete esinemissagedus. Iga konkreetse ravimi kõrvaltoime esinemissagedus tuleneb tuginedes kliiniliste uuringute ja turustamisjärgsetele teadetele.

Tabel 2. Ravimi kõrvaltoimete klassifikatsioon esinemise sageduse alusel

Esinemissagedus	Definitsioon
$\geq 1/10$	Väga sage
$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$	Sage
$\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$	Aeg-ajalt
$\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$	Harva
$< 1/10000$	Väga harva
Sagedus teadmata	Olemasolevate andmete põhjal ei saa esinemissagedust hinnata

3.3 Faktorid, mis mõjutavad kõrvaltoimete tekkimist

Ravimi kõrvaltoimeid soodustavad tegureid on palju erinevaid. Laias laastus saab need jagada neljaks: 1) patsiendiga seotud näitajad, näiteks vanus, polüfarmaatsia, sugu, suitsetamine, atoopia, samaaegselt toimuvad teised meditsiinilised protseduurid; 2) keskkonnas esinevad kemikaalid; 3) farmakogeneetika ja 4) immuunvastus (Patton ja Borshoff, 2018).

Vanus. Mida vanem on patsient, seda rohkem esineb kaasuvaid haigusi, mistõttu tarvitatakse samaaegselt palju erinevaid ravimeid (Brewer ja Golditz, 1999). Paljude ravimite samaaegne koostarvitamine suurendab kõrvaltoimete tekkimise riski, mis on seotud aeglustunud ravimite metabolismi, füsioloogilise reservi (eriti neerude, maksa ja südame ning veresoone funktsiooni) vähenemise ja toitainete vaegusega (Scott ja Thompson, 2014). Sellest tulenevalt põhjustavad eakatel inimestel enim kõrvaltoimeid unerohud, vererõhuravimid, verevedeldajad ja mittesteroidsed põletikuvastased ravimid. Lastel, eriti vastsündinutel, on suurem ekstravaskulaarne vedeliku koguhulk, ebaküps neeru- ja maksafunktsioon ning suhteliselt läbilaskev hematoentsefaalbarjäär (Schmitt jt, 2017). Uuringud näitavad, et neil tekitavad kõrvaltoimeid erinevad antibiootikumid, glükokortikosteroidid ja mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (Smyth jt, 2012).

Polüfarmaatsia. Inglismaal tehtud uuringute põhjal suureneb iga lisanduva ravimi kasutuselevõtmisega kõrvaltoimete risk 1,14 korda (Davies jt, 2009). Patsientidel, kes tarvitavad samaaegselt rohkem kui 9 ravimit, suureneb kõrvaltoimete risk 2,33 korda (Nguyen jt, 2006). Polüfarmaatsiaga seotud riskid on tõenäoliselt tingitud ravimite koostoimest või muutunud farmakokineetikast.

Sugu. Uuringud näitavad, et naistel on 1,5-1,7 korda suurem risk kõrvaltoimete tekkeks, mis on põhjustatud farmakineetilistest, immunoloogilistest ja hormonaalsetest teguritest (Rademaker, 2001). Naistel on madalam mao pH, väiksem maksa kliirens, ravimi liikumine maos ja soolestikus aeglasem, tsütokroom P450 aktiivsemalt ekspresseeritud kui meestel, mis tingib aeglasema ravimi lagundamise ja mõjutab biosaadavust (Franconi ja Campesi, 2014). Eelpool kirjutatud faktoritest tulenevalt on naiste kliinilistes uuringutes kaasamise protsent madal (Jin jt, 2020).

Haigused. Ravimi tarvitamise ajal esinevad haigused võivad mõjutada ravimi omadusi, millest võib omakorda tekkida kõrvaltoime. Hiljutised uuringud on näidanud, et patsientid, kellel esineb neerukahjustus ja trombotsütopeenia, on seotud kõrvaltoimete suurenenud riskiga (Kane-Gill jt, 2012).

Immuunsüsteem. Enamik B-tüüpi (doseerimisega mitteseotud) kõrvaltoimeid on seotud immuunsüsteemiga. Näiteks anafülaksia (I tüüpi ülitundlikkusreaktsioon), kus ravimi seondumine valguga kutsub esile IgE antikehade ristsidumise, mille tulemuseks on süsteemne põletikuline reaktsioon (Scott ja Thompson, 2014).

Farmakogeneetika. Mõned geneetilised tegurid soodustavad kõrvaltoimete tekkimist, mõjutades vastuvõtlikkust nii A- (doseerimisega seotud) kui ka B-tüüpi reaktsioonide suhtes. Teatud geenide järjestus, samuti geograafiline ja etniline varieeruvus mõjutab ravimite lagundamise kiirust ja sellest tulenevalt suureneb kõrvaltoimete tekke risk. Näiteks ensüümi G6PD defitsiidi korral on oht hemolüütiline aneemia tekkeks, mille suhtes on eriti ohustatud Vahemeremaade, Aafrika ja Aasia populatsioonid (Scott ja Thompson, 2014).

3.4 Kliinilised uuringud

Informatsiooni ravimi ohutuse kohta saadakse kliinilistest uuringutest. Kliiniliste uuringute käigus võib uurida vaid neid ravimeid, mis on toodetud heade tootmistavade nõuete kohaselt ja mille toimete ja kõrvaltoimete kohta on uuringut tegeval isikul piisavalt ajakohast teavet (Ravimiseadus, 2005). Loa ravimi kliinilise uuringu teostamiseks annab Ravimiamet; vaja läheb ka meditsiinieetika komitee nõusolekut.

Kliinilised uuringud viiakse läbi võrdlemisi väikese valimi põhjal ja enamasti ei kaasata sinna kaasuvate haigustega ja samaaegselt erinevaid ravimeid tarvitavaid patsiente. Nendest uuringutest selguvad kõige sagedamini esinevad ohud ja kõrvaltoimeid, seega need ei anna täielikku ülevaadet kõikvõimalike kõrvaltoimete kohta (Riegelman, 1981; Ahmad, 2003). Harvaesinevad kõrvaltoimed võivad ilmnedas alles ravimi pikaajalisel kasutamisel, sest ravimit kasutavad inimesed põevad tihtilugu kaasuvaid haigusi või tarbivad samaaegselt mitmesuguseid ravimeid (Brewer ja Golditz, 1999). Seetõttu on oluline peale kliinilisi uuringuid koguda tavakasutamise käigus teavet edasi.

3.5 Kõrvaltoimetest teatamine

Lee ja Chen (2019) võtsid kokku erinevatest teadusartiklitest andmeallikad, kust on võimalik leida informatsiooni kõrvaltoimete kohta (Tabel 3). Antud tabelis pole välja toodud retseptiandmeid, mis on kahtlemata ka üheks heaks kõrvaltoimete tuvastamise allikaks. Eestis kogub ja analüüsib ravimite kasutamisel tekkinud kõrvaltoimeid Ravimiamet koostöös teiste raviasutustega ja Maailma Terviseorganisatsiooniga. Ravimi kasutamisest tekkinud võimalikest kahjulikest kõrvaltoimetest peavad arstid, õed ja ämmaemandad teada andma Ravimiametile või ravimi müügiloa hoidjale (Ravimiameti statistika aastaraamat, 2021). Teatada võib ka teadaolevatest ja mittetõsistest kõrvaltoimetest. Lisaks võivad ka patsiendid ja proviisorid kõrvaltoimetest teada anda ja teatist saab teha Ravimiameti kodulehelt: <https://ravimiamet.ee/ravimid-ja-ohutus/ravimiohutust/teata-korvaltoimest>. Ravimiametile tuleb edastada teave juhtumi ja pandud diagnoosi, samuti kõrvaltoimet tekitanud ravimi ja rakendatud meetmete kohta. Kõikidest tekkinud kõrvaltoimetest tuleks teada anda, et oleks vajadusel võimalik ümber hinnata ravimite ohutus. Lisaks annab see võimaluse väga harva esinevate ja tõsiste kõrvaltoimete avastamiseks.

Erinevates riikides on kõrvaltoimete raporteerimise määr erinev ja enamasti esineb alateatamist (Lindquist ja Edwards, 1993). Uuringutest on selgunud, et isegi riikides, kus on kõrge teatamise määr, jääb tavaliselt rohkem kui 10% kõrvaltoimetest teatamata (Rawlins, 1995). Peamiseks mitteteatamise põhjusteks on näiteks teadmine, et tekkinud kõrvaltoime on juba teada, ebaselge seos soovimatu kõrvaltoime ja ravimi vahel, kõrvaltoime polnud tõsine või hoiak, et üksiku juhtumi teatamine ei muuda midagi (Lopez-Gonzalez jt, 2009; Sandberg jt, 2022). Teada anti üksnes tõsistest ja ootamatustest tekkinud kõrvaltoimetest (Sandberg jt, 2022). Eestis on tehtud üks sarnane uuring apteekrite seas (Kõlves jt, 2010). Tulemustest selgus, et apteekrid teatasid (arstile, patsiendile, ravimifirmale või ravimiametile) üksnes 51,6% kõrvaltoimetest. Peamised mitteteatamise põhjused on samad, nagu eelpool loetletud.

Rahvusvahelise uuringu põhjal annavad ravimi kasutamisest tekkinud kõrvaltoimetest enamasti teada tervishoiutöötajad (91%), harvem patsiendid (keskmiselt 9%) (Margraff ja Bertram, 2014). Erinevates riikides on erinevatel aastatel tehtud patsientidele võimalikuks anda ise otse tagasisidet riiklikesse tervisehoiasutustesse. Eestis sai see võimalikuks aastatel 2012–2013. Arvestades elanikke arvu, teatatakse kõrvaltoimetest kõige rohkem Inglismaal (3700 teatamist

miljoni elaniku kohta), millele järgneb USA (2700 teatamist miljoni elaniku kohta). Eestis esitati aastal 2021 kokku 5046 kõrvaltoimete teatist miljoni elaniku kohta, millest 16% juhtudel oli tegemist tõsiste kõrvaltoimetega. Valdavalt olid teatised seotud COVID-19 vaktsiinidega. Võrdlusena aastal 2020 laekus 405 kõrvaltoime teatist, millest tõsisemad moodustasid 40,5% (Ravimiameti statistika aastaraamat, 2021; Ravimiameti statistika aastaraamat, 2022). Vastavalt Ravimiameti statistika aastaraamatule (2021), teavitasid Eestis kõige rohkem kõrvaltoimetest patsiendid/lähedased (64,5%), järgnevalt arstid/muud meditsiinitöötajad (31%), müügiloa hoidjad (4%) ja väike osa on teadmata (0,05%). Soo ja vanuselise jaotuse järgi teavitasid kõrvaltoimetest enam naised vanuserühmas 18-34, millele järgnesid sama vanuserühma mehed. Selleks, et edendada patsientide poolset tagasiside andmist, korraldatakse erinevaid sotsiaalmeedia kampaaniaid (näiteks Facebooki lehel), avaldatatakse artikleid ajahehtedes ning informeeritakse inimesi Ravimiameti koduleheküljel (Valinciute-Jankauskiene ja Kubiliene, 2021).

Tabel 3. Andmeallikad kõrvaltoimete kohta informatsiooni leidmiseks

Andmeallikad	Kirjeldus	Eelised	Puudused
Kõrvaltoimete teatiste kogumise süsteem (Pirmohamed jt, 2004; Bailey jt, 2016)	Tervishoiutöötajad, proviisorid või patsiendid teavitavad kõrvaltoimetest vastavaid asutusi (nt Eestis Ravimiamet). Kõrvaltoimed dokumenteeritakse.	Annab asjakohast ja ülevaatliku teavet.	Kõikidest kõrvaltoimetest ei anta teada. Ebapiisava teabe tõttu on andmed mittetäielikud. Võib esineda dubleeritud teatamist. Kallutatud teatamine, kuna mõned patsiendid peavad kõrvaltoimete tekke põhjuseks ravimeid, mitte muid tegureid näiteks toidulisandite tarvitamist või dieedi muutmist.
Haigla elektroonilised terviseandmed (Bailey jt, 2016; Banda jt, 2016)	Diagnoosimise, ravimi manustamisega seotud teave. Igasugune informatsioon patsiendi kohta nagu vale manustamine või haiglas tehtud uuringud dokumenteeritakse.	Teave on täpne ja üksikasjalik, sisaldades diagnoosikoode, laboratoorsete uuringute tulemusi, ravimi annused.	Valim on väike, kuna informatsioon on vaid haigla patsientide kohta. Teavet kõrvaltoimete tuvastamiseks ei pruugi olla piisavalt. Teave võib olla kallutatud inimlike vigade esinemise tõttu.
Teaduskirjandus (Bailey jt, 2016; Banda jt, 2016)	Teadusajakirjad ja eelretsenseeritud artiklid, mis on kirjutatud eksperthinnangu kaudu. Teave	Toimub kvaliteedikontroll retsenseeritavate ekspertide näol. Teadlaste poolt läbiviidud	Teave piirdub mõne uuringuga ja võib olla kallutatud. Ei pruugi esineda piisavalt infot, mille põhjal oleks

	kõrvaltoimete kohta saadakse erinevatest uuringutest ja analüüsides.	uuringutest kogutud teave tagab kõrge kvaliteedi.	võimalik kõrvaltoimeid tuvastada.
Sotsiaalmeedia (Benton jt, 2011 Bailey jt, 2016)	Informatsioon saadakse platvormidelt nagu Twitter, Facebook, Instagram, blogid, mis on kirjutatud tavaliselt meditsiinist kaugel olevate inimeste poolt.	Teave on mitmekülgne ja pärineb erinevatelt elanikkonna rühmadelt. Maht on suur, kuna väga paljud inimesed jagavad oma kogemusi veebis.	Tekstid vajavad keelelist töötlust (näiteks õigekirjavead). Inimesed kasutavad oma seisundi kirjeldamiseks valesid termineid.

3.6 Teadusuuringud kõrvaltoimete tuvastamise valdkonnas

Varasemates teadusuuringutes on välja töötatud erinevaid meetodeid tuvastamiseks seoseid raporteeritud kõrvaltoimete ja võimalikke kõrvaltoimeid põhjustanud ravimite vahel, kasutades kõrvaltoime teatise kogumise andmebaasi. Antud meetodite puhul tuvastatakse ravimi ja kõrvaltoimete vahelised seosed juhul, kui neid esines ebaproportsionaalselt palju võrreldes teiste ravimitega (van Puijenbroek jt, 2002; Rothman jt, 2004). Eelpool kirjeldatud meetodite puhul on kasutatud selliseid näitajaid nagu proportsionaalne raporteerimise suhe (Evans jt, 2001), kõrvaltoimete teatamise koefitsientide suhe (Rothman jt, 2004). Kõrvaltoimete teatiste kogumise andmebaasil on mitmeid puudujääke, mis on seotud alaruundluse ja dubleeritud teabega (Madigan jt, 2015). Ravimi kõrvaltoimete teatamise süsteem põhineb subjektiivselt hinnangu ja tulemustel võivad olla kallutatud ning harva esinevad kõrvaltoimed jäävad kahe silma vahele. Uuringud on näidanud, et erinevate signaalmeetodite ja rohkemate andmeallikate kasutamine võimaldavad tuvastada rohkem kõrvaltoimeid ning retseptiandmeid peetakse üheks oluliseks usaldusväärseks andmeallikaks, mille kasutamisel on võimalik tuvastada rohkem teadaolevaid kui ka tundmatuid kõrvaltoimeid (Zhan jt, 2018).

Hetkel on teada vaid üksikuid meetodeid, mis kasutavad retseptiandmeid tuvastamiseks kõrvaltoimeid, kuna retseptides neid ei kajastata (Zahn jt, 2020). Aastal 1988 kasutusele võetud retseptijada sümmeetria analüüs (*prescription sequence symmetry analysis*, PSSA) on üks esimesi meetodeid retseptiandmetest kõrvaltoimete tuvastamiseks (Petri jt, 1988), mida on hiljem täiendatud Hallas (1996). Meetod tuvastab asümmeetria kahe esimest korda välja kirjutatud ravimi sageduse vahel uuritava ajaperioodi jooksul. PSSA eelis seisneb odavuses, efektiivsuses, lihtsuses ning heas sooritusvõimes erinevate andmekogumite puhul (Wahab jt, 2016; Arnaud jt, 2017), kuid puuduseks on keskmine tundlikkus kõrvaltoimete tuvastamiseks. PSSA-d on varasemalt kasutatud vaid üksikjuhtumite uurimisel, kus varasemalt on meditsiinieksperdid võimaliku kõrvaltoimet põhjustanud ja seda leevendanud ravimitepaari eelnevalt tuvastanud (Lai jt, 2017). Viimastel aastatel on üha rohkem tähelepanu pööratud täiustatud statistikameetodite, masinõppe ja andmekaeve kasutamisele, sest need võimaldavad veelgi efektiivsemalt analüüsida andmestikke kirjeldamiseks ja ennustamiseks kõrvaltoimeid (Ho jt, 2016; Zhan jt, 2018; Lee ja Chen, 2019; Zhan jnt., 2020; Pourebrahim ja Keyvanpour, 2020). Enamasti kasutatakse andmeallikatena elektroonilisi terviseandmeid, kõrvaltoimete teatiste kogumise süsteeme ning ka retseptiandmeid. Teadusuuringud on näidanud, et masinõppe

meetodite kasutamine kõrvaltoimete tuvastamiseks on paljulubavad ja võimaldavad täiendada PSSA meetodit (Hoang jt, 2018). Zahn jt (2018) kasutas sarnast põhimõtet retseptiandmetest kõrvaltoimete tuvastamiseks, kui antud magistritöös, kus nad tuvastasid andmetest sagedasti esinevad retseptjärjestused ravim $A \rightarrow$ ravim B ja kõrvutasid ravimipangas leiduva meditsiinilise teabega (ravimi toimeaine või näidutus). Ho jt (2016) andis ülevaate paljudest andmetel põhinevate kõrvaltoimete kirjeldamise ja ennustamise meetoditest, kuid valdavalt kasutati elektroonilisi andmebaase ja sotsiaalmeediat, mitte retseptiandmeid.

4. Kasutatud andmed ja metoodika

4.1 Kasutatud andmeallikad

Käesoleva uurimistöö andmed on pärit elektroonilisest terviseandmete andmebaasist, mis oli loodud projekti „Valdkondliku teadus- ja arendustegevuse tugevdamine“ (RITA) tegevus 1 „Strateegilise TA tegevuse toetamine – „Masinõppe ja AI toega teenused““ raames ja mille läbi viimiseks on Tartu Ülikooli inimuuringu eetikakomitee luba 300/T-23 ja Eesti Bioetika ja inimuuringu nõukogu luba (1.1-12/653).

Andmebaasis olevad andmed pärinevad kolmest allikast: Tervisekassa andmekogu (raviarved), retseptikeskus (välja kirjutatud ja välja ostetud ravimid) ning Tervise infosüsteem (haigusloomad ja saatekirjade vastused). Andmestik ei sisalda kõiki Eesti elanikkonna andmeid, vaid juhuvalimina 10% kõigist Eesti isikukoodiga isikutest (n=150 824 patsienti) ja nende terviseandmeid aastatel 2012–2019. Kuna käesoleva magistr töö kontekstis olid olulised eelkõige ravimitega seotud andmed, sattusid edasisse andmeanalüüsi valdavalt vaid need isikud, kes olid perioodil 2012–2019 ostnud retseptiravimeid, ja isikud, kellel leidis ravimitega seotud infot Tervisekassa raviarvetel (Tervisekassa hinnakirja koodid, mis on seotud ravimite manustamisega).

Kõik andmed andmebaasis olid viidud OMOP CDM kujule (Oja jt, 2023). Igale patsiendile oli määratud unikaalne ID, teistest isikuandmetest olid olemas ka sugu ja sünniaasta. Vanuserühmadesse jaotamise jaoks oli vaja arvutada patsiendi vanus, mis leiti valemiga 2019-sünniaasta. Patsiendi ravimitarvitamise jaoks kasutati välja ostetud ravimi toimeaine infot ja ravimi väljaostmise kuupäeva.

Lisaks elektroonilistele terviseandmetele kasutati antud uurimistöös terviseinformaatika töörühma ja neid konsulteeriva üldarsti poolt loodud andmetabeleid:

1) pakendi infolehtedelt eraldatud **kõrvaltoimete nimekiri** koos nende esinemissagedusega infolehtedel ja vastavat kõrvaltoime iseloomustav klassifitseeriv nimetus (kõrvaltoime grupp; Lisa 1). Kõrvaltoime grupid on seotud kas kehapiirkonnaga (näiteks günekoloogiline), süsteemiga (näiteks kesknärvisüsteem) või üldise nimetusega (immuunmoduleeritud reaktsioon). Gruppide loomisel kõrvaltoime algpõhjused ei arvestatud. Näiteks unehäired võivad olla põhjustatud nii psüühilisest häirest kui ka probleemist hingamisteedega (uneapnoe). Ravimid jaotati kokku 14 kõrvaltoimete gruppi. Antud andmetabel oli vajalik selleks, et kõrvaltoime nimetuse kaudu oleks võimalik lõplikku andmetabelisse (võimalikke kõrvaltoimeid põhjustanud ja neid potentsiaalselt leevendanud ravimi toimeained) grupid juurde lisada;

2) pakendi infolehtedelt eraldatud **kõrvaltoimete nimekiri** koos pakendi koodi ja ATC koodiga. (Lisa 2). Antud andmetabelis oli puudu toimeaine nimetus ja RxNorm toimeaine kood, mistõttu tuli antud tabel eelnevalt siduda autori poolt loodud abitabeliga, mis andis pakendi koodi alusel vastava toimeaine nimetuse ja koodi. Alles siis oli võimalik tabel siduda lõpliku andmetabeliga, et saada kõrvaltoimete nimestik;

3) võimalikud **ravimid/toimeained**, mida võidakse **kõrvaltoimete leevendamiseks** välja kirjutada (Lisa 3) koos vastava klassifitseeriva grupi nimetusega. Kokku esines 12 erinevat gruppi. Kõrvaltoimete leevendamise tabelis puudusid mõned grupid, mis esinesid kõrvaltoimeid põhjustavate ravimite tabelis (näiteks onkoloogia, seisund, sümptom,

silmahaigused). Antud andmetabelis oli mõne ravimi puhul puudu ATC kood, mis leiti OHDSI sõnastike repositooriumist <https://athena.ohdsi.org/>. ATC koodi järgi leiti abitabelist vastavad toimeaine nimetused ja koodid, mille alusel oli võimalik lõplikku andmetabelisse grupid siduda;

4) valideeritud ravimi toimeainete paarid, mis esinesid andmebaasis kõige sagedamini (Lisa 6). Tabel sisaldas andmeid sagedamini esinenud toimeainete paaridest, mida osteti välja 30-päevases ajaaknas (toimeaine paarid, mida esines enam kui 1000 patsiendil) koos üldarsti poolt lisatud kommentaariga, millist efekti vastavad toimeained põhjustavad ja kas paaride vahel võib esineda põhjus-tagajärg seos (kas toimus võimalik ravivahetus; valuvaigisti põhjustas südame rütmihäired ja leevendava ravimina kirjutati välja südame löögisagedust reguleeriv ravim vm.).

Töö tulemuste ja analüüsi peatükis esitatud informatsioon ravimite ja nende kõrvaltoimete kohta on saadud nii pakendi infolehtedelt (www.retseptikeskus.ee) kui ka teaduskirjandusest.

4.2 Andmete töötlus

Andmete töötluse võib jagada viide suurde etappi, mida kirjeldab Joonis 1. Andmete analüüsimise käigus tuli luua andmetabel, mis sisaldas võimalikke ravimite toimeainete paare, kus igal real oli arvatav kõrvaltoime põhjustanud toimeaine (põhjustav) ja samalaadse kõrvaltoime leevendamiseks välja kirjutatud toimeaine (leevendav). Ravim loeti kõrvaltoimet põhjustavaks, kui ravimiga seotud pakendi infolehele oli märgitud kasutamisel tekkivad võimalikud kõrvaltoimed (töörühma poolt pakendi infolehtedelt eraldatud kõrvaltoimete loetelu; Lisa 1). Ravim loeti kõrvaltoimet leevendavaks, kui see esines töörühma poolt loodud leevendavate toimeainete loetelus (Lisa 3).

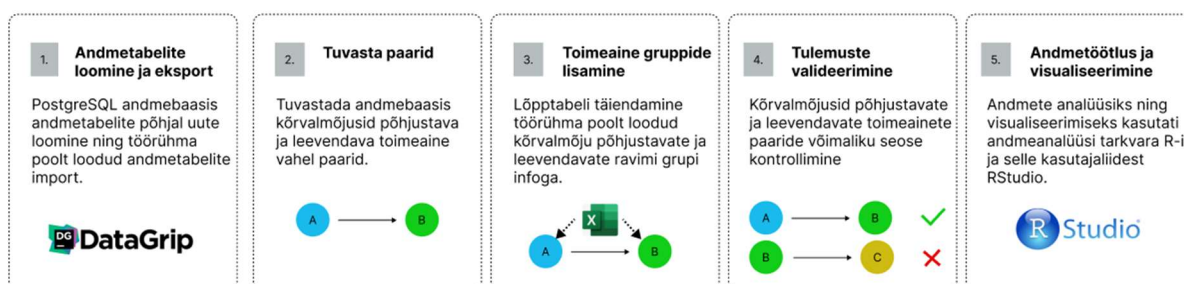
Loodud andmetabeli iga rida sisaldab informatsiooni patsiendi ID, visiidi koodi ja ajavahemikku, mil ravim A ja ravim B välja kirjutati. Antud töös vaadati 30- ja 90-päevast ajavahemiku, mil ravim A ja ravim B välja osteti ja selle käigus tekkinud paare. Maksimaalne 90-päevane ajavahemik valiti seetõttu, et palju andmebaasis olevaid ravimeid kasutatakse krooniliste terviseprobleemide tõttu kauem kui 30 päeva ja võimalikud kõrvaltoimed ei avaldu kohe, vaid pikaajase kasutamise käigus. Samuti uuriti kuni 30-päevast ravimite väljaostmise ajavahemikku, sest 90-päevase ajavahemiku jooksul on suurem tõenäosus, et kokku sattunud ravimi toimeained on hoopis erinevate terviseprobleemide jaoks välja kirjutatud ja puudub tegelik seos kõrvaltoimete esinemise osas. Üksnes päringute teel ravimi paare luues ei saa oodatud tulemus, sest iga ravim võib tekitada sadu kõrvaltoimeid mõjutades erinevaid organismi piirkondi ja andmetabelis välja toodud leevendav ravim ei klappinud kõikidel juhtudel võimaliku kõrvaltoimega. Mõtestatud tulemuste saamiseks tuli loodud andmetabeliga edasi töötada. Selleks oli vaja toimeained jaotada erinevatesse gruppidesse, ühendades paaride tabeli töörühma poolt loodud kahe andmetabeliga (Lisa 1 ja Lisa 3). Lõplik andmetabel sisaldas selliseid ridu, kus ravim A ja ravim B kuulusid samasse kõrvaltoime gruppi (näide Lisas 4 ja Lisas 5).

Kõik töö tulemused on analüüsitud nii 90- kui ja 30-päevase ravimite väljaostmise ajavahemiku kohta. Kui sarnasus mõlema perioodi andmetike vahel oli suurem kui 75%, siis esitati tulemused 90-päevase ravimite paaride kohta. Selle jaoks loodi R-is programm, mis kontrollis mõlema ajavahemiku jooksul loodud andmetikke ja tuvastas protsentuaalselt, kui palju paare oli sama.

Töö andmetabelitega toimus andmebaasirakenduses Datagrip (versioon 2022.3.3), kus oli võimalik teostada erinevaid SQL päringuid ning luua uusi töö jaoks vajaminevaid tabeleid.

Andmete statistiliseks töötluks ja tulemuste visualiseerimiseks kasutati statistikaprogrammi R (versioon 4.3.0) ja RStudio-t (versioon 2023.03.0).

Andmete kirjeldamise protsessi juures kasutati erinevaid statistilisi teste. Kuna andmed polnud normaaljaotusega, eelistati mitteparameetrilisi teste. Selleks, et uurida, kas ravimigruppide vahel oli patsientide ja retseptide arvuse erinevusi, kasutati Kruskal-Wallise testi, millele järgnes Dunn'i *post-hoc* test. Mitmese võrdluse tõttu korrigeeriti p-väärtust Bonferroni meetodil. Soo mõju retseptide ja patsientide arvule uuriti kasutades Wilcoxon'i astaksummatesti (Signed Rank test). Mitmese võrdluse korral korrigeeriti p väärtus vastavalt testide (ravimi gruppide) arvule $p=0.05/11$.



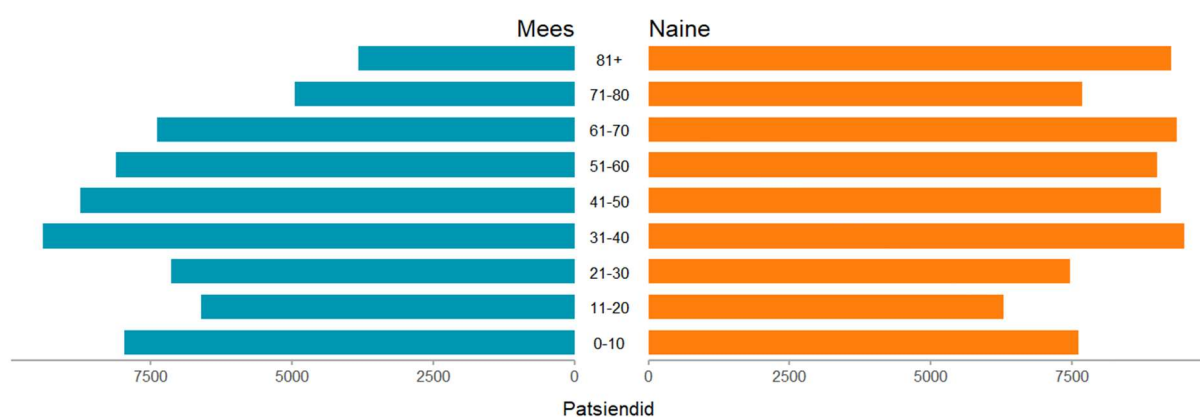
Joonis 1. Andmete töötluks etapid

5. Tulemused ja arutelu

5.1. Andmestiku üldkirjeldus

Andmestik sisaldab informatsiooni 139 987 patsiendi kohta, kellel esineb aastatel 2012–2019 7 207 212 ravimite ostmise või manustamisega seotud kirjet. Antud number ei sisalda üksnes apteegist välja ostetud retseptiravimeid vaid ka Tervisekassa hinnakirja koodidega kirjeid, mis on seotud ravimite manustamisega.

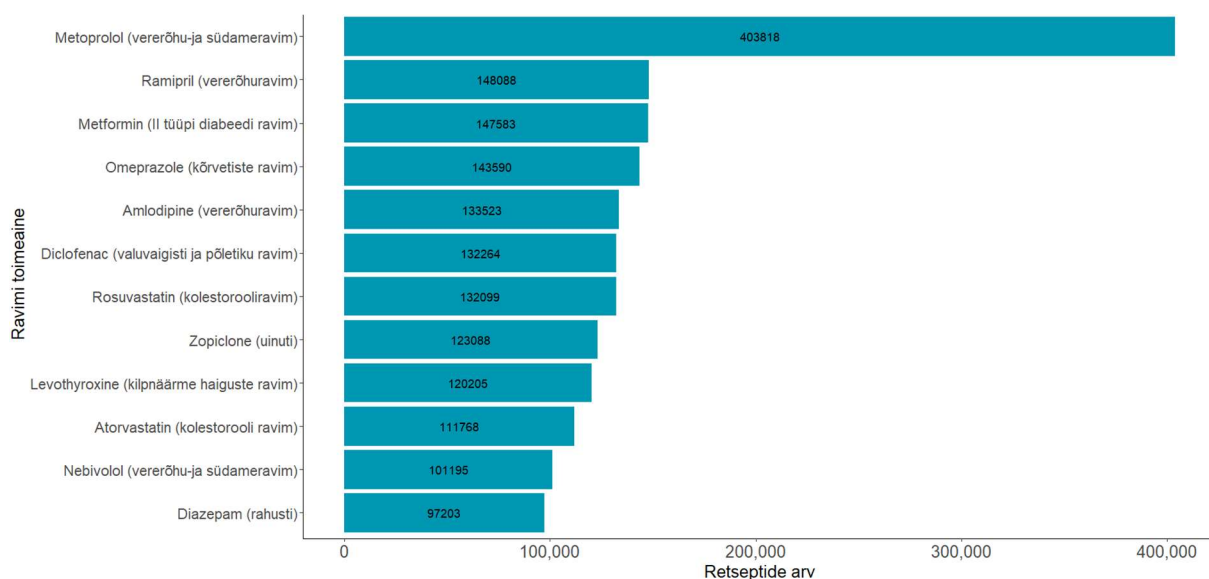
Patsientide hulgas on 75 190 naist ja 64 102 meest ning 695 juhul pole sugu määratud. Naispatsientide osakaal on märgatavalt suurem 51+ vanuse hulgas (Joonis 2).



Joonis 2. Andmestikus olevate ja aastatel 2012–2019 ravimeid ostnud või manustatud patsientide vanuseline ja sooline jaotus

5.1.1. Kõige sagedamini välja kirjutatud ravimi toimeained

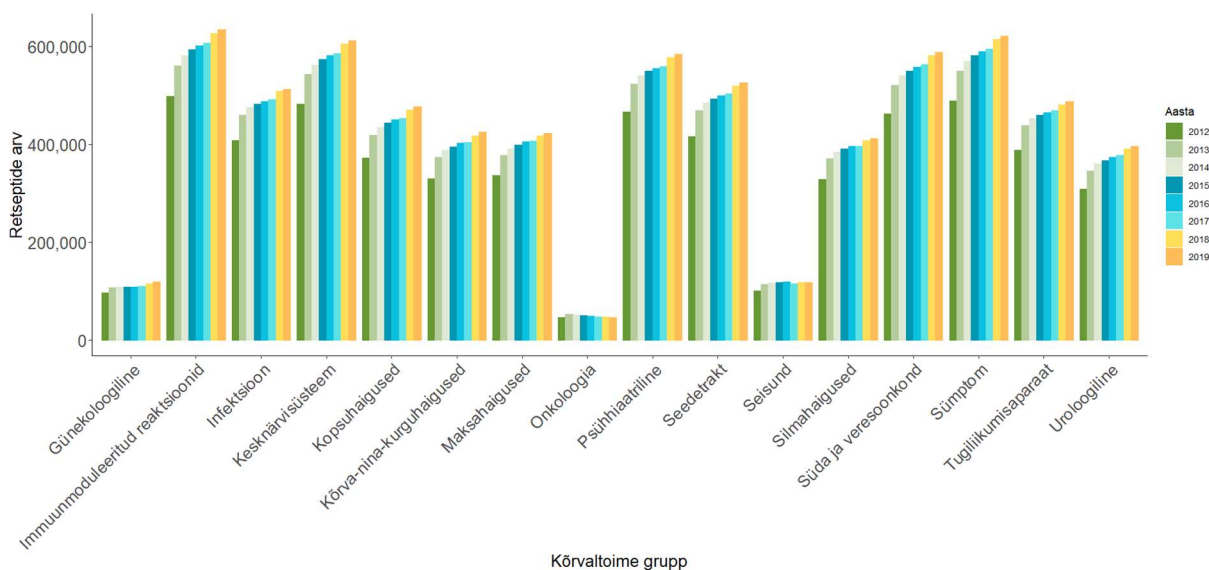
Andmestiku põhjal tarvitatakse Eestis kõige rohkem kardiovaskulaarravimeid (Joonis 3). Südame ja veresoonehaiguste raviks kirjutati enamasti ravimeid, mille toimeaineteks on *metropolol* (välja ostetud 403818 retsepti), *ramipril* (148088 retsepti), *amlodipline* (133523 retsepti), *nerbivolol* (101195 retsepti), *rosuvastatin* (132099 retsepti) ja *atorvastatin* (111768 retsepti). Samuti osteti sagedasti välja põletikuvastastaseid ravimeid toimeainega *diclofenac* (132264 retsepti), mis käesolevas magistritöös liigitati immuunmoduleeritud reaktsioonide gruppi. Palju tarvitati ka seedetrakti gruppi liigitatud kõrvetiste ravimit toimeainega *omeprazole* (143590 retsepti) ning psühhiaatrilisse gruppi kuuluvaid ravimeid toimeainega *zopiclone* (123088 retsepti) ja *diazepam* (97203). Väga levinud oli ka II tüüpi diabeediravimi toimeaine *metformin* (147583 retsepti) ja kilpnäärme haiguste ravimi toimeaine *Levothyroxine* (120205 retsepti) tarvitamine, mis magistritöös liigitati üldisesse sümptomite gruppi.



Joonis 3. Kõige sagedamini välja kirjutatud ja ostetud ravimi toimeained andmestikus perioodil 2012–2019

5.1.2. Võimalikke kõrvaltoimeid põhjustanud ravimi toimeained

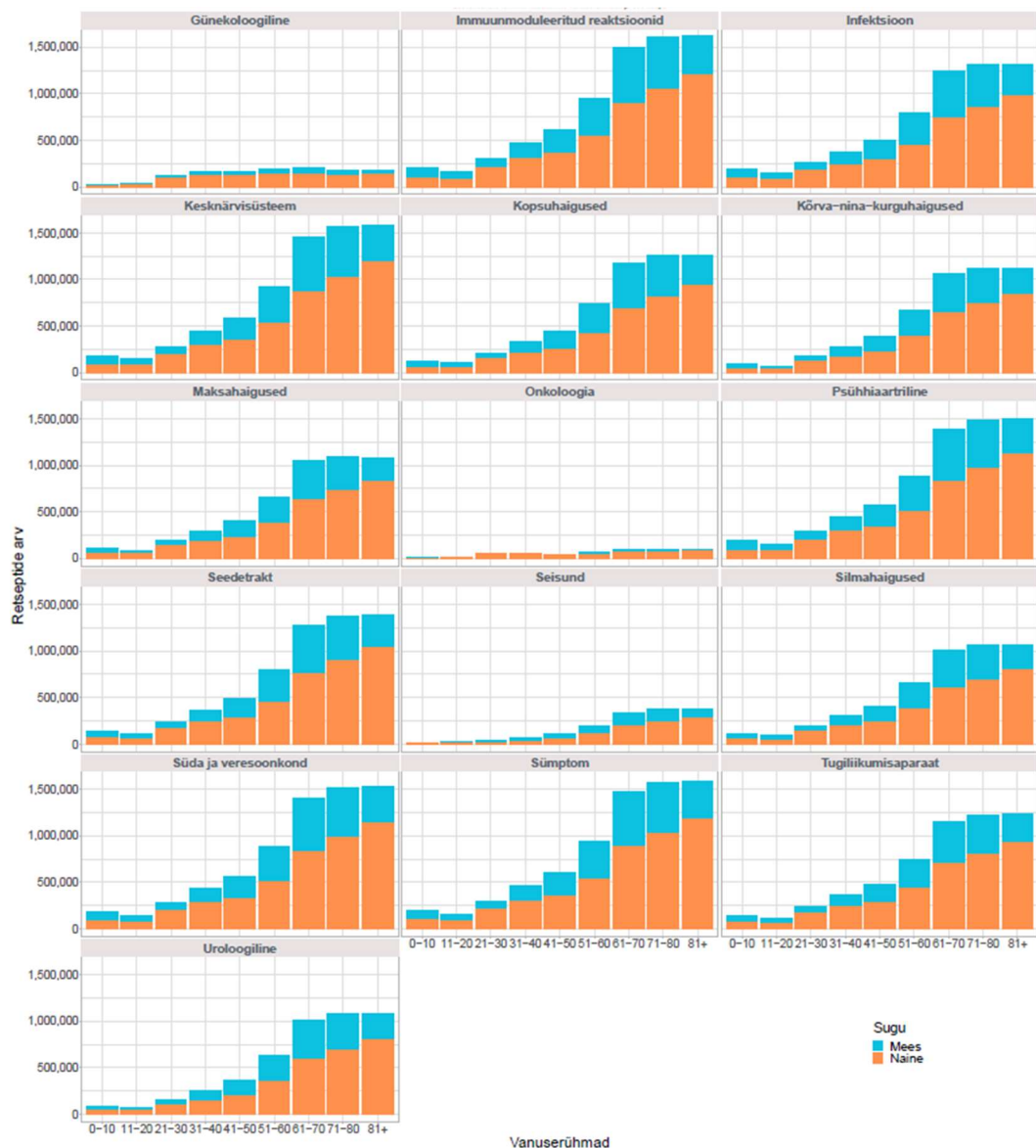
Kuna kõik ravimid, mida patsiendid tarvivad, võivad põhjustada kõrvaltoimeid, siis joonis 4 annab ülevaate patsientide poolt ostetud retseptide arvu trendist võimalike kõrvaltoime gruppide lõikes. Iga aastaga on välja kirjutatud ravimite osakaal suurenenud peaaegu kõikides kõrvaltoime gruppides. Kõige suurem tõus on toimunud immuunmoduleeritud reaktsioonide, psühhiaatriliste, südame ja veresoonekonna ning üldisesse sümptomi gruppi kuuluvate kõrvaltoimete valdkonnas. Onkoloogisi kõrvaltoimeid põhjustavate ravimi toimeaine grupis esineb erinevalt teistest gruppidest väike langus. Antud tulemuste puhul tuleb märkida, et üks retsept võis kuuluda mitmesse gruppi.



Joonis 4. Patsientide poolt välja ostetud retseptide arv aastatel 2012–2019 erinevate kõrvaltoime gruppide lõikes

Kui vaadata võimalikke kõrvaltoimeid põhjustavaid toimeaineid eraldi, siis ilmneb, et naistel oli retsepte oluliselt rohkem välja kirjutatud kui meestel nii terve andmestiku kui ka erinevate kõrvaltoime gruppide lõikes (Wilcoxon signed rank test, $p < 0.005$; joonis 5). Kõige rohkem kirjutati välja retsepte, mis võisid põhjustada kõrvaltoimetena immuunmoduleeritud reaktsioone, sümptomeid ja kesknärvisüsteemi häireid (retseptide arv $> 7\,000\,000$). Kruskal-Wallis Dunn testi järgi oli retseptide arv erinevate kõrvaltoime gruppide vahel oluliselt erinev ($p < 0.05$). Edasine Bonferroni *post-hoc* test näitas, et ravimite retsepte, mis võisid põhjustada onkoloogilisi kõrvaltoimeid, kirjutati oluliselt vähem välja, kui teiste kõrvaltoimete gruppide retsepte, välja arvatud günekoloogia ja seisund. Ravimite retsepte, mille tarvitamise järgselt võisid tekkida günekoloogilised kõrvaltoimeid või esinesid kõrvaltoimeid, mis võisid surma põhjustada (grupp seisund), kirjutati statistiliselt vähem välja, kui ravimeid, mille tarvitamise järgselt võisid tekkida immuunmoduleeritud reaktsioon, infektsioon, kesknärvisüsteemi, psüühiaatilised ning südame ja veresoonkonna häired. Retseptide arv ülejäänud gruppide vahel ei olnud oluliselt erinev.

Vanematele patsientidele kui 61 aastat kirjutati välja oluliselt rohkem retsepte, kui noorematele vanuserühmadele (Kruskal-Wallise Dunn test, $p < 0.05$; joonis 5). Vanemate vanuserühmade seas (61–70, 71–80, 81+) välja kirjutatud retseptide arvus olulist erinevust ei olnud. Vanuserühmas 71–80 kirjutati aastatel 2012–2019 välja ühele patsiendile keskmiselt 127 retsepti, mis teeb aastaseks keskmiseks retseptikoguseks 16. Järgmiseks vanuserühmaks on 81+ aastased, kus ühe patsiendi keskmiseks retseptide arvuks on 124 ja aastaseks keskmiseks retseptikoguseks ühe patsiendi kohta 15,6. Kõige vähem kirjutati retsepte välja vanuserühmas 11–20, kus keskmine retseptide arv ühe patsiendi kohta oli 13,7, mis teeb aasta keskmiseks 1,7 retsepti.



Joonis 5. Võimalikke kõrvaltoimeid põhjustava ravimi toimeainete gruppidesse kuuluvate retseptide arv (üks retsept võib kuuluda mitmesse gruppi) patsientide vanuse ja soo lõikes

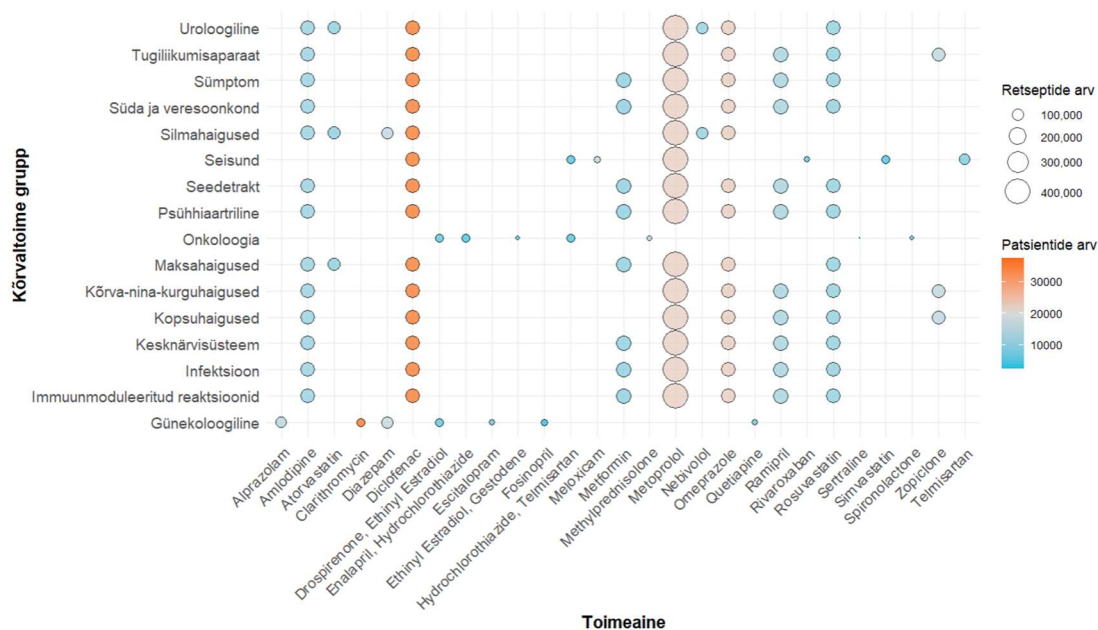
Ülevaade kõige sagedamini välja ostetud ravimi toimeainetest, mis võisid kõrvaltoimeid tekitada on joonisel 6. Kõige rohkem võimalikke kõrvaltoimeid tekitavateks toimeaineteks on näiteks vererõhu- ja südameravim toimeainega metoprolool (*metoprolol*), reflukshaiguste ravim toimeainega omeprasool (*omeprazole*), valuvaigistav ja põletikuvastane ravim toimeainega diklofenak (*diclofenac*) jt. Metoprolool on ülekaalukalt kõige sagedamini välja ostetud ravimi toimeaine, mis võib põhjustada väga palju erinevat liiki kõrvaltoimeid. Tegemist on toimeainega, mida kasutatakse kroonilise haiguse raviks, mistõttu tuleb seda patsientidel pidevalt tarvitada (palju korduvretsepte). Jooniselt 6 eristub veel toimeaine diklofenak, mida on võrreldes teiste toimeainetega välja ostnud kõige rohkem patsiente.

Kõige vähem kasutati ravimeid, mis võivad põhjustada seisundi, günekoloogia ja onkoloogia gruppi liigitatud kõrvaltoimeid. Ravimid, mis kuuluvad gruppi seisund, võivad harva põhjustada surmaga lõppevaid kõrvaltoimeid. Üheks selliseks ravimiks on valuvaigisti ja põletikuvastane ravim toimeainega meloksikaam (*meloxicam*). Meloksikaami kasutamisel võib

esineda kõrgem risk müokardiinfarkti või insuldi tekkeks ning võib eakatel põhjustada surmaga lõppevat seedetrakti veritsust ja perforatsiooni. Harvadel juhtudel võib meloksikaam põhjustada akuutset maksakahjustust, mis võib lõppeda surmaga (Ng jt, 2008). Samuti skisofreenia ja bipolaarse häirete ravimiseks kasutatav rahusti kvetiapiin (*quetiapine*) võib ravi alguses süvendada enesetapumõtteid ja depressiooni ning põhjustada eluohtlikke, surmaga lõppevaid kõrvaltoimeid. Kvetiapiini on seostatud äkksurmade arvu tõusuga (Ray jt, 2009).

Onkoloogilisse kõrvaltoimete gruppi kuuluvad mitmed suukaudsed kontratseptiivid, mis võivad suurendada riski vähi tekkeks. Näiteks etinüülöstradiool/drospirenoon (*ethinyl estradiol/drospirenone*) põhjustab DNA kahjustusi teatud sihtmärgispetsiifilistes kudedes (rinnanäärme epiteelrakkudes) ja naiste luuüdi rakkudes. Tarvitades etinüülöstradioli ja drospirenooni pikema perioodi jooksul võib suureneha genotoksilisus, mis võib tekitada naiste seas vähki (Mir jt, 2022).

Günekoloogilisi kõrvaltoimeid, sealhulgas infektsioone ja verejookse, võivad põhjustada mõned antibiootikumid, näiteks asitromütsiin (*azithromycin*) ja klaritromütsiin (*clarithromycin*). Samuti on leitud, et teatud antidepressantide, näiteks estsitalopraam (*escitalopram*) kasutamisel võivad esineda sagedaste kõrvatoimetena seksuaalhäireid, tugev menstruatsioonverejooks ning ebakorrapärane menstruaaltsükkel (Yadav jt, 2022). Ka varasemate uuringute käigus on tuvastatud seos antidepressantide kasutamise ja menstruaaltsükli häirete vahel (Uguz jt, 2012).



Joonis 6. Kõige sagedamini välja ostetud ravimi toimeained andmestikus perioodil 2012–2019, mis võivad põhjustada erinevatesse gruppidesse kuuluvaid kõrvaltoimeid

5.1.3. Kõrvaltoimete leevendamiseks välja kirjutatud ravimi toimeained

Kõrvaltoimeid leevendavate ravimite hulgas on väga vähe andmeid elektrolüütide tasakaalu häirete, günekoloogiliste vaevuste, maksahaiguste ja mälu kohta (Joonis 7). Maksahaiguste puhul on enamik leevendavaid ravimeid käsimüügis ja seetõttu andmebaasis alaesindatud. Vähesed kirjed andmebaasis on tekkinud ilmselt sellest, et arst on kirjutanud käsimüügiravimi

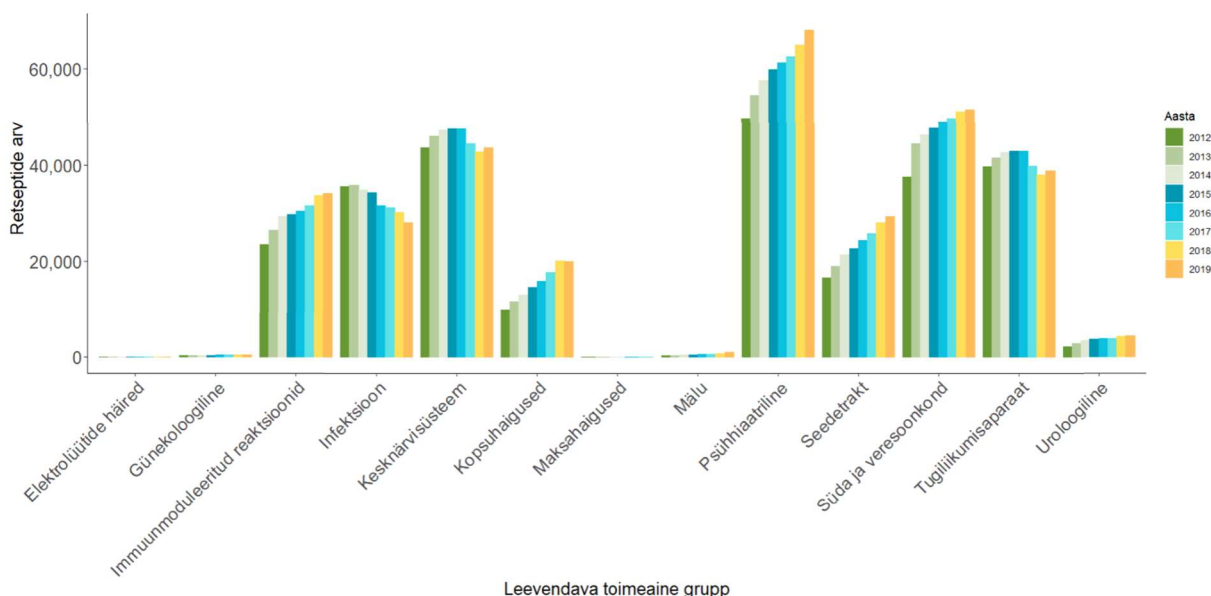
retseptina välja, et patsient saaks apteegis arsti soovitatud ravimit küsida, kui ei pruugi täpset nimetust mäletada (töörühma nõustanud arsti personaalsetel andmetel).

Günekoloogilisi vaevusi leevendavatest toimeainetest on andmestikus esindatud vaid traneksaanhape (*tranexamic acid*), mida kasutatakse verejooksu tõkestamiseks. Teiste günekoloogiliste vaevuste leevendamiseks uut ravi välja ei kirjutata, kuna patsient talub hästi tekkinud kõrvaltoimeid või raskematel juhtudel katkestatakse ravi.

Mõne ravimi tarvitamisel võivad tekkida probleemid mälu, mille leevendamiseks kirjutatakse välja Alzheimeri tüüpi dementsuse ravimid (toimeained *donepezil* või *memantine*). Rohkem andmeid mälu probleeme leevendavate ravimite kohta andmestikus pole.

Elektrolüütide tasakaaluhäirete korral kasutatakse leevendamiseks peamiselt kahte erineva toimeainet: kaaliumkloriidi (*potassium chloride*) ja magneesium aspartaati/kaalium aspartaati (*magnesium aspartate, potassium aspartate*). Mõlemad on kasutusel kaaliumi ja magneesiumi defitsiidi vältimiseks ja ravimiseks, kui patsientidel on esinenud näiteks oksendamist ja kõhulahtisusest tingitud veekadu.

Immuunmoduleeritud reaktsioonide, kopsuhaiguste, psühhiaatrilise, seedetrakti, südame ja veresoonte gruppi kuuluvate kõrvaltoimete leevendamiseks välja ostetud retseptide arv on aasta-aastalt tõusnud. Langenud on infektsiooni gruppi kuuluvate retseptiravimite välja kirjutamise ja ostmise arv.



Joonis 7. Retseptide arv aastatel 2012–2019 erinevate leevendava toimeaine gruppide lõikes

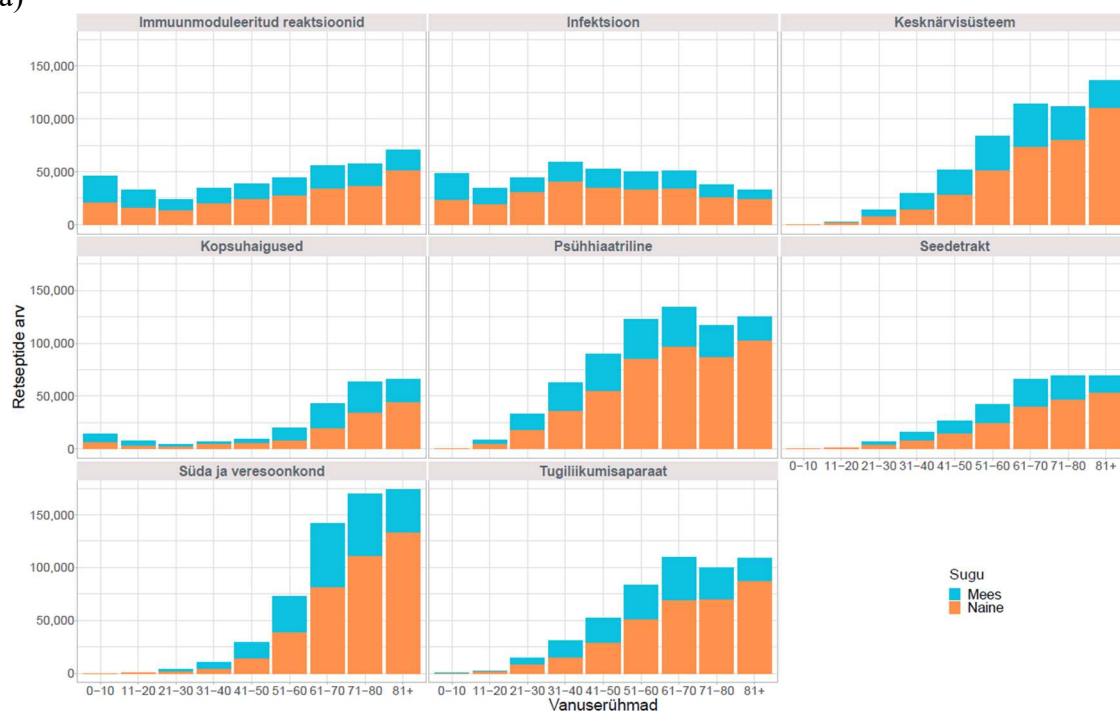
Retseptide arv erinevate ravimigruppide kaupa on esitatud kahel joonisel. Joonisel 8a on välja toodud kõrvaltoimete grupid, kus retseptide arvud olid suuremad ja joonisel 8b on grupid, kus retseptide hulk oli oluliselt väiksem. Elektrolüütide tasakaalu häirete, günekoloogiliste- ja mälu probleemide leevendamiseks kirjutati oluliselt vähem retsepte välja, kui teistesse gruppidesse kuuluvate võimalike probleemide leevendamiseks (Kruskal-Wallis test, korrigeeritud p-väärtus). Jooniselt on puudu maksahaiguste grupp, kuna seal oli kokku 9 retsepti.

Võimalike kõrvaltoimeid leevendavate ravimitena osteti aastatel 2012–2019 välja 3 742 700 retsepti. Kõige vähem osteti retsepte välja 11–20 aastastele, millele järgnesid 0–10 aastased. Kõige rohkem kirjutati retsepte välja 81+ aastastele (Joonis 8). Vanuserühmas 81+ oli keskmine

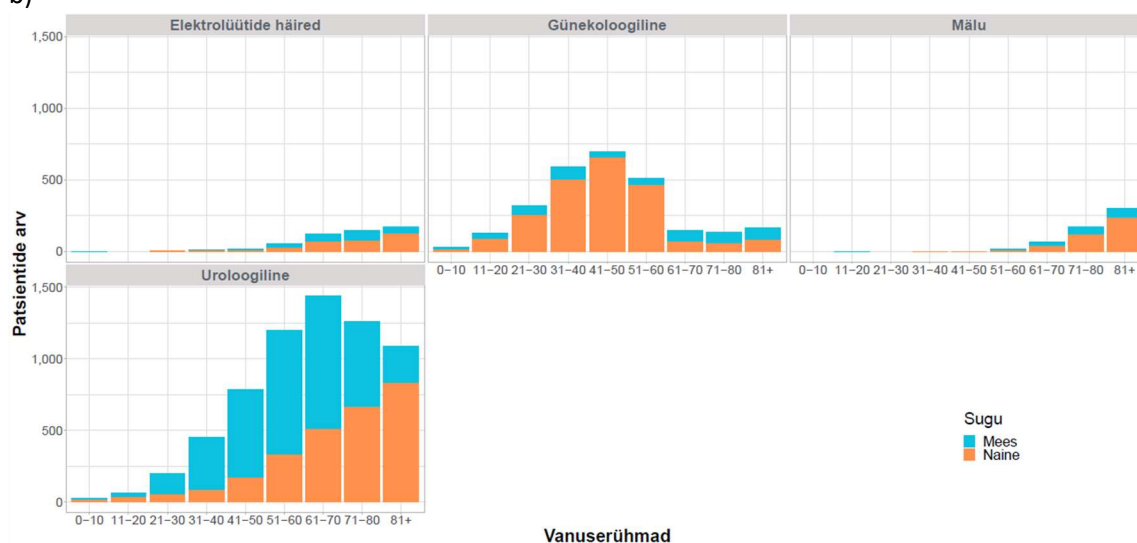
retseptide arv ühe inimese kohta 63, mis teeb aastas 8 retsepti. Nooremas vanusrühmas (1–10 ja 11–20) oli keskmine retseptide arv 8 ehk aastas keskmiselt 1 retsept. Kõrvaltoimeid leevendavate ravimite kogu andmestiku põhjal oli vanuserühmal oluline mõju retseptide arvule (Kruskal-Wallis $p < 0.0005$). Vanuserühma tasemel oli oluliselt väiksem retseptide arv 0–10 ja 11–20 aastaste vanuserühmade seas võrreldes 61 aastaste ja vanematega (Bonferroni *post-hoc* test korrigeeritud p -väärtusega).

Enamikus gruppides oli naistele välja kirjutatud retseptide arv oluliselt suurem kui meestel, välja arvatud uroloogilises grupis – seal oli meeste osakaal oluliselt suurem (Wilcoxon test, $p < 0.05$). Elektrolüütide häirete, kopsuhaiguste ja seedetrakti grupis ei olnud nais- ja meespatsientidel välja ostetud retseptide arvus olulist erinevust.

a)



b)



Joonis 8. Kõikide retseptide arv, mida kasutati võimalike kõrvaltoimete leevendamiseks. Kuna erinevate ravimigruppide vahel on 10x erinevus retseptide koguarvus ja neid ei saa ühtses

skaalas näidata esindab a) ravimigruppe, kus esines kõige rohkem retsepte, b) ravigruppe, kus retseptide arv oli oluliselt väiksem. Pildilt puudub maksahaiguste grupp, kuna seal esines vaid 9 retsepti

Joonisel 9 on kujutatud kõige sagedamini välja ostetud ravimi toimeained erinevatesse gruppidesse jaotatud kõrvaltoimete leevendamiseks. Informatsioon ravimi toimeaine kohta on saadud ravimiregistrist ja ravimi pakendi infolehtedelt. Kopsuhaiguste grupi enim välja ostetud leevendava toimeaine hulka kuuluvad enamasti antikoagulantravimid, mida kasutatakse verehüüvete ravimiseks ja ennetamiseks. Immuunmoduleeritud reaktsioonide gruppi kuuluvad ravimi toimeained on peamiselt glükokortikosteroidid, millega ravitakse allergilisi reaktsioone (*mometasone*, *methylprednisole*, *dexamethasone*, *cetirizine*, *fluticasone*) ja põletusi ning diureetikumid (*furosemide*, *torsemide*). Kõige sagedamini kirjutati välja mometasooni ja flutikasooni allergiliste reaktsioonide leevendamiseks ja diureetikumi torsemiidi.

Psühhiaatrilisse gruppi kuuluvad peamiselt antidepressandid (*diazepam*, *alprazolam*, *bromazepam*, *quetiapine*, *escitalopram*) ja unerohud (*zolpidem*, *zopiclone*). Kõige sagedamini kirjutati välja unerohu toimeainega zopikloon.

Tugiliikumisaparaadi grupis esinevad nii nõrgad (*ibuprofen*) kui tugevatoimelised valuvaigistid (*acetaminophen*, *codeine*, *tramadol*) ja mittesteroidsed põletikuvastased ravimid liigeste ja lihaste valu ning tursete vähendamiseks (toimeained *meloxicam*, *etoricoxib*, *diclofenac*). Diklofenak oli kõige sagedamini välja kirjutatud ravimi toimeaine nii tugiliikumisaparaadi kui ka kesknärvisüsteemi grupis.

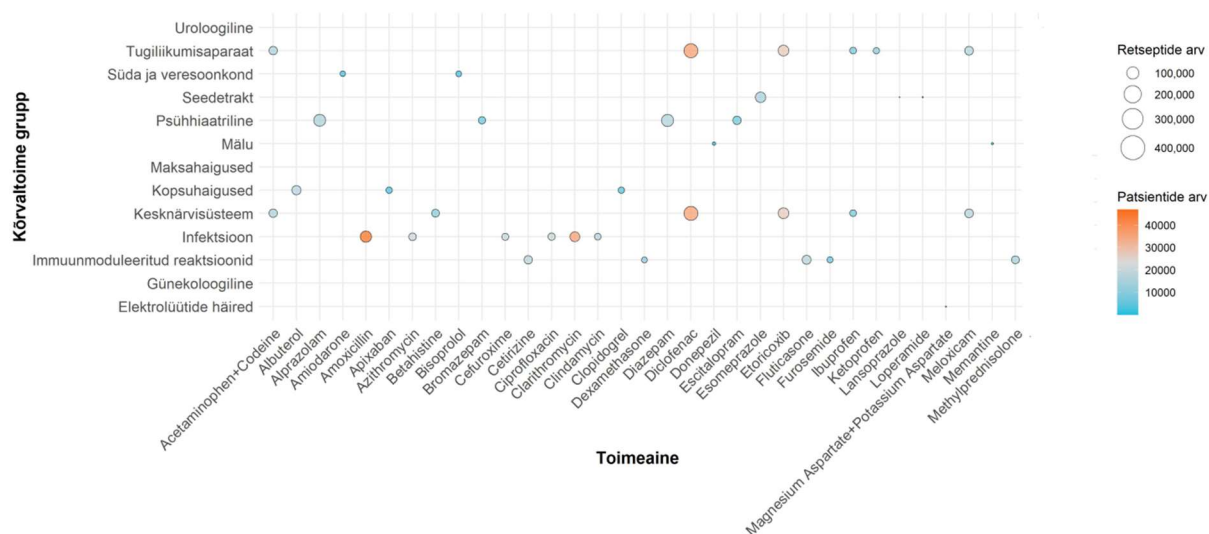
Kesknärvisüsteemi ravimitest on suurem osa mittesteroidsed põletikuvastased ja valuvaigistavad ravimid (*meloxicam*, *diclofenac*, *etoricoxib*, *tramadol*, *ibuprofen*), opioidid valuvaigistid (*acetaminophen*, *codeine*) ja tasakaaluhäirete ning vertiigo ravimid.

Südame ja veresoonkonna grupis kõige enam välja kirjutatud ravimi toimeaineks on kõrgvererõhutõbe ja südame rütmihäireid leevendav metoprolol (*metoprolol*). Sellele järgnevad nebivolool (*nebivolol*) ja propranolool (*propranolol*), mis on samuti kõrgvererõhutõve ja südame rütmihäireid leevendavateks ravimiteks.

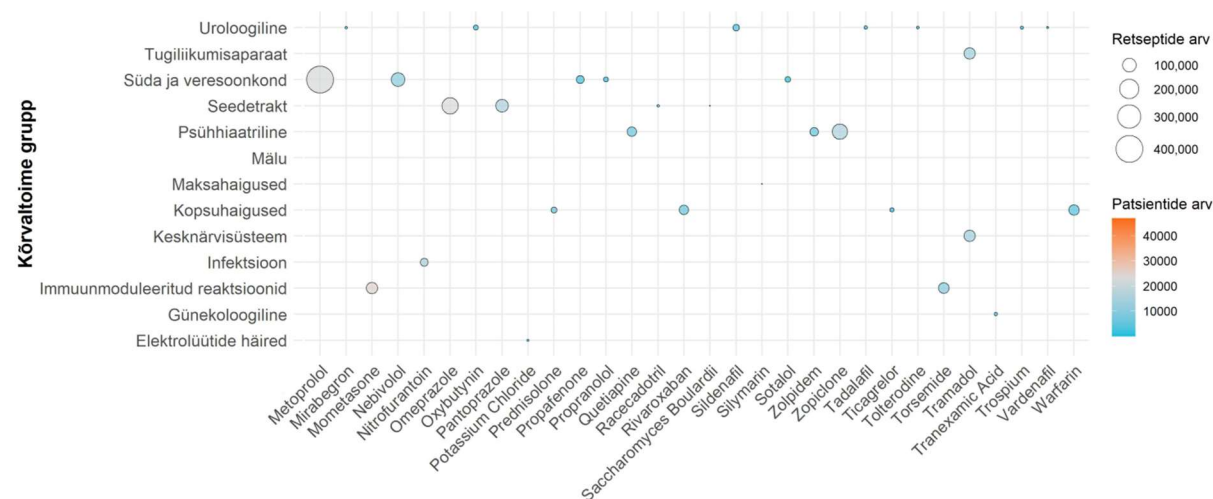
Seedetrakti grupis on kõige sagedamini välja kirjutatud ravimi toimeaineks omeprasool (*omeprazole*), millega ravitakse mao-ja söögitoru reflukshaigust. Sellele järgnevad pantoprasool (*pantoprazole*) ja esomeprasool (*esomeprazole*), samuti reflukshaiguse leevendamiseks. Seedetrakti grupis kirjutati sagedasti välja ka diarröavastast ravimi toimeainet ratsekadotriil (*racecadotril*), kõhulahtisuse leevendamiseks loperamiid (*loperamide*) ning *Saccharomyces boulardii* ehk kliinilise toimega pärmseent.

Uroloogiliste probleemide korral kirjutati kõige sagedamini välja sildenafili toimeainega ravimit Viagra, millele järgnes üliaktiivse põie raviks kasutatud ravimid toimeainega oksübutüniin (*oxybutynin*) ning trospiumkloriid (*trospium chloridum*). Erektsoonihäirete ravimiseks oli kasutusel veel teise toimeainega ravim tadalafil (*tadalafil*). Sagedase urineerimise ja kusepidamatuse korral oli sagedaseks väljakirjutatud ravimi toimeaineks tolterodiin (*tolterodine*). Infektsiooni tekkimise korral kirjutati kõige sagedamini välja antibiootikumi amoksitsiliin (*amoxicillin*), klaritromütsiin (*clarithromycin*), asitromütsiin (*azithromycin*) ja tsiprofloksatsiin (*ciprofloxacin*).

a)



b)



Joonis 9. Kõige sagedamini välja ostetud ravimi toimeained andmestikus perioodil 2012–2019, mida võidakse välja kirjutada kõrvaltoimete leevendamiseks. a) toimeained tähestiku järjekorras a-m, b) toimeained tähestiku järjekorras m-w

5.2 Võimalikud kõrvaltoimet põhjustavad ja leevendavad toimeaine paarid

5.2.1 Toimeaine paaride esinemissagedus kõrvaltoime grupi lõikes

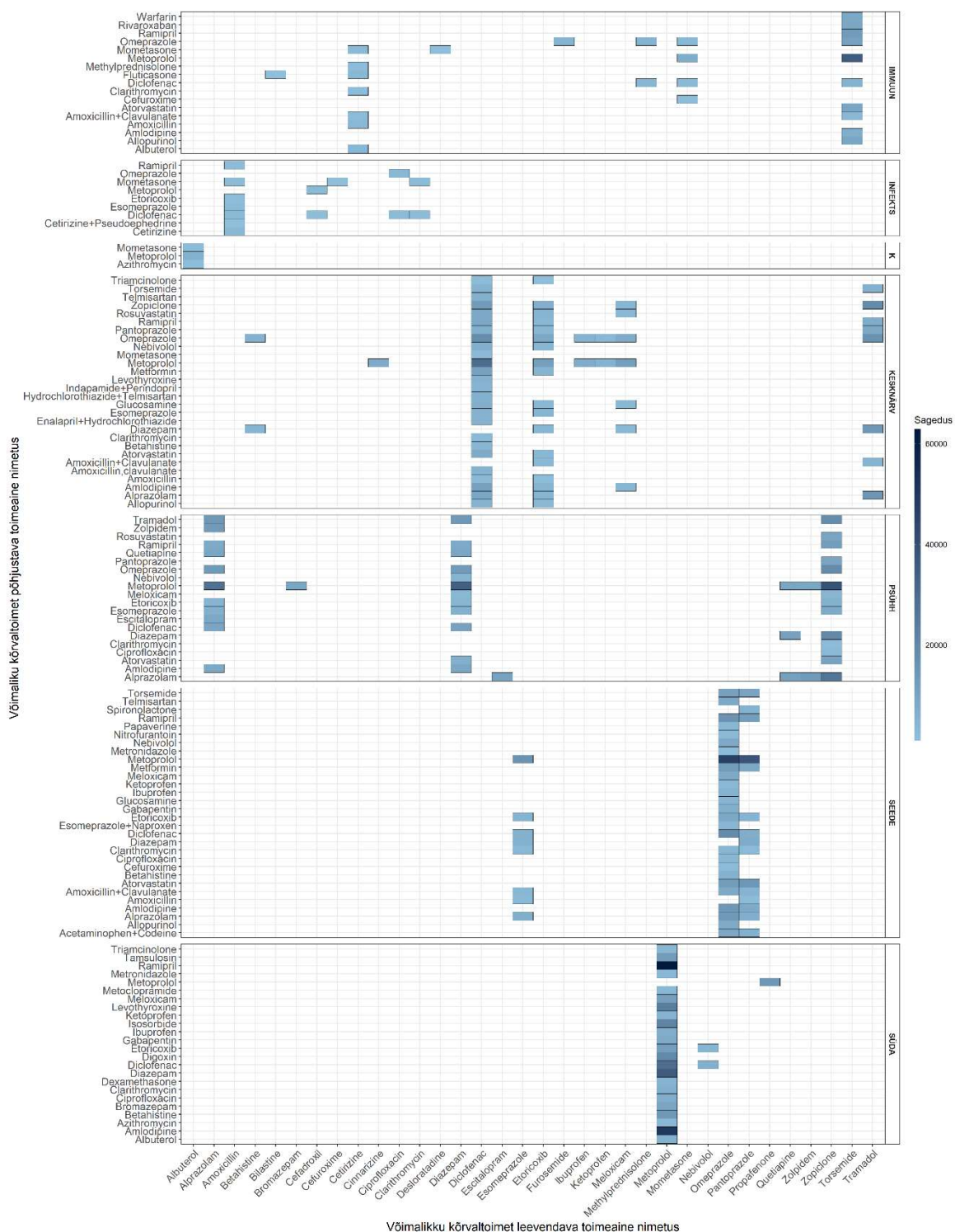
Enamik ravimipaare, mis mingis ajaaknas kokku satuvad ei pruugi olla kõrvaltoimeid põhjustavad ja neid leevendavad, mistõttu ravim A → ravim B seos on ebatõenäoline. Näiteks antibiootikumide amoksitsilliin (*amoxicillin*) → klaritromütsiin (*clarithromycin*) puhul ei ole võimalik, et amoksitsilliini kasutamine põhjustab selliseid kõrvaltoimeid, mida saab ravida klaritromütsiiniga. Antud ravimipaari puhul on ilmselt toimunud ravimi vahetus või sattusid juhuslikult samasse ajaaknasse. Kokku oli andmestikus üle 43 000 paari. Selliseid paare, kus põhjustav → leevendav seos on ebatõenäoline, oli andmestikus hinnanguliselt 60% ja neid

polnud mõistlik edasi analüüsida. Järgevad peatükid keskenduvad vaid nendele paaridele, mille vaheline seos on võimalik ja kinnitatud arsti poolt. See tähendab seda, et käesolevas ja järgevates peatükkides ei ole esindatud kõik kõrvaltoime grupid ja enamjaolt on keskendutud kõige sagedasematele seostele. Andmestik nende paaride kohta, kus võimalik seos olemas, on lisas 5. Kuna ravimi toimeainete paarid, mida osteti välja nii 90-päevases kui ka 30-päevases ajaaknas, olid samad (erinevus seisnes vaid registreeritud juhtude arvus), keskenduti järgnevalt üksnes ravimi kombinatsioonidele, mis kirjutati välja 90-päevase vahemiku jooksul. Joonisel 10 (ka Lisa 5) on esitatud kokkuvõttev sagedustabel võimalikke kõrvaltoimeid põhjustava ja leevendava ravimite paaride vahel.

Immuunmoduleeritud reaktsioonide puhul esines kõige sagedamini leevendava ravimi toimeainena torasemiid (*torseמיד*). Antud toimeainet kasutatakse südamepuudulikkusest, kroonilisest neerupuudulikkusest või maksapuudulikkusest tingitud tursete alandamiseks. Antud toimeainet esines koos erinevate kardiovaskulaarhaiguste raviks kasutatavate ravimi toimeainetega (näiteks metoprolol ja ramipriil). Samuti väiksemal hulgal ka maoravimi toimeainega (omeprasool).

Infektsiooni grupis esines kõige sagedamini ravimi toimeainete paar omeprasool (*omeprazole*) → tsiprofloksatsiin (*ciprofloxacin*) (4432 juhtu). Maokaitse omeprasooli kõrvaltoimeina võib harva esineda suu limaskesta põletik, nahapõletik. Tsiprofloksatsiin on antibiootikum bakteriaalsete infektsioonide raviks. Vastavalt ravimi infolehele suureneb omeprasooli ja bakteriaalsete infektsioonide raviks mõeldud antibiootikumide samaaegsel kasutamisel nende kontsentratsioon veres ja tuleks koos kasutada ettevaatusega. Tsiprofloksatsiini välja kirjutamine ei pruugi olla vaid omeprasooli poolt põhjustatud põletiku ravimiseks. Tsiprofloksatsiini sisaldava järjestiku ravi skeemis aitab efektiivselt võidelda helicobakteri (*Helicobacter pylori*) infektsiooniga maos (Chaabane ja Al-Adhba, 2015). Helicobakter on gramnegatiivne bakter, mis põhjustab mao limaskestapõletikku ning on oluline maovähi riskifaktor. Samas raviskeemis on kasutatud ühe ravimina ka omeprasooli (Farahmand jt, 2016). Samuti soovitab helicobakteri infektsiooni ravijuhend Eestis kasutada omeprasooli kombineerituna teiste antibiootikumidega (Maaroos, 2007). Seega antud ravikombinatsiooni, omeprasool → tsiprofloksatsiin puhul võib osa juhtumeid olla seotud omeprasooli kasutamisest tingitud põletiku ravimisega ja osad juhtumid seotud kombineeritud raviga helicobakteri poolt põhjustatud infektsiooni raviks.

Kesknärvisüsteemi grupis esines sagedasti ka ravimipaar zopikloon (*zopiclone*) → tramadool (*tramadol*) (andmestikus 23708 juhtu). Zopikloon on kesknärvisüsteemi kaudu toimiv uinuti, mille aeg-ajalt esinevaks kõrvaltoimeks on peavalu. Samuti võib patsiendil tekkida peavalu ja ka lihasvalu ravi äkilisel katkestamisel. Tramadool on opioidide ravimirühma kuuluv valuvaigisti, mis on oluliselt tugevam käsimüügi valuvaigistitest. Andmestikus pole täpsemalt märgitud, mis tekkeline valu on, seega võib juhtude arv sisaldada kombinatsiooni nii tekkinud kõrvaltoimest kui ka ravimi järsul katkestamisel tekkinud valudest. Zopikloon → tramadool juhtumide arv võib sisalda ka patsiente, kel on valust tingitud uneprobleemid ja valuvaigisti on välja kirjutatud mitte kõrvaltoime leevendamiseks vaid algse probleemi korral.



Joonis 10. Võimalikku kõrvaltoimet põhjustavate ja neid leevendavate ravimi toimeainete sageduse paarid andmestikus. IMMUUN – Immuunmoduleeritud reaktsioonid, INFEKTS – Infektsioon, K – Kopsuhaigused, KESKNÄRV – Kesknärvisüsteem, PSÜHH – Psühhiaatiline, SEEDE – Seedetrakt, SÜDA – Süda ja veresoonted

Kopsuhaiguste grupis jäi andmestikku vaid 3 ravimikombinatsiooni, kus albuterool oli ainuke võimalikke kõrvaltoimeid leevendav ravimi toimeaine. Näiteks esines paarina mometasoon

(*mometasone*) → albuterool (*albuterol*) (3173 juhtu). Momentasool on glükokortikosteroid heinapalaviku, astma ja nahahaiguste paikseks raviks. Metanasooli sisaldava ninasprei kasutamisel võivad tekkida allergilised reaktsioonid nagu nõgestõbi, hingamisraskused, näo-, keele- ja neeluturse (European Medicines Agency, 2020). Siiski esineb sellist tüüpi kõrvaltoimeid harva. Mometasool → albuterool kombinatsiooni kasutatakse näiteks kombineerituna astma ravimisel (Knox jt, 2020, Watz jt, 2020). Andmestiku põhjal pole võimalik täpselt väita, et mometasooli kasutamisel tekkisid hingamisraskused, mille puhul kirjutati patsiendile välja albuterool või mõlemat ravimit kasutati kombineerituna haiguse ravis.

Psühhiaatrilises grupis oli kõige sagedasemaks põhjustav → leevendav ravimi toimeainete paariks on metoprolol (*metoprolol*) → zopikloon (*zopiclone*) (47283 juhtu). Metoprolooli kasutamisega kaasnevad aeg-ajalt unehäired, mille korral on võimalik leevendust saada kasutades unerohu zopikloon. Kuigi ravimiregistri järgi esineb metoprolooli kasutamisest tingitud unehäireid aeg-ajalt, leidub kirjanduses palju viiteid metoprolooli seotuses unehäiretega (Ahmed jt, 2010, Shah jt, 2020).

Seedetrakti grupis esines kõige sagedamini seos metoprolol (*metoprolol*) → omeprasool (*omeprazole*) (61394 juhtu), millele järgnes (*metoprolol*) → pantoprasool (*pantoprazole*) (49315 juhtu). Metoprolooli ehk südamerohu kasutamisel esineb sagedase kõrvaltoimena iiveldus, kõhuvalu. Nii omeprasooli kui ka pantoprasooli kasutatakse mao ja sooletrakti happelisusest tingitud vaevuste raviks. Antud ravimite kombinatsiooni puhul on võimalik, et enamik registreeritud juhte on seotud metoprolooli poolt põhjustatud kõrvaltoimete leevendamisega

Südame ja veresoonkonna grupis esines kõige sagedamini seos ramipriil (*ramipril*) → metoprolol (*metoprolol*) (95565 juhtu). Ramipriili kasutatakse kõrgenenud vererõhu, südamepuudulikkuse ja müokardiinfarkti ennetamiseks ja raviks. Metoprolol on beetablokaator, mida kasutatakse samuti kõrgenenud vererõhu, stenokardia ja südame rütmihäirete raviks. Kuigi nii ramipriil kui ka metoprolol ravivad sarnaseid südame veresoonkonnaga seotud haigusi, on nende toimemehhanismid erinevad. Metoprolol aitab aeglustada südame löögisagedust hõlbustades südamel verd kehas edasi pumbata. Ramipriil lõdvestab ja laiendab veresoone, mistõttu süda saab verd pumbata kõikidesse kehaosadesse. Antud kombinatsiooni puhul võivad osad registreeritud juhtumid olla seotud põhjustav → leevendav seosega, aga ilmselt suurema osa juhtumite puhul on tarvitati ravimeid samaaegselt või mõlemad kirjutati välja erinevate terviseprobleemide ravimiseks ja sattusid ajavahe valiku tõttu kokku.

Andmestikus esinenud sagedaste võimalike ravimi toimeainete paaride puhul on näha, et metoprolol esineb sagedasti nii võimalikke kõrvaltoimeid põhjustava ravimina kui ka võimalikke kõrvaltoimeid leevendava ravimina. Iga aasta diagnoositakse üha enam kõrgvererõhutõbe ja südame-veresoonkonna haigusi (He jt, 2020). Metoprolol kirjutatakse sageli välja vanematele inimesetele, sest see on taskukohane ja vähendab südamehaigustesse suremust (Shan jt, 2020). Antud tulemuste põhjal võib järeldada, et metoprolooli kasutamisega kaasneb palju võimalikke kõrvaltoimeid, mille puhul kirjutatakse leevendavaid ravimeid välja. Samuti ilmneb tulemustest, et gastroösofageaalse reflukshaiguste ravimi toimeaine omeprasool, mis samuti populaarne ravim Eestis, võib tekitada patsiendil sagedasti kõrvaltoimeid.

5.2.2 Võimalike kõrvaltoimeid põhjustavate ja leevendavate toimeaine paaride esinemissagedus vanuserühmade lõikes

Alljärgnevalt kirjeldatakse igas vanuserühmas 10 kõige sagedamini tuvastatud võimalikku kõrvaltoimet põhjustavat ja leevendavat toimeaine paari (Lisa 4). Registreeritud toimeaine paaride juhtude arv ja järjekord on erinev eelmise pealtüki omadest, kuna antud juhul on need jaotunud ära erinevate vanuserühmade vahel.

Vanuserühmas 0–10 ja 11–20 kuulus enamik tekkinud paare infektsiooni, immuunmoduleeritud reaktsioonide ja kopsuhaguste gruppi. Kõikide paaride puhul pole ilmselt tegemist olukorraga, kus eksisteeriks kõrvaltoimet põhjustav → leevendav seos, sest enamik selles vanusegrupis tarvitatud ravimeid võisid olla kasutusel lastel külmetushaiguste ja allergiliste reaktsioonide ravimisel. Näiteks toimeaine kombinatsioon albuterool → tsetritsiin, kus hingamisteid lõõgastava toimeaine albuterooli kasutamisega kaasneb harvadel juhtudel nahalööve või turse, mille leevendamiseks võidakse välja kirjutada antihistamiin tsetritsiin. Kuna võimalik kõrvaltoime esineb pigem harva, tuleb arvestada, et mõlemat ravimit võidi kasutada kas samast haigusest tingitud vaevuste leevendamiseks või neid kasutati hoopis eraldiseisvate kaebuste raviks, kuid sattusid 90-päevase perioodi valiku tõttu koos andmestikku. Vastupidiselt eelpool kirjeldatud olukorrale, võivad amoksitsilliini kasutamisega sageli kaasneda allergilised nahareaktsioonid, mis väljenduvad sügeluse ja nahalööbena, mille vastu võidakse välja kirjutada antihistamiini. Sellest tulenevalt võib andmebaasis oleva seose amoksitsilliin → tsetritsiin puhul olla tegu antibiootikumi kasutamisest tingitud võimaliku kõrvaltoimega, kuid tõenäolisem on toimeainete juhuslik sattumine samasse ajaaknasse.

Vanuserühmas 21–30 tarvitasid patsiendid sageli ravimeid, mis võisid põhjustada valdavalt psühhiaatrilisse ja kesknärvisüsteemi gruppi kuuluvaid kõrvaltoimeid. Kõige sagedamini registreeritud toimeaine paar selles vanuserühmas oli alprasolaam → estsitalopraam. Alprasolaami kasutatakse ärevuse lühiajaliseks raviks ja selle kasutamisel esineb sagedase kõrvaltoimena depressioon, mille leevendamiseks võidakse välja kirjutada antidepressant estsitalopraam. Mõlemat toimeainet võidakse kasutada ka koos raskemate haiguste ravimisel, vähendades patsientidel ärevust (manustades alprasolaami) ja depressiooni (manustades estsitalopraami) (Hu jt, 2017).

Vanuserühmas 31–40 olid esikümnes valdavalt esindatud ravimid, mis tekitasid psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid. Kuna mitmed toimeained esinesid mõlemasuunalise paarina (alprasolaam → estsitalopraam ning estsitalopraam → alprasolaam), võib eeldada, et kõigil juhtudel pole tegemist tekkinud kõrvaltoimetega, vaid neid ravimeid kasutati kas kombinatsioonravina või raviti 90 päeva jooksul tekkinud eraldiseisvaid terviseprobleeme. Samuti võib siin esineda olukord, kus patsiendile kirjutati välja kordusretseptid ja need osteti välja erinevatel aegadel.

Vanuserühmas 41–50 esinesid kõige sagedamini samad toimeaine paarid nagu vanuserühmas 31–40. Enamiku vastava vanuserühma kõige sagedamini esinenud paaride puhul võib eeldada, et suurema osa juhtumite puhul oli tegemist võimalikke kõrvaltoimeid põhjustav → leevendav olukorraga. Samas tuleb arvestada asjaolu, et mõned ravimid on kasutatavad kombinatsioonravimina, mille kasutamise kohta meil puudub teave, ning on alati võimalus, et ravimid olid välja kirjutatud erinevate terviseprobleemide korral.

Vanuserühmas 51–60 61–70, 71–80 ja 81+ esines rohkem seedetrakti ning südame ja veresoonekonnaga seotud võimalikke kõrvaltoimeid. Samuti esines antud vanuserühmade puhul tihti olukord, kus põhjustav → leevendav toimeainete puhul esinevad mõlemasuunalised paarid. See näitab, et osa ravimeid võidi kasutada kombinatsioonravimina või sama terviseprobleemi ravimiseks, kui esimesena välja kirjutatud ravim ei andnud oodatud tulemust

(näiteks *ramipril* → *metoprolol*). Samas sellised kombinatsioonid, kus leevendavaks ravimiks on kõrvetisi ja maohapet vähendav ravim (*omeprazole*, *pantoprazole*), on ilmselt enamik juhtumeid seotud võimalike ravi käigus tekkinud kõrvaltoimetega (näiteks seos *metoprolol* → *omeprazole*). Vanuserühmas 81+ oli võimalikke kõrvaltoimeid tekitanud juhtumite arv oluliselt kõrgem teistest vanuserühmadest. See on ilmselt tingitud asjaolust, et vanematele patsientidele kirjutati rohkem ravimeid välja.

Kõige sagedasemad ravimid, mis võisid tekitada võimalikke kõrvaltoimeid on antibiootikumid (*amoxicillin*, *amoxicillin+clavulanate*, *clarithromycin*) ning allergia- ja astma ravimi toimeained (*cetirizine*, *abuterool*) vanuserühmas 0–20 aastat; rahustid ja antidepressandid (*alprazolam*, *diazepam*, *escitalopram*) vanuserühmas 21–50 ja südame- ja veresoonehaiguste ravimi toimeained (*metoprolol*, *ramipril*, *amlodipine*) vanemaealiste vanuserühmas. Võimalikke kõrvaltoimeid tekitavate ja neid leevendavate toimeaine paaride tulemused on omakorda seotud samade ravimite välja kirjutamise sagedusega. Väikelastel esineb sagedasti põletikulisi ja hingamisteedega seotud haigusi, mille vastu kirjutatakse välja antibiootikume (Chai jt, 2012; Alkaff jt, 2019) ja hingamisteid lõõgastavaid ravimeid (Schuh jt, 1995; Berger jt, 2004). Nooremate täiskasvanute seas kasutatakse üha rohkem rahusteid ja antidepressante (Maxwell, 2006; Hockenhull jt, 2019; de Oliveira Costa jt, 2023), mille kasutamine on tõusnud peale COVID-19 pandeemiat. Samuti on leitud, et vanuse kasvades antidepressantide ja rahustite kasutamine sagedaneb (Brody jt, 2020). Vanemaealistel patsientidel esineb rohkem südame- ja veresoonehaigusi ja näiteks kõrgvererõhutõbi (Saks jt, 2003; Mancina jt, 2014), mille ravimiseks kirjutatakse sagedasti välja ramipriili, amlodipiini ja metoprolooli (Ravimiameti statistika aastaraamat, 2022). Antud peatüki tulemuste puhul ei ole kõik juhtumid seotud ravimite tarvitamisest tingitud võimalike kõrvaltoimete ja nende leevendamisega. Osa ravimeid kasutatakse kombinatsioonravimitena ja alati on võimalus, et ajaperiood, milles ravimi paare vaatleme, on liiga pikk ning seetõttu satuvad kokku ravimid, mis on erinevate terviseprobleemide ravimiseks välja kirjutatud.

5.3 Toimeaine paarid, kus võimalik kõrvaltoime esineb sagedasti

Kui keskenduda vaid nendele paaridele, kus ravimi infolehtede alusel esineb kõrvaltoime sagedasti, ja leida siis võimalikku kõrvaltoimet põhjustav → leevendav paarid, on üldpilt sarnane eelnevalt kirjeldatule (Joonis 11). Kõrvaltoimeid leevendavate ravimite nimekirjas suuri erinevusi pole. Jooniselt 11 ei leia enam seost metoprolool (*metoprolol*) → torsemiid (*torsemide*), mis eelnevas analüüsis, ehk kõiki kõrvaltoimeid hõlmavas tabelis, oli sagedasti esindatud. Ilmselt oli enamik metoprolooli kasutamisega seotud võimalikke kõrvaltoimeid väikese esinemissagedusega.

Teine suur erinevus on immuunmoduleeritud reaktsioonide grupis, kuhu lisandus võimalikku kõrvaltoimet põhjustanud ravimi toimeaine paari mometasoon → bilastiin. Hormooni sisaldav ravimi toimeaine mometasoon põhjustab sagedasti allergilist reaktsiooni, mida saab leevendada antihistamiinikumiga, kuid madala juhtude arvu tõttu jäi kõiki kõrvaltoimete sagedusi arvestavalt jooniselt välja.

Kuna antud analüüsi jaoks valiti välja kõige sagedamini esinenud ravimi toimeainete paarid, jäid mõned grupid jooniselt välja, sest võimalikke kombinatsioonide arv jäi alla künnise. Seetõttu esineb üksnes sagedasi kõrvaltoimeid arvestavas analüüsis tugiliikumisaparaadi grupp, mis puudub kõiki kõrvaltoimeid arvestavas analüüsis. Antud analüüsi tulemused näitavad, et võimalikke kõrvaltoimeid põhjustavate → leevendavate toimeaine paaride puhul tuleks arvesse

Joonis 11. Võimalikku sagedast kõrvaltoimet põhjustavate ja neid leevendavate toimeainete sageduse paarid andmestikus. IMMUUN – Immuunmoduleeritud reaktsioonid, INFEKTS – Infektsioon, K – Kopsuhaigused, KESKNÄRV – Kesknärvisüsteem, PSÜHH – Psühhiaatiline, SEEDE – Seedetrakt, SÜDA – Süda ja veresoonkond



5.4 Töö tulemuste analüüs

Antud töö tulemused tõestavad, et retseptiandmete põhjal on võimalik tuvastada potentsiaalseid ravimite kasutamisest tingitud kõrvaltoimeid. Teadaolevalt ei ole Eestis varem digiretsepti andmete põhjal kõrvaltoimeid uuritud ja antud tööd võib mõnes mõttes lugeda pilootuuringuks. Sarnaseid uurimustöid on mujal maailmas ka vähe. Üks sellekohaseid töid on tehtud Zhan jt (2018) poolt, kus eesmärgiks oli tuvastada retseptiandmetest võimalikud kõrvaltoimed retseptide järjestuse alusel. Nende ja käesolevas töös oli mitmeid sarnaseid detaile, kuid Zhan jt (2018) analüüsisid andmeid rohkem ja suutsid tuvastada ka selliseid kõrvaltoimeid, mille kohta esines kahtlus, kuid polnud veel kinnitatud. Retseptijada sümmeetria analüüs on ka üheks retseptide andmete analüüsimise vahendiks, mida on kasutatud aastakümneid (Petri jt, 1988). Paljud uurimused on leidnud, et meetod on pigem keskmise tundlikkusega ja ei tuvasta andmetest kõiki signaale (van Boven, 2013; Wahab, 2016). Seega eksisteerib vajadus alternatiivsete meetodite järele. Käesolevas töös kasutatud meetodi plussiks on efektiivsus ja lihtsus. Miinuseks on tulemuste tõlgendamise keerukus. Selleks, et hinnata, kas tekkinud toimeaine paaride vahel on reaalne seos, on vajalik teatud meditsiinialaste teadmiste olemasolu. Meetodi puhul tuleb arvesse võtta ka võimalike kõrvaltoimete esinemissagedus, sest kõige sagedamini esinevate kõrvaltoimete puhul on tulemused tõepärasemad. Ravimi infolehtedes on võimalike kõrvaltoimete nimekiri väga pikk ja ilmselgelt suurel osal patsientidel ei esine neist ühtegi, aga on ka erandeid, mida on antud meetodi puhul raske arvesse võtta. Samuti ei ole võimalik hetkel tuvastada paaride vahel põhjuslikku seost vaid tuvastada paarid, mille vahel võib esineda kõrvaltoimet põhjustav ja leevendav seos.

Kõige tõenäolisemad seosed võimalikke kõrvaltoimeid põhjustava ja neid leevendava ravimi paaride vahel esinesid arvatavasti südame ja veresoonkonna grupis. Osalt suure arvu registreeritud juhtumite järgi kui ka selle pärast, et iga aasta kirjutatakse üha rohkem sellesse gruppi kuuluvaid ravimeid välja ja kõrvaltoimete esinemise tõenäosus on suur. Samas võib tegemist olla tegemist ka juhusliku kokkusattumusega. Ühe näitena võib välja tuua ravimipaari etorikoksiib → metoprolool, kus mittesteroidne põletikuvastane toimeaine etorikoksiib võib sagedasti põhjustada vererõhu tõusu ja tahhükardiat, mille leevendamiseks saab kasutada vererõhku ja südame löögisagedust langetavat ravimit toimeainega metoprolool. Seedetrakti grupis esinenud ravimi paaride vahel võib esineda reaalne kõrvaltoimet põhjustav → leevendav seos. Enamasti tekitavad välja toodud ravimid kõrvaltoimena kõrvetisi või kõhuvalu, mida leevendatakse tihti kõrvetise rohuga (näiteks valuvaigisti paratsetamool/kodeiin → omeprasool). Psühhiaatrilises grupis esinenud mõne ravimi paari vahel võib ka esineda põhjustav → leevendav seos, näiteks metoprolool → zopikloon, kus kirjanduse andmetel võib südame ja veresoonkonna rohi metoprolool tekitada unehäired, mida saab leevendada unerohu zopiklooni abil. Kokkuvõtvalt võib öelda, et enamasti esineb igas grupis mõni ravimi paar, kus kõrvaltoimet põhjustav → leevendav seos on võimalik.

Antud töö tulemuste põhjal võib järeldada, et ainult ravimite pakendi infolehtede järgi võimalikke kõrvaltoimeid põhjustavaid ja neid leevendaid ravimi paare andmestikust korrektselt kõikidel juhtudel tuvastada pole võimalik. Kõrvaltoimete esinemissagedus on oluline faktor, mida peab analüüsis arvestama. Kui mõni ravimi poolt põhjustatud võimalik kõrvaltoime esineb harva, aga sellega seotud põhjustav → leevendav toimeaine paaride hulk on suur, on ilmselt mõlemad ravimid välja kirjutatud üksteisest sõltumatute terviseprobleemide ravimiseks. Mõnel juhtul on andmestikus tuvastatud põhjustav → leevendav toimeaine paar kasutuses kombineeritud ravina ja kombineeritud ravi on andmestikust tuvastada keerulisem. Andmestikust välja päritud toimeaine paarid tuleks kindlasti valideerida, sest ligikaudu 60% tekkinud paare on ebatõenäolised. Üks võimalus on keskenduda vaid sagedastele kõrvaltoimetele, et saada suur osa potentsiaalseid paare andmestikust kätte.

Hetkel on andmetes müra hulk suur ja tuleb tulemuste analüüsi lisada juurde erinevaid faktoreid, mida arvesse võtta, et saada korrektsemad tulemused. Üheks võimaluseks on võtta andmestikust tuvastatud paaride puhul arvesse diagnoosikoodid, ennekõike leevendavate ravimite osas, et näha, kas ravim A võimalikud kõrvaltoimed klapivad välja kirjutatud leevendava ravimiga B. Samuti tuleks arvestada, kas patsient on saanud konkreetse diagnoosi, millele võimalik kõrvaltoime viitab. Mõistlik on arvestada iga patsiendi puhul üksnes esimest korda välja kirjutatud ravimeid, sest tõsise kõrvaltoime ilmnemisel kirjutatakse edaspidi välja alternatiivne ravim, et vältida kõrvaltoime taastekkimist. Diagnoosikoodide kasutamine ei pruugi olla kõige usaldusväärsem, sest need ei pruugi olla kõikidel juhtudel õigesti määratud. Antud magistr töö tulemustest selgus, et kõrvaltoime tekkimise sageduse arvestamine võib olla ka oluline faktor, mida tuleks analüüsis arvestada. Sagedasti esinevate kõrvaltoimete puhul on andmestikus tuvastatud paaride vaheline seos tõenäolisem, kui harva esinevate kõrvaltoimete puhul. Kuna pakendi infolehel võivad samad kõrvaltoimed olla esindatud erineva sagedusega, siis sageduse arvesse võtmine võib osutuda keeruliseks. Mitmed teadusuuringud on kasutanud epikriisides sisalduvat infot, et tuvastada kõrvaltoimeid (Gancheva jt, 2023; Kuerec jt, 2023). Hetkel tegeleb sellega ka terviseinformaatika töörühm Tartu Ülikoolis. Eestis on proovitud ka kasutada loomuliku keele mudelit epikriisidest kõrvaltoimete tuvastamiseks (Kuulmets, 2019). Sellest tulenevalt on soovitusena edaspidi võrrelda epikriisides sisalduva informatsiooni põhjal tuvastatud kõrvaltoimeid käesoleva töö tulemustega ja kombineerida usaldusväärsema tulemuse saavutamiseks. Kõige parem oleks kõrvaltoimete korrektseks tuvastamiseks kasutada erinevaid allikaid, et saada täielikum pilt. Kindlasti tuleb sarnaste tööde puhul tulemused valideerida ning see eeldab meditsiinilise haridusega spetsialistide kaasamist.

Käesolevas magistr töö pakuti välja ja katsetati ühte võimalikku meetodit kõrvaltoimete tuvastamiseks, kasutades retseptiandmeid. Uuringu tulemuste põhjal võib väita, et meetodi abil on võimalik tuvastada potentsiaalsed kõrvaltoimeid põhjustanud ja neid leevendanud ravimi toimeainete paarid, aga põhjuslikku seost tekkinud paaride vahel on keeruline kinnitada. Hetkel polnud võimalik tuvastada, kas ravimite vahel esines reaalne seos, kas need sattusid kokku juhuslikult või kasutati kombinatsioonravimina. Küsimus on ka ajaakna valikus: kas 90 päeva ja 30 päeva on kõrvaltoimete tuvastamiseks piisav või tuleks hoopis ajaakna valikut kahandada? Zhan jt (2020) leidsid, et erinevate pikkusega ajaakende valik (28 ja 14 päeva) võimaldas tuvastada kõrvaltoimete paare, mis pikema ajaakna puhul (42 päeva) ei tulnud esile, näiteks vere glükoosisisaldust alandavad ja immuunsüsteemi pärssivad ravimid. Kitsam ajaakna valik toob kaasa ka rohkem valepositiivseid tulemusi, seega tuleb leida optimaalne vahemik. Selleks, et meetodit edasi arenda on vaja täiendavad andmeid. Edaspidi saaks teostada sama analüüsi väiksemale alamosale andmestikust (näiteks keskenduda üksnes südame ja veresoonkonna grupi kõrvaltoimetele), mis võimaldaks minna tulemustes veel sügavamale, võttes arvesse ka diagnoosikoodid. Samuti saaks valida väiksema ajaakna, kui 30 päeva (näiteks 10 või 14 päeva) ja vaadata, kas sel viisil on võimalik tuvastada paare, mida praegune valik ei võimaldanud.

6. Kokkuvõte

Ravimi kõrvaltoimet defineeritakse kui kahjulikku ja soovimatut reaktsiooni, mis ilmneb teatud ravimite kasutamise käigus. Info ravimi ohutuse ja võimalike kõrvaltoimete esinemise kohta saadakse kliinilistest uuringutest, kuid kuna sealne valim on väike ning ei sisalda patsiente, kel esinevad kaasnevad haigused või kes kasutavad mitmeid ravimeid samaaegselt, ei ole kõiki võimalikke kõrvaltoimeid ette näha. Seetõttu on oluline, et kliiniliste katsete järgselt ehk tavakasutamise käigus kogutakse andmeid kõrvaltoimete kohta edasi. Kuna kõrvaltoime teatise esitatakse vähe ning neis esineb osaline info dubleerimine, ei saa nende andmete põhjal viia korrektselt läbi ravimiohutuse alast järelevalvet. Sellest tulenevalt esineb nõudlus muude meetodite järele, mis võimaldaks tuvastada rohkem kõrvaltoimeid ja mille tulemused oleksid usaldusväärsed. Retseptiandmete kasutamist peetakse üheks oluliseks võimaluseks, mis aitaks tuvastada kõrvaltoimeid, mille kohta on seni info puudulik, või aitaks parandada kõrvaltoimete esinemissageduse täpsust. Antud magistritöö on autorile teadaolevalt esimene Eestis, kus kasutati retseptiandmeid kõrvaltoimete tuvastamiseks ja puudus igasugune informatsioon sümptomite ja diagnoosi kohta.

Käesolevas töös uuriti, kas terviseandmete andmebaasis esinevate retseptiandmete põhjal on võimalik tuvastada potentsiaalseid kõrvaltoimeid põhjustanud ja neid leevendanud ravimite paare. Kasutatud andmestik sisaldas 10% juhuslikult valitud Eesti elanikkonnast, täpsemalt 139 987 patsiendi andmeid, kes on aastatel 2012–2019 välja ostnud 7 207 212 retsepti. Kõige sagedamini kirjutati välja vererõhu- ja südameravimit metoprolool, mille puhul tuvastati andmestikus ka kõige rohkem võimalikke kõrvaltoimeid. Enamasti esines neid 51+ aastaste vanuserühmas. Vanuserühmas 31+ tekitasid võimalikke kõrvaltoimeid valdavalt erinevad antidepressandid ja rahustid, põhjustades ilmselt unehäireid või võõrutusnähtusid, mille leevendamiseks võidi kasutada unerohutusi.

Võimalikke kõrvaltoimeid põhjustanud ja neid leevendanud toimeaine paare vaadati 90-päevase ja 30-päevase ravimi toimeainete väljaostmise vahemikus. Kuna mõlemas alamandmestikus esinenud paarid olid enamjaolt samad ja erinevus seisnes suuresti registreeritud juhtumite arvus, esitati tulemused nende paaride kohta, kus võimalikku kõrvaltoimet põhjustava ja seda leevendava ravimi välja ostmise periood jäi 90 päeva sisse. Kokku tuvastati andmestikus üle 43 000 võimaliku toimeaine paari. Peale andmete valideerimist jäi edasiseks analüüsiks alles vaid väike osa, sest paljude paaride vahel puudus potentsiaalne seos – mõlemad toimeained olid välja kirjutatud erinevate terviseprobleemide leevendamiseks ja sattusid andmestikku kokku valitud ajaperioodi tõttu või oli tegemist ravivahetusega. Edasine analüüs tuvastas, et suuremas osas alles jäänud paaride vahel võis esineda põhjustav → leevendav seos. Kahtlusi tekitasid need paarid, kus ravimi kasutamisest tekkiv võimalik kõrvaltoime esines ravimi infolehtede põhjal väga harva, aga registreeritud juhtumite arv oli kõrge. Sellisel juhul on võimalus, et toimeaineid võidi kasutada kombinatsioonravina (näiteks metoprolool → diasepaam) või võimalikku kõrvaltoimet tekitanud ja leevendanud ravimid sattusid samasse ajaaknasse kokku juhuslikult (näiteks osa juhtumeid metoprolool → zopikloon). Kuigi võimaliku ravivahetusega seotud enamik paare jäid lõppanalüüsist välja, võisid mõned siiski andmestikku sisse jääda, kuna võimalike kõrvaltoimete hulk oli nii lai ja sobis kokku leevendava ravimiga.

Retseptiandmed pakuvad head täiendavat võimalust tuvastada kõrvaltoimeid ja selle käigus parandada ravimiohutuse alast järelevalvet. Töös kasutatud meetodi plussiks on efektiivsus ja lihtsus. Miinuseks on tulemuste tõlgendamise keerukus. Töö tulemustena tekkinud paaride õiguse kontrollimine eeldab meditsiinalaste teadmiste olemasolu. Olemasolevat meetodit tuleb

kindlasti edasi täiendada. Seetõttu on mõistlik keskenduda vaid ravimipaaridele, kus võimalik kõrvaltoime esineb sagedasti. Kuna antud magistritöö raames võeti arvesse kõik andmebaasis esinevad retseptid, võib tulemustes esineda palju müra. Antud tööd on võimalik edasi arendada keskendudes vaid kitsale kohordile (näiteks südame ja veresoonkonna grupile), mis võimaldab minna tulemuste analüüsiga veel sügavamale. Üheks võimaluseks oleks veel kasutada diagnoosikode, mis võimaldaksid tekkinud paaride vahelisi seoseid paremini valideerida ning koguda teavet epikriisi tekstidest.

Viidatud kirjandus

- Ahmad, S. R. (2003). Adverse drug event monitoring at the Food and Drug Administration: your report can make a difference. *Journal of general internal medicine*, 18, 57-60.
- Ahmed, A. I., van Mierlo, P., & Jansen, P. (2010). Sleep disorders, nightmares, depression and anxiety in an elderly patient treated with low-dose metoprolol. *General hospital psychiatry*, 32(6), 646-e5.
- Alkaff, R. N., Kamigaki, T., Saito, M., Ariyanti, F., Iriani, D. U., & Oshitani, H. (2019). Use of antibiotics for common illnesses among children aged under 5 years in a rural community in Indonesia: a cross-sectional study. *Tropical Medicine and Health*, 47(1), 1-9.
- Arnaud, M., Bégau, B., Thurin, N., Moore, N., Pariente, A., & Salvo, F. (2017). Methods for safety signal detection in healthcare databases: a literature review. *Expert opinion on drug safety*, 16(6), 721-732.
- Bailey, C., Peddie, D., Wickham, M. E., Badke, K., Small, S. S., Doyle-Waters, M. M., ... & Hohl, C. M. (2016). Adverse drug event reporting systems: a systematic review. *British journal of clinical pharmacology*, 82(1), 17-29.
- Banda, J. M., Callahan, A., Winnenburg, R., Strasberg, H. R., Cami, A., Reis, B. Y., ... & Shah, N. H. (2016). Feasibility of prioritizing drug–drug-event associations found in electronic health records. *Drug safety*, 39, 45-57.
- Batel Marques, F., Penedones, A., Mendes, D., & Alves, C. (2016). A systematic review of observational studies evaluating costs of adverse drug reactions. *ClinicoEconomics and outcomes research*, 413-426.
- Bates, D. W., Boyle, D. L., Vliet, M. B. V., Schneider, J., & Leape, L. (1995a). Relationship between medication errors and adverse drug events. *Journal of general internal medicine*, 10, 199-205.
- Bates, D. W., Cullen, D. J., Laird, N., Petersen, L. A., Small, S. D., Servi, D., ... & Edmondson, A. (1995b). Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. *Jama*, 274(1), 29-34.
- Bates, D. W. (1998). Drugs and adverse drug reactions: how worried should we be?. *Jama*, 279(15), 1216-1217.
- Bathelt, F. (2021). The usage of OHDSI OMOP—a scoping review. *Proceedings of the German Medical Data Sciences (GMDS)*, 95-95.
- Beijer, H. J. M., & De Blaey, C. J. (2002). Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharmacy World and Science*, 24(2), 46-54.
- Benton, A., Ungar, L., Hill, S., Hennessy, S., Mao, J., Chung, A., Leonard, C.E. & Holmes, J. H. (2011). Identifying potential adverse effects using the web: A new approach to medical hypothesis generation. *Journal of biomedical informatics*, 44(6), 989-996.
- Berger, W. E., Ames, D. E., & Harrison, D. (2004, November). A patient satisfaction survey comparing levalbuterol with racemic albuterol in children. In *Allergy and asthma proceedings* (Vol. 25, No. 6, p. 437). OceanSide Publications.

- Bonn, D. (1998). Adverse drug reactions remain a major cause of death. *The Lancet*, 351(9110), 1183.
- Bouvy, J. C., De Bruin, M. L., & Koopmanschap, M. A. (2015). Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug safety*, 38, 437-453.
- Brewer, T., & Colditz, G. A. (1999). Postmarketing surveillance and adverse drug reactions: current perspectives and future needs. *Jama*, 281(9), 824-829.
- Brody, D. J., & Gu, Q. (2020). *Antidepressant use among adults: United States, 2015-2018* (p. 8). Washington, DC, USA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics.
- Chaabane, N. B., & Al-Adhba, H. S. (2015). Ciprofloxacin-containing versus clarithromycin-containing sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A randomized trial. *Indian Journal of Gastroenterology*, 34, 68-72.
- Chai, G., Governale, L., McMahon, A. W., Trinidad, J. P., Staffa, J., & Murphy, D. (2012). Trends of outpatient prescription drug utilization in US children, 2002–2010. *Pediatrics*, 130(1), 23-31.
- Crystal, S., Akincigil, A., Bilder, S., & Walkup, J. T. (2007). Studying prescription drug use and outcomes with Medicaid claims data strengths, limitations, and strategies. *Medical care*, 45(10 SUPPL), S58.
- Cutroneo, P. M., & Polimeni, G. (2016). Adverse Drug Reactions: Definitions, Classifications and Regulatory Aspects. *Pharmacovigilance in Psychiatry*, 9-25.
- Davies, E. C., Green, C. F., Taylor, S., Williamson, P. R., Mottram, D. R., & Pirmohamed, M. (2009). Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS one*, 4(2), e4439.
- de Oliveira Costa, J., Gillies, M. B., Schaffer, A. L., Peiris, D., Zoega, H., & Pearson, S. A. (2023). Changes in antidepressant use in Australia: a nationwide analysis (2015–2021). *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 57(1), 49-57.
- Edwards, I. R., & Aronson, J. K. (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The lancet*, 356(9237), 1255-1259.
- Einarson, T. R. (1993). Drug-related hospital admissions. *Annals of Pharmacotherapy*, 27(7-8), 832-840.
- Eriksson, R., Aagaard, L., Jensen, L. J., Borisova, L., Hørlück, D., Brunak, S., & Hansen, E. H. (2014). Discrepancies in listed adverse drug reactions in pharmaceutical product information supplied by the regulatory authorities in Denmark and the USA. *Pharmacology Research & Perspectives*, 2(3), e00038.
- Euroopa Ühenduste Komisjon. Komisjoni talitluste töödokument. Ettepanek: Euroopa Parlamendi ja Nõukogu määrus, millega muudetakse inimintervishoius kasutatavate ravimite ohutuse järelevalve osas määrust (EÜ) nr 726/2004, milles sätestatakse ühenduse kord inim- ja veterinaarravimite lubade andmise ja järelevalve kohta ning millega asutatakse Euroopa Ravimiamet ning Ettepanek: Euroopa Parlamendi ja Nõukogu direktiiv, millega muudetakse ravimiohutuse järelevalve osas direktiivi 2001/83/EÜ inimintervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta. 2008.
[https://www.europarl.europa.eu/RegData/docs_autres_institutions/commission_europeenne/sec/2008/2671/COM_SEC\(2008\)2671_ET.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/docs_autres_institutions/commission_europeenne/sec/2008/2671/COM_SEC(2008)2671_ET.pdf) (21.12.2023)

European Commission. (2009). A guideline on summary of product characteristics Revision 2.

European Commission. Proposal for a regulation amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use. Regulation (EC) No 726/2004. Impact assessment. (2008). Kättesaadav: http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/pharmpack_12_2008/pharmacovigilance-ia-vol1_en.pdf (10.09.2023).

European Medicines Agency. Enerzair Breezhaler: EU summary of product characteristics. (2020). <https://www.ema.europa.eu>. (10.09.2023).

Evans, S. J., Waller, P. C., & Davis, S. (2001). Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 10(6), 483-486.

Farahmand, F., Mohammadi, T., Najafi, M., Fallahi, G., Khodadad, A., Motamed, F., Marashi, S.M., Shoaran, M. & Rafsanjani, R. N. (2016). Comparison of ciprofloxacin-based triple therapy with conventional triple regimen for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Acta Medica Iranica*, 395-400.

Franconi, F., & Campesi, I. (2014). Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. *British journal of pharmacology*, 171(3), 580-594.

Gancheva, T., Ganeva, M., & Hristakieva, E. (2023). Urticarial adverse drug reactions to ACE inhibitors and beta-blockers. *Trakia Journal of Sciences*, 21(1), 43.

Geer, M. I., Koul, P. A., Tanki, S. A., & Shah, M. Y. (2016). Frequency, types, severity, preventability and costs of Adverse Drug Reactions at a tertiary care hospital. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 81, 323-334.

Hallas, J. (1996). Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiology*, 7(5), 478-484.

Ho, T. B., Le, L., Thai, D. T., & Taewijit, S. (2016). Data-driven approach to detect and predict adverse drug reactions. *Current pharmaceutical design*, 22(23), 3498-3526.

Hoang, T., Liu, J., Roughead, E., Pratt, N., & Li, J. (2018). Supervised signal detection for adverse drug reactions in medication dispensing data. *Computer methods and programs in biomedicine*, 161, 25-38.

Hockenhull, J., Amioka, E., Black, J. C., Haynes, C. M., Dargan, P. I., Dart, R. C., & Wood, D. M. (2019). Nonmedical use of alprazolam in the UK: Results from a nationally representative survey. *British journal of clinical pharmacology*, 85(8), 1841-1845.

Hu, C. G., Yuan, G. S., Huang, H. P., Liu, J. W., Zhou, Y. C., Ren, Y. Y., Li, Y., Tan W.J., Su, M.L., & Zhou, Y. P. (2017). Depression and anxiety caused by pegylated interferon treatment in patients with chronic hepatitis B and the therapeutic effects of escitalopram and alprazolam. *Nan Fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University*, 37(9), 1201-1205.

Jick, H. (1974). Drugs—remarkably nontoxic. *New England Journal of Medicine*, 291(16), 824-828.

Jin, X., Chandramouli, C., Allocco, B., Gong, E., Lam, C. S., & Yan, L. L. (2020). Women's participation in cardiovascular clinical trials from 2010 to 2017. *Circulation*, 141(7), 540-548.

Junqueira, D. R. G., Carvalho, M. D. G., & Perini, E. (2013). Heparin-induced thrombocytopenia: a review of concepts regarding a dangerous adverse drug reaction. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 59, 161-166.

Kalisch, L. M., Caughey, G. E., Barratt, J. D., Ramsay, E. N., Killer, G., Gilbert, A. L., & Roughead, E. E. (2012). Prevalence of preventable medication-related hospitalizations in Australia: an opportunity to reduce harm. *International Journal for Quality in Health Care*, 24(3), 239-249.

Kane-Gill, S. L., Kirisci, L., Verrico, M. M., & Rothschild, J. M. (2012). Analysis of risk factors for adverse drug events in critically ill patients. *Critical care medicine*, 40(3), 823.

Kaufman, G. (2016). Adverse drug reactions: classification, susceptibility and reporting. *Nursing standard*, 30(50).

Knox, B. L., Luyet, F. M., & Esernio-Jenssen, D. (2020). Medical neglect as a contributor to poorly controlled asthma in childhood. *Journal of Child & Adolescent Trauma*, 13, 327-334. <https://doi.org/10.1007/s40653-019-00290-0>

Kõlves, K., Volmer, D., & Kõlves, K. (2010). Ravimite kõrvaltoimete avastamise ja teatamise analüüs Lõuna-Eesti apteekrite hoiakute ning arvamuste põhjal. *Eesti Arst*. <https://doi.org/10.15157/ea.v0i0.10722>

Kuerec, AH, Bebitoglu, BT, Oguz, E, Mesci, B, & Bulut, N. (2023). Evaluation of inappropriate drug use in geriatric patients using the TIME-to-STOP/TIME-to-START criteria in a tertiary hospital. *Journal of Research in Pharmacy*, 27(2).

Kuulmets, HA. (2019). Phrase similarity measures based on Word Mover's Distance. Tartu Ülikooli arvutiteaduse instituudi magistritöö. <https://dspace.ut.ee/server/api/core/bitstreams/fb5b85c4-c06c-4f83-a50b-726bfd5c0ce7/content> (21.12.23)

Lai, E. C. C., Pratt, N., Hsieh, C. Y., Lin, S. J., Pottgärd, A., Roughead, E. E., Kao Yang, Y.H. & Hallas, J. (2017). Sequence symmetry analysis in pharmacovigilance and pharmacoepidemiologic studies. *European journal of epidemiology*, 32, 567-582.

Laurence, D. R., & Carpenter, J. (1998). A dictionary of pharmacology and allied topics. (*No Title*).

Lazarou, J., Pomeranz, B. H., & Corey, P. N. (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Jama*, 279(15), 1200-1205.

Lee, C. Y., & Chen, Y. P. P. (2019). Machine learning on adverse drug reactions for pharmacovigilance. *Drug discovery today*, 24(7), 1332-1343.

Leheny, S. (2017) 'Adverse event,' not the same as 'side effect'. <https://www.pharmacytimes.com/contributor/shelby-leheny-pharmd-candidate-2017/2017/02/adverse-event-not-the-same-as-side-effect> (24.12.2023).

Lindquist, M., & Edwards, I. R. (1993). Adverse drug reaction reporting in Europe: some problems of comparison. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 4(1), 35-45.

Lopez-Gonzalez, E., Herdeiro, M. T., & Figueiras, A. (2009). Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug safety*, 32, 19-31.

Maaroos, H.I. Helicobacter pylori infektsiooni ravi põhimõtted Euroopa Maastrichti III konsensusotsuses: võrdlus Eesti ravi-ja diagnostikajuhenditega. *Eesti Arst*, 2007, 86, lk 416–419.

Madigan, D., Simpson, S., Hua, W., Paredes, A., Fireman, B., & Maclure, M. (2015). The self-controlled case series: Recent developments. *Columbia University*.

Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A. & Zannad, F. (2014). 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood pressure*, 23(1), 3-16.

Margraff, F., & Bertram, D. (2014). Adverse drug reaction reporting by patients: an overview of fifty countries. *Drug safety*, 37, 409-419.

Maxwell, J. C. (2006). *Trends in the abuse of prescription drugs*. The University of Texas at Austin: Gulf Coast Addiction Technology Transfer Center.

Mir, A. H., Dumka, V. K., Sultan, F., & Lonare, M. K. (2022). Genotoxic effects of drospirenone and ethinylestradiol in human breast cells (in vitro) and bone marrow cells of female mice (in vivo). *Drug and Chemical Toxicology*, 45(4), 1493-1499.

Ng, L. E., Halliwell, B., & Wong, K. P. (2008). Nephrotoxic cell death by diclofenac and meloxicam. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 369(3), 873-877.

Nguyen, J. K., Fouts, M. M., Kotabe, S. E., & Lo, E. (2006). Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*, 4(1), 36-41.

Oja, M., Tamm, S., Mooses, K., Pajusalu, M., Talvik, H. A., Ott, A., Laht, M., Malk, M., Lõo, M., Holm, J., & Reisberg, S. (2023). Transforming Estonian health data to the Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP) common data model: Lessons learned. *JAMIA open*, 6(4), ooad100.

Patton, K., & Borshoff, D. C. (2018). Adverse drug reactions. *Anaesthesia*, 73, 76-84.

Petri, H., De Vet, H. C. W., Naus, J., & Urquhart, J. (1988). Prescription sequence analysis: a new and fast method for assessing certain adverse reactions of prescription drugs in large populations. *Statistics in medicine*, 7(11), 1171-1175.

Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A. K., Walley, T. J., Farrar, K., Park, B.K & Breckenridge, A. M. (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Bmj*, 329(7456), 15-19.

Pourebrahim, B., & Keyvanpour, M. (2020, October). Adverse drug reaction detection using data mining techniques: A review article. In *2020 10th International Conference on Computer and Knowledge Engineering (ICCCKE)* (pp. 118-123). IEEE.

Rademaker, M. (2001). Do women have more adverse drug reactions?. *American journal of clinical dermatology*, 2, 349-351.

Ravimiamet. <https://www.ravimiamet.ee/teave-patsiendile-ravimi-korvaltoimest-teatamiseks#korvaltoime-moiste> (2.12.2023)

Ravimiameti statistika aastaraamat. (2021). <https://ravimiamet.ee/media/850/download> (12.12.2023)

Ravimiameti statistika aastaraamat. (2022). <https://ravimiamet.ee/media/1211/download> (12.12.2023)

Ravimiseadus (01.02.2005). *Riigi Teataja I*. Kasutatud 24.12.2023, <https://www.riigiteataja.ee/akt/RavS>

Rawlins, M. D. (1995). Pharmacovigilance: paradise lost, regained or postponed?: the William withering lecture 1994. *Journal of the Royal College of Physicians of London*, 29(1), 41.

Rawlins, M.D & Thompson, J.W. (1997) Pathogenesis of adverse drug reactions. Davies, D.M(toim), *Textbook of adverse drug reactions* (lk 44). Oxford: Oxford University Press.

Ray, W. A., Chung, C. P., Murray, K. T., Hall, K., & Stein, C. M. (2009). Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *New England journal of medicine*, 360(3), 225-235.

Realo, A., van Middendorp, H., Kõöts-Ausmees, L., Allik, J., & Evers, A. W. (2018). Role of personality traits in reporting the development of adverse drug reactions: a prospective cohort study of the Estonian general population. *BMJ open*, 8(7).

Riegelman, R. K. (1981). What to do until the FDA arrives. *Postgraduate Medicine*, 70(6), 103-108.

Rohilla, A., & Yadav, S. (2013). Adverse drug reactions: an overview. *Int J Pharmacol Res*, 3(1), 10-2.

Rothman, K. J., Lanes, S., & Sacks, S. T. (2004). The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 13(8), 519-523.

Rottenkolber, D., Schmiedl, S., Rottenkolber, M., Farker, K., Saljé, K., Mueller, S., Hippus, M, Tuermann, P.A & Net of Regional Pharmacovigilance Centers. (2011). Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 20(6), 626-634.

Sakiris, M. A., Sawan, M., Hilmer, S. N., Awadalla, R., & Gnjjidic, D. (2021). Prevalence of adverse drug events and adverse drug reactions in hospital among older patients with dementia: A systematic review. *British journal of clinical pharmacology*, 87(2), 375-385.

Saks, K., Kolk, H., Soots, A., Takker, U., & Vask, M. (2003). Prevalence of cardiovascular disorders among the elderly in primary care in Estonia. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 21(2), 106-109.

Sandberg, A., Salminen, V., Heinonen, S., & Sivéén, M. (2022, May). Under-Reporting of Adverse Drug Reactions in Finland and Healthcare Professionals' Perspectives on How to Improve Reporting. In *Healthcare* (Vol. 10, No. 6, p. 1015). MDPI.

Schatz, S., & Weber, R. J. (2015). Adverse drug reactions. *Pharmacy Practice*, 1(1).

Schmitt, G., Parrott, N., Prinssen, E., & Barrow, P. (2017). The great barrier belief: The blood–brain barrier and considerations for juvenile toxicity studies. *Reproductive Toxicology*, 72, 129-135.

- Schuh, S., Johnson, D. W., Callahan, S., Canny, G., & Levison, H. (1995). Efficacy of frequent nebulized ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma. *The Journal of pediatrics*, 126(4), 639-645.
- Scott, S., & Thompson, J. (2014). Adverse drug reactions. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 15(5), 245-249.
- Shah, R., Babar, A., Patel, A., Dortonne, R., & Jordan, J. (2020). Metoprolol-associated central nervous system complications. *Cureus*, 12(5).
- Smith Marsh, D. E. (2018). Overview of Adverse Drug Reactions. Merck Manual, Merck and Company, Inc.
- Smyth, R. M. D., Gargon, E., Kirkham, J., Cresswell, L., Golder, S., Smyth, R., & Williamson, P. (2012). Adverse drug reactions in children—a systematic review. *PloS one*, 7(3), e24061.
- Srinivasan, R., & Ramya, G. (2011). Adverse drug reaction-causality assessment. *Int J Res Pharm Chem*, 1(3), 606-12.
- Zhan, C., Roughead, E., Liu, L., Pratt, N., & Li, J. (2018). A data-driven method to detect adverse drug events from prescription data. *Journal of Biomedical Informatics*, 85, 10-20.
- Zhan, C., Roughead, E., Liu, L., Pratt, N., & Li, J. (2020). Detecting potential signals of adverse drug events from prescription data. *Artificial intelligence in medicine*, 104, 101839.
- Tahmasbi V. (2020). Side Effects vs. Adverse Event. <https://www.iwpharmacy.com/blog/side-effect-vs.-adverse-event> (24.12.23).
- Tasa, T., Krebs, K., Kals, M., Mägi, R., Lauschke, V. M., Haller, T., Puurand, T., Remm, M., Esko, T., Metspalu, A., & Milani, L. (2019). Genetic variation in the Estonian population: pharmacogenomics study of adverse drug effects using electronic health records. *European Journal of Human Genetics*, 27(3), 442-454.
- Uguz, F., Sahingoz, M., Kose, S. A., Ozbebit, O., Sengul, C., Selvi, Y., Sengul, C.B., Ayhan, M.G., Dagistanli, A., & Askin, R. (2012). Antidepressants and menstruation disorders in women: a cross-sectional study in three centers. *General hospital psychiatry*, 34(5), 529-533.
- Wahab, I. A., Pratt, N. L., Ellett, L. K., & Roughead, E. E. (2016). Sequence symmetry analysis as a signal detection tool for potential heart failure adverse events in an administrative claims database. *Drug safety*, 39, 347-354.
- Wahab, I. A. (2013). Sequence symmetry analysis and disproportionality analyses: what percentage of adverse drug reaction do they signal? *Advances in Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, 2.
- Valinciute-Jankauskiene, A., & Kubiliene, L. (2021). Adverse drug reaction reporting by patients in 12 European countries. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(4), 1507.
- van Boven, J. F., de Jong-van den Berg, L. T., & Vegter, S. (2013). Inhaled corticosteroids and the occurrence of oral candidiasis: a prescription sequence symmetry analysis. *Drug safety*, 36, 231-236.
- van Puijenbroek, E. P., Bate, A., Leufkens, H. G., Lindquist, M., Orre, R., & Egberts, A. C. (2002). A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous

reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 11(1), 3-10.

Watz, H., Hohlfeld, J. M., Singh, D., Beier, J., Diamant, Z., Liu, J., Hua, S., Abd-Elaziz, K., Pinot, P., Jones, I., & Tillmann, H. C. (2020). indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate compared with salmeterol/fluticasone propionate in patients with asthma: a randomized controlled cross-over study. *Respiratory Research*, 21, 1-5.

World Health Organization. <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification> (24.12.2023)

World Health Organization. (1972). *International drug monitoring: the role of national centres, report of a WHO meeting [held in Geneva from 20 to 25 September 1971]*. World Health Organization.

Yadav, A., Bharat, B. S., & Montrose, S. (2022). Abnormal Uterine Bleed in a Postmenopausal Woman With the Use of Escitalopram. *Cureus*, 14(3).

Lisa 1. Pakendi infolehtedelt eraldatud kõrvaltoimed, nende esinemissagedus pakendi infolehtedel (vähemalt 1000 infolehel) ja vastavat kõrvaltoimet iseloomustav grupi nimetus

Kõrvaltoime	Tõlge inglise keeles	Esinemised	Kõrvaltoime grupp
valu	pain	21038	Sümptom
lööve	a rash	16828	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
iiveldus	nausea	15881	Kesknärvisüsteem
pearinglus	dizziness	14521	Kesknärvisüsteem
peavalu	headache	14379	Kesknärvisüsteem
oksendamise	vomiting	14219	Kesknärvisüsteem
põletik	inflammation	13962	Infektsioon
turse	swelling	13481	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
kõhulahtisus	diarrhea	13109	Seedetrakt
kinnisus	confinement	12754	Seedetrakt
nõrkus	weakness	12391	Sümptom
reaktsioonid	reactions	12006	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
väsimus	tiredness	11664	Sümptom
sügelus	itching	11598	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
tundlikkus	sensitivity	11342	Sümptom
palavik	fever	10745	Kesknärvisüsteem
vähene mine	decrease	10608	?
muutus	change	10596	?
kõhukinnisus	constipation	10572	Seedetrakt
kõhuvalu	abdominal pain	10556	Seedetrakt
unetus	insomnia	10431	Psühhiaariline
nahalööve	skin rash	9926	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
muutused	changes	8594	?
segasus	confusion	7870	Psühhiaariline
krambid	seizures	7626	Kesknärvisüsteem
kõha	cough	7451	Kopsu
depressioon	depression	7214	Psühhiaariline
lihasvalu	muscle pain	7053	Tugiliikumisaparaat
suukuivus	dry mouth	6925	Sümptom
unisus	drowsiness	6856	Psühhiaariline
sündroom	syndrome	6736	?
higi	sweat	6554	Kesknärvisüsteem
punetus	redness	6543	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
verejooks	bleeding	6427	Süda ja veresoonkond
hingamisraskus	difficulty breathing	5990	Kopsu
nõgestõbi	hives	5966	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
higistamine	sweating	5889	Sümptom
puudulikkus	deficiency	5814	?
tuimus	numbness	5765	Kesknärvisüsteem
puhitus	bloating	5551	Seedetrakt
haigus	disease	5419	?
kahjustus	damage	5372	?
pööratus	vertigo	5329	Kesknärvisüsteem
halb enesetunne	bad feeling	5285	Sümptom
maksapõletik	liver inflammation	5281	Maks
ärevus	anxiety	5162	Psühhiaariline
hood	hoods	5147	Kesknärvisüsteem
allergilised reaktsioonid	allergic reactions	5097	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
seljavalu	back pain	5070	Tugiliikumisaparaat
puna	red	5057	Immuunmoduleeritud reaktsioonid

värin	shiver	4982	Kesknärvisüsteem
värinad	tremors	4716	Kesknärvisüsteem
seedehäired	indigestion	4705	Seedetrakt
maitsetundlikkus	taste sensitivity	4595	Sümptom
õhupuhitus	air blow	4542	Seedetrakt
väljalangemine	relegation	4508	?
rahutus	restlessness	4493	Psühhiaartriline
hingeldus	shortness of breath	4353	Kopsu
kõhupuhitus	flatulence	4347	Seedetrakt
spasm	spasm	4264	Kesknärvisüsteem
õhetus	flushing	4240	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
minestamine	fainting	4223	Kesknärvisüsteem
nahareaktsioonid	skin reactions	4184	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
verevalum	bruise	4033	Süda ja veresoonkond
veritsus	bleeding	3972	Süda ja veresoonkond
peapööritus	dizziness	3887	Kesknärvisüsteem
ödeem	edema	3873	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
villid	blisters	3835	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
madal vererõhk	low blood pressure	3795	Süda ja veresoonkond
ebamugavus	discomfort	3767	Sümptom
ärritus	irritation	3750	Psühhiaartriline
ninaverejooks	nosebleeds	3735	Süda ja veresoonkond
valu rinnus	chest pain	3700	Süda ja veresoonkond
liigesevalu	joint pain	3659	Tugiliikumisaparaat
ebamugavustunne	discomfort	3657	Sümptom
kurguvalu	sore throat	3524	KNK
mälu	memory	3492	Mälu
hepatiit	hepatitis	3454	Maks
tõmbus	twitch	3435	Kesknärvisüsteem
lihasnõrkus	muscle weakness	3408	Tugiliikumisaparaat
hingamisraskused	breathing difficulties	3378	Kopsu
värisemine	trembling	3375	Kesknärvisüsteem
jäikus	stiffness	3374	Tugiliikumisaparaat
pekslemine	beating	3349	Süda ja veresoonkond
lihaskrambid	muscle cramps	3344	Tugiliikumisaparaat
hallutsinatsioon	hallucination	3270	Psühhiaartriline
ülitundlikkus	hypersensitivity	3260	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
tõmbused	jerks	3244	Kesknärvisüsteem
hallutsinatsioonid	hallucinations	3236	Psühhiaartriline
õhupuudus	shortness of breath	3227	Kopsu
halvenemine	deterioration	3166	?
minestus	passed out	3153	Kesknärvisüsteem
tromb	clot	3144	Süda ja veresoonkond
nägemishäired	visual disturbances	3124	Silm
uimasus	drowsiness	3068	Kesknärvisüsteem
neelamis	swallowing	3056	KNK
haavandid	ulcers	2987	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
tursed	swelling	2949	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
närvilisus	nervousness	2891	Psühhiaartriline
juuste väljalangemine	hair loss	2883	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
südamepekslemine	palpitations	2861	Süda ja veresoonkond
nahapunetus	skin redness	2846	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
erektsioon	erection	2838	Uroloogiline

külmavärinad	chills	2758	Sümptom
kaalu tõus	weight gain	2672	Sümptom
nõrkustunne	feeling weak	2635	Sümptom
arvu vähenemine	decrease in number	2630	?
infektsioonid	infections	2620	Infektsioon
kõrvetised	heartburn	2553	Seedetrakt
kõrge vererõhk	high blood pressure	2536	Süda ja veresoonkond
veresoonte põletik	inflammation of blood vessels	2525	Süda ja veresoonkond
nahaõhetus	skin flushing	2504	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
kae	kae	2497	Silm
maitsetundlikkuse muutus	change in sense of taste	2489	Sümptom
kollasus	yellowness	2475	Seedetrakt
metus	metus	2470	?
valgustund	light hour	2458	Kesknärvisüsteem
spasmid	spasms	2458	Tugiliikumisaparaat
helin	ringtone	2404	KNK
aneemia	anemia	2386	Süda ja veresoonkond
nohu	a cold	2360	KNK
valgustundlikkus	light sensitivity	2339	Kesknärvisüsteem
hägune	cloudy	2307	?
südamepuudulikkus	heart failure	2306	Süda ja veresoonkond
krambihood	seizures	2303	Kesknärvisüsteem
kõne	call	2278	KNK
maksaensüümide	liver enzymes	2259	Maks
urineerimine	urination	2233	Uroloogiline
infarkt	heart attack	2224	Süda ja veresoonkond
laigud	spots	2221	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
nõgeslööve	hives	2209	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
taseme tõus	level rise	2195	?
tundlikkuse muutused	sensitivity changes	2189	Sümptom
kõhunäärmepõletik	inflammation of the pancreas	2180	Seedetrakt
erüteem	erythema	2165	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
gaasid	gases	2163	Seedetrakt
kehakaalu tõus	weight gain	2158	Sümptom
kihelus	itching	2102	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
verevalumid	bruises	2056	Süda ja veresoonkond
angioödeem	angioedema	2053	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
liigesvalu	joint pain	2038	Tugiliikumisaparaat
nahasügelus	skin itching	2037	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
rütmihäired	rhythm disturbances	2016	Süda ja veresoonkond
kollatõbi	jaundice	1998	Maks
neeruprobleemid	kidney problems	1981	Uroloogiline
põletus	burn	1947	?
torkimistunne	pricking sensation	1944	Sümptom
kõrvalekalded	deviations	1917	?
isutus	loss of appetite	1912	Sümptom
ratsioon	ration	1907	?
kopsupõletik	pneumonia	1906	Kopsu
sügelemine	itching	1904	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
ärrituvus	irritability	1881	Psühhiaariline
maksapuudulikkus	liver failure	1877	Maks
neerupuudulikk	kidney failure	1867	Uroloogiline
valud	pains	1862	Sümptom

ninakinnisus	nasal congestion	1852	KNK
neerupuudulikkus	kidney failure	1803	Uroloogiline
ähmane nägemine	blurred vision	1793	Silm
neelamisraskus	difficulty swallowing	1787	KNK
lihasspasm	muscle spasm	1761	Tugiliikumisaparaat
impotentsus	impotence	1761	Uroloogiline
teadvuse	consciousness	1732	Kesknärvisüsteem
menstruatsioon	menstruation	1713	Günekoloogiline
lihasjäikus	muscle stiffness	1686	Tugiliikumisaparaat
vererõhu tõus	increase in blood pressure	1680	Süda ja veresoonkond
kehakaalu suurenemine	weight gain	1679	Sümptom
paistetud	swelling	1678	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
suurenenud higistamine	increased sweating	1656	Sümptom
suurenemine meestel	increase in men	1653	?
kõhugaasid	flatulence	1644	Seedetrakt
kuumahood	hot flushes	1631	Günekoloogiline
hingamisprobleemid	breathing problems	1630	Kopsu
tasakaaluhäired	balance disorders	1627	Kesknärvisüsteem
happe	acid	1626	?
janu	thirst	1616	Sümptom
tundlikkuse häired	sensitivity disorders	1612	Kesknärvisüsteem
insult	a stroke	1607	Kesknärvisüsteem
mälukaotus	memory loss	1604	Kesknärvisüsteem
hägune nägemine	blurred vision	1604	Silm
peetus	was held	1584	?
puutetundlikkus	touch sensitivity	1578	Sümptom
aeglus	slowness	1537	?
seksuaalfunktsioon	sexual function	1520	Uroloogiline
isu suurenemine	increase in appetite	1515	Sümptom
lihasspasmid	muscle spasms	1510	Tugiliikumisaparaat
vererõhu langus	drop in blood pressure	1503	Süda ja veresoonkond
kõhunäärme põletik	inflammation of the pancreas	1495	Infektsioon
kehakaalu langus	weight loss	1486	Sümptom
koorumine	hatching	1483	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
pinge	tension	1468	?
anoreksia	anorexia	1466	Sümptom
	inflammation of the mucous membrane	1465	Infektsioon
limaskestast põletik		1455	Kesknärvisüsteem
tundlikkuse vähenemine	decreased sensitivity	1435	KNK
kõnehäired	speech disorders	1426	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
värvuse muutus	color change	1420	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
naha punetus	redness of the skin	1419	?
pigistus	squeeze	1418	Süda ja veresoonkond
verejooksud	bleeding	1391	KNK
sumin	hum	1377	Tugiliikumisaparaat
kaelavalu	neck pain	1372	Süda ja veresoonkond
ebaregulaarne südamerütm	irregular heart rhythm	1362	Psühhiaariline
agressiivsus	aggressiveness	1354	Sümptom
põletustunne	burning sensation	1349	Uroloogiline
seksuaalfunktsiooni häired	sexual dysfunction	1345	Sümptom
rindade suurenemine	breast enlargement	1343	Psühhiaariline
hirmuunenäod	nightmares	1323	Tugiliikumisaparaat
valulikkus	soreness	1321	Kopsu
vilistav hingamine	wheezing		

aeglane	slow	1320 ?
ikterus	jaundice	1319 Maks
nägemise ähmastumine	blurred vision	1308 Silm
kipitus	tingling	1305 Sümptom
stenokardia	angina pectoris	1273 Süda ja veresoonkond
käitumine	behavior	1272 Psühhiaartriline
söögiisu vähenemine	loss of appetite	1269 Sümptom
lihastõmblus	muscle twitching	1265 Tugiliikumisaparaat
kohin	roar	1259 KNK
kiirenemine	acceleration	1244 ?
aktiivsuse suurenemine	increase in activity	1239 Psühhiaartriline
ensüümide aktiivsuse tõus	increase in enzyme activity	1215 Maks
palpitatsioonid	palpitations	1211 Süda ja veresoonkond
isu kaotus	loss of appetite	1210 Sümptom
näoturse	facial swelling	1209 Immuunmoduleeritud reaktsioonid
lihastõmbused	muscle spasms	1209 Tugiliikumisaparaat
tinnitus	tinnitus	1202 KNK
surm	death	1200 Seisund
verehüübed	blood clots	1191 Süda ja veresoonkond
hellus	tenderness	1190 Sümptom
tume uriin	dark urine	1188 Uroloogiline
söögiisu suurenemine	increase in appetite	1187 Sümptom
lööbed	rashes	1183 Immuunmoduleeritud reaktsioonid
segasusseisund	state of confusion	1183 Psühhiaartriline
väsimustunne	feeling tired	1169 Sümptom
erutus	excitement	1167 Psühhiaartriline
soolepõletik	intestinal inflammation	1165 Infektsioon
ketendus	flaking	1163 Immuunmoduleeritud reaktsioonid
südame rütmihäired	cardiac arrhythmias	1155 Süda ja veresoonkond
maitsetundlikkuse häired	taste disorders	1152 Sümptom
vigastus	an injury	1151 ?
maitsetundlikkuse muutused	changes in taste sensitivity	1150 Sümptom
rasked nahareaktsioonid	severe skin reactions	1147 Immuunmoduleeritud reaktsioonid
multiformne erüteem	erythema multiforme	1139 Immuunmoduleeritud reaktsioonid
neelamisraskused	difficulty swallowing	1138 KNK
vertiigo	vertigo	1136 Kesknärvisüsteem
südameinfarkt	heart attack	1133 Süda ja veresoonkond
suuhaavandid	mouth ulcers	1131 KNK
šokk	shock	1128 Süda ja veresoonkond
bilirubiin	bilirubin	1123 Seedetrakt
kukkumine	falling	1123 Sümptom
laigud nahal	spots on the skin	1121 Immuunmoduleeritud reaktsioonid
urtikaaria	urticaria	1109 Immuunmoduleeritud reaktsioonid
erektsoonihäired	erectile dysfunction	1109 Uroloogiline
aeglustumine	slowing down	1108 ?
õudusunenäod	nightmares	1101 Psühhiaartriline
enesetapu	suicide	1101 Psühhiaartriline
ebatavalised unenäod	unusual dreams	1097 Psühhiaartriline
ägenemine	exacerbation	1096 ?
bronhiit	bronchitis	1092 Kopsu
tunne kõhus	feeling in the stomach	1083 Sümptom
ejakulatsioon	ejaculation	1070 Uroloogiline
ekseem	eczema	1065 Immuunmoduleeritud reaktsioonid

maksafunktsiooni häired	liver function disorders	1055	Maks
üldine halb enesetunne	general malaise	1053	Sümptom
söögiisu kaotus	loss of appetite	1045	Sümptom
haigutamine	yawning	1038	Sümptom
hüpotensioon	hypotension	1035	Süda ja veresoonkond
vähk	cancer	1033	Onko
punalibled	red blood cells	1033	Süda ja veresoonkond
gastriit	gastritis	1025	Infektsioon
helin kõrvus	ringing in the ears	1018	KNK
kehatemperatuuri tõus	increase in body temperature	1008	Kesknärvisüsteem
astma	asthma	1008	Kopsu
luupus	lupus	1005	Immuunmoduleeritud reaktsioonid
tremor	tremor	1002	Kesknärvisüsteem

Lisa 2. Pakendi infolehtedelt eraldatud kõrvaltoimed, nende esinemissagedus pakendi infolehtedel (vähemalt 1000 infolehel) koos vastava pakendikoodi ja ATC koodiga. Lisas on välja toodud näitlikustamiseks andmestiku esimesed 20 rida aga kokku oli üle 1,3 miljoni rea

Pakendi kood	ATC kood	Kõrvaltoime	Sagedus
1000258	C03CA01	aeglane	Harv
1000258	C03CA01	aneemia	Harv
1000258	C03CA01	erythema multiforme	Aeg-ajalt
1000258	C03CA01	granulotsüütide vähesus veres	Väga harv
1000258	C03CA01	haigus	Väga harv
1000258	C03CA01	happe	Väga sage
1000258	C03CA01	iiveldus	Harv
1000258	C03CA01	kiirenenud südametegevus	Harv
1000258	C03CA01	kohin	Aeg-ajalt
1000258	C03CA01	kohin kõrvus	Aeg-ajalt
1000258	C03CA01	kõhulahtisus	Harv
1000258	C03CA01	kõhunäärme põletik	Väga harv
1000258	C03CA01	lööve	Aeg-ajalt
1000258	C03CA01	minestus	Aeg-ajalt
1000258	C03CA01	nahahaigus	Harv
1000258	C03CA01	nahapõletik	Aeg-ajalt
1000258	C03CA01	nekroos	Harv
1000258	C03CA01	oksendamine	Harv
1000258	C03CA01	peapööritus	Harv
1000258	C03CA01	peavalu	Harv

Lisa 3. Arsti poolt loodud tabel võimalikke kõrvaltoimeid leevendavate ravimitega ja/või ravimi toimeainete kohta koos kõrvaltoime grupiga. Immuunmod. mehhanism – Immuunmoduleeritud mehhanism

Kõrvaltoime grupp	Ravimid ja/või Toimeained	ATC
Elektrolüütide häired	Kalinor	A12BA01
Elektrolüütide häired	Panangin	A12BA81
Elektrolüütide häired	Kalinor	A12BA01
Immuunmod. mehhanism	Dimestil (dimetindeenmaleaat)	D04AA13
Immuunmod. mehhanism	Elocom (mometasoonfuroaat)	D07AC13
Immuunmod. mehhanism	Elocon (mometasoonfuroaat)	D07AC13
Immuunmod. mehhanism	Hydrocortisone DAK (Hüdrokortisoon)	D07AA02
Immuunmod. mehhanism	Advantan (Metüülprednisoloonatseponaat)	D07AC14
Immuunmod. mehhanism	Dermovat (Klobetasoolpropionaat)	D07AD01
Immuunmod. mehhanism	Betnovate (Beetametasoon)	D07AC01
Immuunmod. mehhanism	Cutivate (Flutikasoon)	D07AC17
Immuunmod. mehhanism	Diprosalic (Beetametasoon, salitsüülhape)	D07BC80
Immuunmod. mehhanism	Sal-Ekarzin (Beetametasoon, salitsüülhape)	D07BC80
Immuunmod. mehhanism	Sibicort (Hüdrokortisoon, kloorheksidiin)	D07BA80
Immuunmod. mehhanism	Alpicort (Prednisoloon, salitsüülhape)	D07XA81
Immuunmod. mehhanism	Aceterin (Tsetirisiindivesinikkloriid)	R06AE07
Immuunmod. mehhanism	Alyr (tsetirisiindivesinikkloriid)	R06AE07
Immuunmod. mehhanism	Bilastine (bilastiin)	R06AX29
Immuunmod. mehhanism	Cetirizin (tsetirisiindivesinikkloriid)	R06AE07
Immuunmod. mehhanism	Cetrix (Tsetirisiindivesinikkloriid)	R06AE07
Immuunmod. mehhanism	Cezera (Levotsetirisiindivesinikkloriid)	R06AE09
Immuunmod. mehhanism	Claritine (Loratadiin)	R06AX13
Immuunmod. mehhanism	Dasergin (desloratadiin)	R06AX27
Immuunmod. mehhanism	Kestine (Ebastiin)	R06AX22
Immuunmod. mehhanism	Opexa (bilastiin)	R06AX29
Immuunmod. mehhanism	Rupafin (rupatadiin)	R06AX28
Immuunmod. mehhanism	Tavegyl (Klemastiin)	R06AA04
Immuunmod. mehhanism	Xyzal (levotsetirisiindivesinikkloriid)	R06AE09
Immuunmod. mehhanism	Yosqiero (Desloratadiin)	R06AX27
Immuunmod. mehhanism	Zyrtec (tsetirisiindivesinikkloriid)	R06AE07
Immuunmod. mehhanism	Epipen (epinefriin)	C01CA24
Immuunmod. mehhanism	Adrenalin (epinefriin)	C01CA24
Immuunmod. mehhanism	Prednisolon (Prednisoloon)	H02AB06
Immuunmod. mehhanism	Abix (Hüdrokortisoon)	H02AB09
Immuunmod. mehhanism	Depo-Medrol (metüülprednisoloonatsetaati)	H02AB04
Immuunmod. mehhanism	Dexamethason (deksametasoon)	H02AB02
Immuunmod. mehhanism	Medrol (Metüülprednisoloon)	H02AB04
Immuunmod. mehhanism	Nodexon (deksametasoon)	H02AB02
Immuunmod. mehhanism	Epipen (epinefriin)	C01CA24
Immuunmod. mehhanism	Adrenalin (epinefriin)	C01CA24
Immuunmod. mehhanism	Prednisolon (Prednisoloon)	H02AB06
Immuunmod. mehhanism	Abix (Hüdrokortisoon)	H02AB09
Immuunmod. mehhanism	Depo-Medrol (metüülprednisoloonatsetaati)	H02AB04

Immuunmod. mehhanism	Dexamethason (deksametasoon)	H02AB02
Immuunmod. mehhanism	Medrol (Metüülprednisoloon)	H02AB04
Immuunmod. mehhanism	Nodexon (deksametasoon)	H02AB02
Kesknärvisüsteem	Aprepitant (Aprepitant)	A04AD12
Kesknärvisüsteem	Ondansetron (ondansetroon)	A04AA01
Kesknärvisüsteem	Kytril (Granisetron)	A04AA02
Kesknärvisüsteem	Aclexa (tselekoksiib)	M01AH01
Kesknärvisüsteem	Almiral (diklofenaknaatrium)	M01AB05
Kesknärvisüsteem	Brexin (piroksikaam)	M01AC01
Kesknärvisüsteem	Brufen (ibuprofeen)	M01AE01
Kesknärvisüsteem	Brumare (ibuprofeen)	M01AE01
Kesknärvisüsteem	Celebrex (tselekoksiib)	M01AH01
Kesknärvisüsteem	Celecoxib Accord (tselekoksiib)	M01AH01
Kesknärvisüsteem	Dekenor (deksketoprofeen)	M01AE17
Kesknärvisüsteem	Diclac (diklofenaknaatrium)	M01AB05
Kesknärvisüsteem	Dicloberl (diklofenaknaatrium)	M01AB05
Kesknärvisüsteem	Diclofenac (diklofenaknaatrium)	M01AB05
Kesknärvisüsteem	Diclopram (diklofenaknaatrium/omeprasool)	M01AB82
Kesknärvisüsteem	Dicuno (diklofenakkaalium)	M01AB05
Kesknärvisüsteem	Arcoxia (etorikoksiib)	M01AH05
Kesknärvisüsteem	Betiral (atseklofenak)	M01AB16
Kesknärvisüsteem	Dolmen (deksketoprofeen)	M01AE17
Kesknärvisüsteem	Etidylan (Etorikoksiib)	M01AH05
Kesknärvisüsteem	Etoricoxib (etorikoksiib)	M01AH05
Kesknärvisüsteem	Etoxib (etorikoksiib)	M01AH05
Kesknärvisüsteem	Ibumax (ibuprofeen)	M01AE01
Kesknärvisüsteem	Ibumetin (ibuprofeen)	M01AE01
Kesknärvisüsteem	Ibuprofen (ibuprofeen)	M01AE01
Kesknärvisüsteem	Ibustar (ibuprofeen)	M01AE01
Kesknärvisüsteem	Keto (ketoprofeen)	M01AE03
Kesknärvisüsteem	Ketonal (ketoprofeen)	M01AE03
Kesknärvisüsteem	Melox (meloksikaam)	M01AC06
Kesknärvisüsteem	Movalis (meloksikaam)	M01AC06
Kesknärvisüsteem	Naklofen (diklofenaknaatrium)	M01AB05
Kesknärvisüsteem	Nalgesin (naprokseennaatrium)	M01AE02
Kesknärvisüsteem	Nurofen (ibuprofeen)	M01AE01
Kesknärvisüsteem	Olfen (diklofenaknaatrium)	M01AB05
Kesknärvisüsteem	Recoxa (meloksikaam)	M01AC06
Kesknärvisüsteem	Relifex (nabumetoon)	M01AX01
Kesknärvisüsteem	Voltaren (diklofenakkaalium)	M01AB05
Kesknärvisüsteem	Volxol (diklofenakkaalium)	M01AB05
Kesknärvisüsteem	Algocalm (paratsetamool, kodeiinfosfaathemihüdraat)	N02AJ06
Kesknärvisüsteem	DHC Continus (dihüdrokodeiintartraat)	N02AA08
Kesknärvisüsteem	Paracetamol/Codeine (paratsetamool, kodeiinfosfaathemihüdraat)	N02AJ06
Kesknärvisüsteem	Oxycodone (oksükodoonvesinikkloriid)	N02AA05
Kesknärvisüsteem	OxyContin (oksükodoonvesinikkloriid)	N02AA05
Kesknärvisüsteem	Skudexa (tramadoolvesinikkloriid, deksketoprofeen)	N02AJ14

Kesknärvisüsteem	Tramadol (tramadoolvesinikkloriid)	N02AX02
Kesknärvisüsteem	Zaldiar (tramadoolvesinikkloriid, paratsetamool)	N02AJ13
Kesknärvisüsteem	Matrifen (fentanüül)	N02AB03
Kesknärvisüsteem	Olteron (tramadoolvesinikkloriid)	N02AX02
Kesknärvisüsteem	Sevredol (morfiinsulfaat)	N02AA01
Kesknärvisüsteem	ASA-Grindeks (Atsetüülsalitsüülhape)	N02BA01
Kesknärvisüsteem	Aspirin (atsetüülsalitsüülhape)	N02BA01
Kesknärvisüsteem	Paracetamol (paratsetamool)	N02BE01
Kesknärvisüsteem	Paramax (paratsetamool, kofeiin)	N02BE01
Kesknärvisüsteem	Betaserc	N07CA01
Kesknärvisüsteem	Arlevert (tsinnarisiin/dimenhüdrinaat)	N07CA80
Kesknärvisüsteem	Azalolum (tsinnarisiin/dimenhüdrinaat)	N07CA80
Kesknärvisüsteem	Betahistine (beetahistiindivesinikkloriid)	N07CA01
Kesknärvisüsteem	Cinnaron (Tsinnarisiin)	N07CA02
Kesknärvisüsteem	Vertimed (Beetahistiindivesinikkloriid)	N07CA01
Kopsuhaigused	Ventolin (Salbutamool)	R03AC02
Kopsuhaigused	Atrovent (ipratroopiumbromiid)	R03BB01
Kopsuhaigused	Prednisolon (Prednisoloon)	H02AB06
Kopsuhaigused	Aspirin (atsetüülsalitsüülhape)	B01AC06
Kopsuhaigused	Brilique	B01AC24
Kopsuhaigused	Cilozek (Tsilostasool)	B01AC23
Kopsuhaigused	Clexane (naatriumenoksapariin)	B01AB05
Kopsuhaigused	Clopidogreal	B01AC04
Kopsuhaigused	Eliquis	B01AF02
Kopsuhaigused	Lixiana (edoksabaani)	B01AF03
Kopsuhaigused	Losmina (naatriumenoksapariin)	B01AB05
Kopsuhaigused	Marevan (varfariinnaatrium)	B01AA03
Kopsuhaigused	Plavix (klopidogreeli)	B01AC04
Kopsuhaigused	Pradaxa (dabigatraaneteksilaaati)	B01AE07
Kopsuhaigused	xarelto (rivaroksabaani)	B01AF01
Kopsuhaigused	Zyllt (klopidogreel)	B01AC04
Kopsuhaigused	Zibor (naatriumbemipariin)	B01AB12
Kopsuhaigused	Thrombo (Atsetüülsalitsüülhape)	B01AC06
Maksahaigused	Carsil (Silümariin)	A05BA03
Maksahaigused	Essentiale forte (Phospholipida ex soia)	A05BA80
Psühhiaatriline	Olansapiin	N05AH03
Psühhiaatriline	Kvetiapiin	N05AH04
Psühhiaatriline	Risperidoon	N05AX08
Psühhiaatriline	Melatoniin	N05CH01
Psühhiaatriline	Zopikloon	N05CF01
Psühhiaatriline	Zolpideemtartraat	N05CF02
Psühhiaatriline	Nitrasepaam	N05CD02
Psühhiaatriline	Mirtasapiin	N06AX11
Psühhiaatriline	Agomelatiin	N06AX22
Psühhiaatriline	Alprasolaam	N05BA12
Psühhiaatriline	Bromasepaam	N05BA08
Psühhiaatriline	Diasepaam	N05BA01
Psühhiaatriline	Lorasepaam	N05BA06

Psühhiaartriline	Exitress (palderjanijuur)	N05CM09
Psühhiaartriline	Nitrasepaam	N05CD02
Psühhiaartriline	Venlafaksiin	N06AX16
Psühhiaartriline	Amitriptülin	N06AA09
Psühhiaartriline	Klomipramiinvesinikkloriid	N06AA04
Psühhiaartriline	Paroksetiin	N06AB05
Psühhiaartriline	Sertraliin	N06AB06
Psühhiaartriline	Vortioxetinum/Vortioksetiin	N06AX26
Psühhiaartriline	Estsitalopraam	N06AB10
Psühhiaartriline	Tsitalopraam	N06AB04
Psühhiaartriline	Duloksetiin	N06AX21
Psühhiaartriline	Mirtasapiin	N06AX11
Psühhiaartriline	Fluvoksamiinmaleaat	N06AB08
Psühhiaartriline	Fluoksetiin	N06AB03
Psühhiaartriline	Agomelatiin	N06AX22
Psühhiaartriline	Nortriptülin	N06AA10
Psühhiaartriline	Tianeptiin	N06AX14
Seedetrakt	Maalox (alumiiniumhüdrosiid, magneesiumhüdrosiid)	A02AD81
Seedetrakt	Rennie (kaltsiumkarbonaat, raske magneesiumkarbonaat)	A02AD83
Seedetrakt	Omeprazole (omeprasool)	A02BC01
Seedetrakt	Escadra (esomeprasool)	A02BC05
Seedetrakt	Elfimest (esomeprasool)	A02BC05
Seedetrakt	Controloc (pantoprasool)	A02BC02
Seedetrakt	Gasec Gastrocaps (omeprasool)	A02BC01
Seedetrakt	Lanzostad (lansoprasool)	A02BC03
Seedetrakt	Nexium (esomeprasool)	A02BC05
Seedetrakt	Nexmezol (esomeprasool)	A02BC05
Seedetrakt	Nolpaza (pantoprasool)	A02BC02
Seedetrakt	omep (Omeprasool)	A02BC01
Seedetrakt	Pantoprazole (pantoprasool)	A02BC02
Seedetrakt	Ultop Gastroresist	A02BC01
Seedetrakt	No-Spa (Drotaveriinvesinikkloriid)	A03AD02
Seedetrakt	Smecta (Diosmektiid)	A07BC05
Seedetrakt	Rehydron Optim	A07CA80
Seedetrakt	Imodium (Loperamiidvesinikkloriid)	A07DA03
Seedetrakt	Loperamide-Grindeks (loperamiid)	A07DA03
Seedetrakt	Enterol (Saccharomyces boulardii CNCM I-745)	A07FA02
Seedetrakt	Hidrasec (Ratsekadotriil)	A07XA04
Süda ja veresoonkond	Amiokordin (amiodaroonvesinikkloriid)	C01BD01
Süda ja veresoonkond	Cordarone (Amiodaroonvesinikkloriid)	C01BD01
Süda ja veresoonkond	Propafenone (propafenoovsinikkloriid)	C01BC03
Süda ja veresoonkond	Propanorm (propafenoovsinikkloriid)	C01BC03
Süda ja veresoonkond	Rytmonorm (propafenoovsinikkloriid)	C01BC03
Süda ja veresoonkond	Amiokordin (amiodaroonvesinikkloriid)	C01BD01
Süda ja veresoonkond	Atenolo (atenolool)	C07AB03
Süda ja veresoonkond	Betaloc ZOK (metoproloolsuksinaat)	C07AB02
Süda ja veresoonkond	Bisoprolol (bisoproloolfumaraat)	C07AB07
Süda ja veresoonkond	Bloxazoc (metoprolool)	C07AB02

Süda ja veresoonekond	Metoprolol (Metoprololitartraat)	C07AB02
Süda ja veresoonekond	MetoZok (Metoproloolsuktsinaat)	C07AB02
Süda ja veresoonekond	Nebicard (nebivolool)	C07AB12
Süda ja veresoonekond	Nebilet(nebivolool)	C07AB12
Süda ja veresoonekond	Nebiphar (nebivolool)	C07AB12
Süda ja veresoonekond	Nebivolol (nebivolool)	C07AB12
Süda ja veresoonekond	Propra-ratiopharm (propranolool)	C07AB12
Süda ja veresoonekond	Propranolol Accord (Propranoloolvesinikkloriid)	C07AA05
Süda ja veresoonekond	Sobycor (bisoproloolfumaraat)	C07AB07
Süda ja veresoonekond	SotaHEXAL (sotaloolvesinikkloriid)	C07AA07
Süda ja veresoonekond	Acidum Aminocapronicum (Aminokaproonhape)	B02AA01
Süda ja veresoonekond	Cyklokapron (traneksaamhape)	B02AA02
Süda ja veresoonekond	Medsami (traneksaamhape)	B02AA02
Immuunmod. mehhanism	Furosemide (furosemiid)	C03CA01
Immuunmod. mehhanism	Lasix (Furosemid)	C03CA01
Immuunmod. mehhanism	Torasemide (torasemiid)	C03CA04
Immuunmod. mehhanism	Trifas (toreasemiid)	C03CA04
Tugilikumisaparaat	Aclexa (tselekoksiib)	M01AH01
Tugilikumisaparaat	Almiral (diklofenaknaatrium)	M01AB05
Tugilikumisaparaat	Brexin (piroksikaam)	M01AC01
Tugilikumisaparaat	Brufen (ibuprofeen)	M01AE01
Tugilikumisaparaat	Brumare (ibuprofeen)	M01AE01
Tugilikumisaparaat	Celebrex (tselekoksiib)	M01AH01
Tugilikumisaparaat	Celecoxib Accord (tselekoksiib)	M01AH01
Tugilikumisaparaat	Dekenor (deksketoprofeen)	M01AE17
Tugilikumisaparaat	Diclac (diklofenaknaatrium)	M01AB05
Tugilikumisaparaat	Dicloberl (diklofenaknaatrium)	M01AB05
Tugilikumisaparaat	Diclofenac (diklofenaknaatrium)	M01AB05
Tugilikumisaparaat	Diclopram (diklofenaknaatrium/omeprasool)	M01AB82
Tugilikumisaparaat	Dicuno (diklofenaknaatrium)	M01AB05
Tugilikumisaparaat	Arcoxia (etorikoksiib)	M01AH05
Tugilikumisaparaat	Betiral (atseklufenak)	M01AB16
Tugilikumisaparaat	Dolmen (deksketoprofeen)	M01AE17
Tugilikumisaparaat	Etidylan (Etorikoksiib)	M01AH05
Tugilikumisaparaat	Etoricoxib (etorikoksiib)	M01AH05
Tugilikumisaparaat	Etoxib (etorikoksiib)	M01AH05
Tugilikumisaparaat	Ibumax (ibuprofeen)	M01AE01
Tugilikumisaparaat	Ibumetin (ibuprofeen)	M01AE01
Tugilikumisaparaat	Ibuprofen (ibuprofeen)	M01AE01
Tugilikumisaparaat	Ibustar (ibuprofeen)	M01AE01
Tugilikumisaparaat	Keto (ketoprofeen)	M01AE03
Tugilikumisaparaat	Ketonal (ketoprofeen)	M01AE03
Tugilikumisaparaat	Melox (meloksikaam)	M01AC06
Tugilikumisaparaat	Movalis (meloksikaam)	M01AC06
Tugilikumisaparaat	Naklofen (diklofenaknaatrium)	M01AB05
Tugilikumisaparaat	Nalgesin (naprokseennaatrium)	M01AE02
Tugilikumisaparaat	Nurofen (ibuprofeen)	M01AE01
Tugilikumisaparaat	Olfen (diklofenaknaatrium)	M01AB05

Tugilikumisaparaat	Recoxa (meloksikaam)	M01AC06
Tugilikumisaparaat	Relifex (nabumetoon)	M01AX01
Tugilikumisaparaat	Voltaren (diklofenakkaalium)	M01AB05
Tugilikumisaparaat	Volxol (diklofenakkaalium)	M01AB05
Tugilikumisaparaat	Algocalm (paratsetamool, kodeiinfosfaathemihüdraat)	N02AJ06
Tugilikumisaparaat	DHC Continus (dihüdrokodeiintartraat)	N02AA08
Tugilikumisaparaat	Paracetamol/Codeine (paratsetamool, kodeiinfosfaathemihüdraat)	N02AJ06
Tugilikumisaparaat	Oxycodone (oksükodoonvesinikkloriid)	N02AA05
Tugilikumisaparaat	OxyContin (oksükodoonvesinikkloriid)	N02AA05
Tugilikumisaparaat	Skudexa (tramadoolvesinikkloriid, deksketoprofeen)	N02AJ14
Tugilikumisaparaat	Tramadol (tramadoolvesinikkloriid)	N02AX02
Tugilikumisaparaat	Zaldiar (tramadoolvesinikkloriid, paratsetamool)	N02AJ13
Tugilikumisaparaat	Matrifen (fentanüül)	N02AB03
Tugilikumisaparaat	Olteron (tramadoolvesinikkloriid)	N02AX02
Tugilikumisaparaat	Sevredol (morfiinsulfaat)	N02AA01
Tugilikumisaparaat	ASA-Grindeks (Atsetüülsalitsüülhape)	N02BA01
Tugilikumisaparaat	Aspirin (atsetüülsalitsüülhape)	N02BA01
Tugilikumisaparaat	Paracetamol (paratsetamool)	N02BE01
Tugilikumisaparaat	Paramax (paratsetamool, kofeiin)	N02BE01
Tugilikumisaparaat	Sirdalud (Tisanidiin)	M03BX02
Uroloogiline	Betmiga (Mirabegronum)	G04BD12
Uroloogiline	Driptane (Oksübutüniinvesinikkloriid)	G04BD04
Uroloogiline	Solifenacin (Solifenatsiinsuktsinaat)	G04BD08
Uroloogiline	Spasmed (Trosipiumkloriid)	G04BD09
Uroloogiline	Tamisten (solifenatsiinsuktsinaat)	G04BD08
Uroloogiline	Uroflow (Tolterodiintartraat)	G04BD07
Uroloogiline	Sildenafilil	G04BE03
Uroloogiline	Tadalafiil	G04BE08
Uroloogiline	Vardenafiil	G04BE09
Mälu	Donepesiilvesinikkloriid	N06DA02
Mälu	Memantiinvesinikkloriid	N06DX01
Infektsioon	Doksütsükliin	J01AA02
Infektsioon	Amoksitsilliin/Klavulaanhape	J01CR02
Infektsioon	Amoksitsilliin	J01CA04
Infektsioon	Sultamitsilliin	J01CR04
Infektsioon	Phenoxymethylpenicillinum	J01CE02
Infektsioon	Meropeneem	J01DH02
Infektsioon	Tsefuroksiim	J01DC02
Infektsioon	Tsefadroksiil	J01DB05
Infektsioon	Sulfametoksasool ja Trimetoprim	J01EE01
Infektsioon	Trimetoprim	J01EA01
Infektsioon	Asitromütsiin	J01FA10
Infektsioon	Klindamütsiin	J01FF01
Infektsioon	Klaritromütsiin	J01FA09
Infektsioon	Gentamütsiin	J01GB03
Infektsioon	Moksifloksatsiin	J01MA14
Infektsioon	Tsipfloksatsiin	J01MA02

Infektsioon	Ofloksatsiin	J01MA01
Infektsioon	Norfloksatsiin	J01MA06
Infektsioon	Linesoliid	J01XX08
Infektsioon	Daptomütsiin	J01XX09
Infektsioon	Nitrofurantoiin	J01XE01
Infektsioon	Fosfomütsiin	J01XX01
Infektsioon	Anidulafungiin	J02AX06
Infektsioon	Kaspofungiin	J02AX04
Infektsioon	Flukonasool	J02AC01
Infektsioon	Vorikonasool	J02AC03
Infektsioon	Itrakonasool	J02AC02
Günekoloogiline	Traneksaanhape	B02AA02

Lisa 4. Kõige sagedamini esinenud võimalikke kõrvaltoimeid tekitanud ja neid leevendanud toimeainete paarid vanuserühma kaupa 90-päevases ravimite väljaostmise vahemikus

Vanuserühm	Kõrvaltoimet põhjustav	Kõrvaltoimet leevendav	Grupp	Sagedus
0-10	Amoxicillin	Cetirizine	Immuunmoduleeritud reaktsioonid	2762
0-10	Cetirizine	Amoxicillin	Infektsioon	2688
0-10	Albuterol	Cetirizine	Immuunmoduleeritud reaktsioonid	2235
0-10	Amoxicillin+Clavulanate	Cetirizine	Immuunmoduleeritud reaktsioonid	1582
0-10	Fluticasone	Cetirizine	Immuunmoduleeritud reaktsioonid	1142
0-10	Clarithromycin	Cetirizine	Immuunmoduleeritud reaktsioonid	1090
0-10	Mometasone	Cetirizine	Immuunmoduleeritud reaktsioonid	1005
0-10	Methylprednisolone	Cetirizine	Immuunmoduleeritud reaktsioonid	941
0-10	Azithromycin	Albuterol	Kopsuhaigused	493
0-10	Mometasone	Albuterol	Kopsuhaigused	481
11-20	Fluticasone	Cetirizine	Immuunmoduleeritud reaktsioonid	788
11-20	Mometasone	Cetirizine	Immuunmoduleeritud reaktsioonid	690
11-20	Albuterol	Cetirizine	Immuunmoduleeritud reaktsioonid	607
11-20	Mometasone	Albuterol	Kopsuhaigused	463
11-20	Amoxicillin	Cetirizine	Immuunmoduleeritud reaktsioonid	416
11-20	Mometasone	Desloratadine	Immuunmoduleeritud reaktsioonid	416
11-20	Cetirizine	Amoxicillin	Infektsioon	370
11-20	Mometasone	Clarithromycin	Infektsioon	350
11-20	Amoxicillin+Clavulanate	Cetirizine	Immuunmoduleeritud reaktsioonid	336
11-20	Clarithromycin	Cetirizine	Immuunmoduleeritud reaktsioonid	336
21-30	Alprazolam	Escitalopram	Psühhiaatiline	544
21-30	Cetirizine+Pseudoephedrine	Amoxicillin	Infektsioon	491
21-30	Escitalopram	Alprazolam	Psühhiaatiline	422
21-30	Alprazolam	Zopiclone	Psühhiaatiline	309
21-30	Alprazolam	Quetiapine	Psühhiaatiline	307
21-30	Quetiapine	Alprazolam	Psühhiaatiline	258
21-30	Amoxicillin	Etoricoxib	Kesknärvisüsteem	246
21-30	Etoricoxib	Amoxicillin	Infektsioon	240
21-30	Mometasone	Cetirizine	Immuunmoduleeritud reaktsioonid	238
21-30	Amoxicillin+Clavulanate	Etoricoxib	Kesknärvisüsteem	230
31-40	Alprazolam	Escitalopram	Psühhiaatiline	1266
31-40	Escitalopram	Alprazolam	Psühhiaatiline	1154
31-40	Alprazolam	Zopiclone	Psühhiaatiline	973
31-40	Alprazolam	Quetiapine	Psühhiaatiline	864
31-40	Quetiapine	Alprazolam	Psühhiaatiline	767
31-40	Cetirizine+Pseudoephedrine	Amoxicillin	Infektsioon	696
31-40	Diazepam	Zopiclone	Psühhiaatiline	628
31-40	Diazepam	Quetiapine	Psühhiaatiline	606
31-40	Zolpidem	Alprazolam	Psühhiaatiline	603
31-40	Alprazolam	Zolpidem	Psühhiaatiline	594
41-50	Alprazolam	Zopiclone	Psühhiaatiline	1468
41-50	Diazepam	Zopiclone	Psühhiaatiline	1389
41-50	Alprazolam	Escitalopram	Psühhiaatiline	1339
41-50	Escitalopram	Alprazolam	Psühhiaatiline	1095

41-50	Diazepam	Quetiapine	Psühhiaatiline	956
41-50	Alprazolam	Quetiapine	Psühhiaatiline	921
41-50	Quetiapine	Diazepam	Psühhiaatiline	859
41-50	Quetiapine	Alprazolam	Psühhiaatiline	822
41-50	Ramipril	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	782
41-50	Diclofenac	Omeprazole	Seedetrakt	759
51-60	Ramipril	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	2756
51-60	Alprazolam	Zopiclone	Psühhiaatiline	2740
51-60	Metoprolol	Omeprazole	Seedetrakt	1846
51-60	Metoprolol	Pantoprazole	Seedetrakt	1842
51-60	Metoprolol	Alprazolam	Psühhiaatiline	1814
51-60	Amlodipine	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	1710
51-60	Metoprolol	Zopiclone	Psühhiaatiline	1693
51-60	Diclofenac	Omeprazole	Seedetrakt	1647
51-60	Diazepam	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	1615
51-60	Metoprolol	Diazepam	Psühhiaatiline	1598
61-70	Ramipril	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	7315
61-70	Amlodipine	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	5626
61-70	Metoprolol	Omeprazole	Seedetrakt	5372
61-70	Metoprolol	Pantoprazole	Seedetrakt	4954
61-70	Metoprolol	Zopiclone	Psühhiaatiline	4023
61-70	Metoprolol	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	3977
61-70	Metoprolol	Diazepam	Psühhiaatiline	3904
61-70	Diazepam	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	3901
61-70	Diclofenac	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	3853
61-70	Metoprolol	Alprazolam	Psühhiaatiline	3488
71-80	Ramipril	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	10093
71-80	Metoprolol	Omeprazole	Seedetrakt	8480
71-80	Amlodipine	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	8161
71-80	Metoprolol	Pantoprazole	Seedetrakt	7418
71-80	Metoprolol	Zopiclone	Psühhiaatiline	6645
71-80	Metoprolol	Torsemide	Immuunmoduleeritud reaktsioonid	6497
71-80	Diazepam	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	5615
71-80	Metoprolol	Diazepam	Psühhiaatiline	5594
71-80	Diclofenac	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	5578
71-80	Metoprolol	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	5500
81+	Ramipril	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	12569
81+	Metoprolol	Torsemide	Immuunmoduleeritud reaktsioonid	11032
81+	Metoprolol	Omeprazole	Seedetrakt	10871
81+	Metoprolol	Zopiclone	Psühhiaatiline	9927
81+	Amlodipine	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	9608
81+	Metoprolol	Pantoprazole	Seedetrakt	7932
81+	Metoprolol	Diazepam	Psühhiaatiline	7825
81+	Diazepam	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	7778
81+	Metoprolol	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	7530
81+	Diclofenac	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	7397

Lisa 5. Andmestikus esinenud toimeainete paarid, mille vahel on reaalne seos võimalik.
Tulemused valideeritud tööühma nõustava arsti andmetega

Põhjustava toimeaine nimetus	Leevendava toimeaine nimetus	Kõrvaltoime grupp	Sagedus
Metoprolol	Torsemide	Immuunmod. reaktsioonid	46988
Ramipril	Torsemide	Immuunmod. reaktsioonid	18125
Omeprazole	Torsemide	Immuunmod. reaktsioonid	14257
Atorvastatin	Torsemide	Immuunmod. reaktsioonid	12796
Allopurinol	Torsemide	Immuunmod. reaktsioonid	12257
Rivaroxaban	Torsemide	Immuunmod. reaktsioonid	11682
Warfarin	Torsemide	Immuunmod. reaktsioonid	11487
Amlodipine	Torsemide	Immuunmod. reaktsioonid	8995
Metoprolol	Mometasone	Immuunmod. reaktsioonid	8411
Diclofenac	Torsemide	Immuunmod. reaktsioonid	6568
Omeprazole	Methylprednisolone	Immuunmod. reaktsioonid	6131
Omeprazole	Furosemide	Immuunmod. reaktsioonid	6130
Mometasone	Cetirizine	Immuunmod. reaktsioonid	5440
Albuterol	Cetirizine	Immuunmod. reaktsioonid	5411
Fluticasone	Cetirizine	Immuunmod. reaktsioonid	4762
Amoxicillin	Cetirizine	Immuunmod. reaktsioonid	4682
Diclofenac	Methylprednisolone	Immuunmod. reaktsioonid	4575
Amoxicillin,Clavulanate	Torsemide	Immuunmod. reaktsioonid	4222
Omeprazole	Mometasone	Immuunmod. reaktsioonid	4149
Diclofenac	Mometasone	Immuunmod. reaktsioonid	3548
Amoxicillin,Clavulanate	Cetirizine	Immuunmod. reaktsioonid	3329
Mometasone	Bilastine	Immuunmod. reaktsioonid	2791
Methylprednisolone	Cetirizine	Immuunmod. reaktsioonid	2781
Clarithromycin	Cetirizine	Immuunmod. reaktsioonid	2604
Mometasone	Desloratadine	Immuunmod. reaktsioonid	2371
Fluticasone	Bilastine	Immuunmod. reaktsioonid	2045
Cefuroxime	Mometasone	Immuunmod. reaktsioonid	1890
Omeprazole	Ciprofloxacin	Infektsioon	4432
Cetirizine	Amoxicillin	Infektsioon	4131
Diclofenac	Amoxicillin	Infektsioon	3823
Esomeprazole	Amoxicillin	Infektsioon	3273
Mometasone	Clarithromycin	Infektsioon	3041
Diclofenac	Ciprofloxacin	Infektsioon	2978
Cetirizine,Pseudoephedrine	Amoxicillin	Infektsioon	2924
Diclofenac	Clarithromycin	Infektsioon	2921
Mometasone	Amoxicillin	Infektsioon	2736
Metoprolol	Cefadroxil	Infektsioon	2554
Etoricoxib	Amoxicillin	Infektsioon	2548
Ramipril	Amoxicillin	Infektsioon	2362
Mometasone	Cefuroxime	Infektsioon	1761
Diclofenac	Cefadroxil	Infektsioon	1683
Metoprolol	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	36232
Zopiclone	Tramadol	Kesknärvisüsteem	23708
Omeprazole	Tramadol	Kesknärvisüsteem	22791
Omeprazole	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	19671
Alprazolam	Tramadol	Kesknärvisüsteem	17504
Diazepam	Tramadol	Kesknärvisüsteem	17019
Zopiclone	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	16533
Metoprolol	Meloxicam	Kesknärvisüsteem	14298

Amlodipine	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	13702
Metformin	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	13495
Metoprolol	Etoricoxib	Kesknärvisüsteem	13377
Ramipril	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	11756
Alprazolam	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	11663
Omeprazole	Etoricoxib	Kesknärvisüsteem	10732
Rosuvastatin	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	10696
Pantoprazole	Tramadol	Kesknärvisüsteem	10304
Omeprazole	Meloxicam	Kesknärvisüsteem	9726
Metoprolol	Cinnarizine	Kesknärvisüsteem	9680
Atorvastatin	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	9064
Metoprolol	Ibuprofen	Kesknärvisüsteem	8984
Glucosamine	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	8791
Ramipril	Tramadol	Kesknärvisüsteem	8230
Pantoprazole	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	8125
Nebivolol	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	7788
Torsemide	Tramadol	Kesknärvisüsteem	7353
Allopurinol	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	7351
Hydrochlorothiazide, Telmisartan	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	7337
Telmisartan	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	7209
Enalapril, Hydrochlorothiazide	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	7117
Zopiclone	Etoricoxib	Kesknärvisüsteem	7089
Levothyroxine	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	6991
Omeprazole	Betahistine	Kesknärvisüsteem	6557
Omeprazole	Ibuprofen	Kesknärvisüsteem	6368
Amoxicillin, Clavulanate	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	6128
Esomeprazole	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	6109
Torsemide	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	6090
Metoprolol	Ketoprofen	Kesknärvisüsteem	5942
Indapamide, Perindopril	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	5828
Metformin	Etoricoxib	Kesknärvisüsteem	5572
Amoxicillin, Clavulanate	Tramadol	Kesknärvisüsteem	5521
Trimetazidine Dihydrochloride	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	5459
Diazepam	Betahistine	Kesknärvisüsteem	5388
Amlodipine	Etoricoxib	Kesknärvisüsteem	5387
Glucosamine	Etoricoxib	Kesknärvisüsteem	5190
Esomeprazole	Etoricoxib	Kesknärvisüsteem	5161
Amlodipine	Meloxicam	Kesknärvisüsteem	5148
Rosuvastatin	Etoricoxib	Kesknärvisüsteem	5116
Alprazolam	Etoricoxib	Kesknärvisüsteem	5074
Pantoprazole	Etoricoxib	Kesknärvisüsteem	4974
Zopiclone	Meloxicam	Kesknärvisüsteem	4963
Betahistine	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	4950
Glucosamine	Meloxicam	Kesknärvisüsteem	4935
Allopurinol	Etoricoxib	Kesknärvisüsteem	4780
Diazepam	Etoricoxib	Kesknärvisüsteem	4600
Nebivolol	Etoricoxib	Kesknärvisüsteem	4560
Rosuvastatin	Meloxicam	Kesknärvisüsteem	4479
Atorvastatin	Etoricoxib	Kesknärvisüsteem	4401
Omeprazole	Ketoprofen	Kesknärvisüsteem	4307
Ramipril	Etoricoxib	Kesknärvisüsteem	4211
Amoxicillin, Clavulanate	Etoricoxib	Kesknärvisüsteem	4137
Diazepam	Meloxicam	Kesknärvisüsteem	4132

Mometasone	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	3583
Amoxicillin	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	3386
Clarithromycin	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	3024
Amoxicillin	Etoricoxib	Kesknärvisüsteem	2685
Triamcinolone	Diclofenac	Kesknärvisüsteem	2401
Triamcinolone	Etoricoxib	Kesknärvisüsteem	1865
Metoprolol	Albuterol	Kopsuhaigused	7045
Mometasone	Albuterol	Kopsuhaigused	3173
Azithromycin	Albuterol	Kopsuhaigused	2664
Metoprolol	Zopiclone	Psühhiaatiline	47283
Metoprolol	Diazepam	Psühhiaatiline	41325
Metoprolol	Alprazolam	Psühhiaatiline	35098
Alprazolam	Zopiclone	Psühhiaatiline	33458
Diazepam	Zopiclone	Psühhiaatiline	26242
Omeprazole	Zopiclone	Psühhiaatiline	22984
Tramadol	Zopiclone	Psühhiaatiline	22385
Zolpidem	Alprazolam	Psühhiaatiline	16939
Tramadol	Alprazolam	Psühhiaatiline	16822
Alprazolam	Zolpidem	Psühhiaatiline	16690
Tramadol	Diazepam	Psühhiaatiline	16500
Omeprazole	Alprazolam	Psühhiaatiline	16208
Omeprazole	Diazepam	Psühhiaatiline	15715
Ramipril	Zopiclone	Psühhiaatiline	14965
Alprazolam	Escitalopram	Psühhiaatiline	13554
Diazepam	Quetiapine	Psühhiaatiline	13455
Alprazolam	Quetiapine	Psühhiaatiline	13314
Diclofenac	Diazepam	Psühhiaatiline	13177
Atorvastatin	Zopiclone	Psühhiaatiline	12666
Rosuvastatin	Zopiclone	Psühhiaatiline	12355
Pantoprazole	Zopiclone	Psühhiaatiline	12030
Quetiapine	Diazepam	Psühhiaatiline	11848
Quetiapine	Alprazolam	Psühhiaatiline	11588
Metoprolol	Quetiapine	Psühhiaatiline	11494
Escitalopram	Alprazolam	Psühhiaatiline	11481
Diclofenac	Alprazolam	Psühhiaatiline	11444
Metoprolol	Bromazepam	Psühhiaatiline	11354
Amlodipine	Diazepam	Psühhiaatiline	11110
Metoprolol	Zolpidem	Psühhiaatiline	10554
Ramipril	Diazepam	Psühhiaatiline	10265
Amlodipine	Alprazolam	Psühhiaatiline	9985
Ramipril	Alprazolam	Psühhiaatiline	9458
Esomeprazole	Zopiclone	Psühhiaatiline	9298
Atorvastatin	Diazepam	Psühhiaatiline	7548
Esomeprazole	Alprazolam	Psühhiaatiline	7126
Etoricoxib	Zopiclone	Psühhiaatiline	6888
Esomeprazole	Diazepam	Psühhiaatiline	6366
Nebivolol	Diazepam	Psühhiaatiline	5991
Meloxicam	Zopiclone	Psühhiaatiline	5083
Etoricoxib	Alprazolam	Psühhiaatiline	5008
Etoricoxib	Diazepam	Psühhiaatiline	4491
Meloxicam	Diazepam	Psühhiaatiline	4214
Ciprofloxacin	Zopiclone	Psühhiaatiline	3109
Clarithromycin	Zopiclone	Psühhiaatiline	2516

Metoprolol	Omeprazole	Seedetrakt	61394
Metoprolol	Pantoprazole	Seedetrakt	49315
Diclofenac	Omeprazole	Seedetrakt	24441
Ramipril	Omeprazole	Seedetrakt	21409
Metoprolol	Esomeprazole	Seedetrakt	19973
Atorvastatin	Pantoprazole	Seedetrakt	19959
Amlodipine	Omeprazole	Seedetrakt	18908
Metformin	Omeprazole	Seedetrakt	17078
Alprazolam	Omeprazole	Seedetrakt	16901
Atorvastatin	Omeprazole	Seedetrakt	16324
Ramipril	Pantoprazole	Seedetrakt	16245
Torsemide	Omeprazole	Seedetrakt	13993
Torsemide	Pantoprazole	Seedetrakt	13312
Metformin	Pantoprazole	Seedetrakt	10988
Etoricoxib	Omeprazole	Seedetrakt	10884
Acetaminophen,Codeine	Omeprazole	Seedetrakt	10813
Nebivolol	Omeprazole	Seedetrakt	10588
Telmisartan	Omeprazole	Seedetrakt	10433
Allopurinol	Omeprazole	Seedetrakt	10254
Meloxicam	Omeprazole	Seedetrakt	10167
Amlodipine	Pantoprazole	Seedetrakt	9929
Amoxicillin,Clavulanate	Omeprazole	Seedetrakt	9086
Diazepam	Pantoprazole	Seedetrakt	8912
Diclofenac	Pantoprazole	Seedetrakt	8351
Alprazolam	Esomeprazole	Seedetrakt	7530
Alprazolam	Pantoprazole	Seedetrakt	7468
Spironolactone	Pantoprazole	Seedetrakt	7311
Gabapentin	Omeprazole	Seedetrakt	7299
Acetaminophen,Codeine	Pantoprazole	Seedetrakt	6867
Diazepam	Esomeprazole	Seedetrakt	6785
Ibuprofen	Omeprazole	Seedetrakt	6610
Betahistine	Omeprazole	Seedetrakt	6588
Diclofenac	Esomeprazole	Seedetrakt	6587
Clarithromycin	Omeprazole	Seedetrakt	5804
Glucosamine	Omeprazole	Seedetrakt	5663
Etoricoxib	Esomeprazole	Seedetrakt	5353
Etoricoxib	Pantoprazole	Seedetrakt	5255
Clarithromycin	Esomeprazole	Seedetrakt	5237
Amoxicillin,Clavulanate	Pantoprazole	Seedetrakt	5229
Papaverine	Omeprazole	Seedetrakt	4697
Esomeprazole,Naproxen	Omeprazole	Seedetrakt	4588
Amoxicillin	Esomeprazole	Seedetrakt	4476
Ketoprofen	Omeprazole	Seedetrakt	4453
Amoxicillin,Clavulanate	Esomeprazole	Seedetrakt	3990
Ciprofloxacin	Omeprazole	Seedetrakt	3914
Clarithromycin	Pantoprazole	Seedetrakt	3202
Nitrofurantoin	Omeprazole	Seedetrakt	3061
Metronidazole	Omeprazole	Seedetrakt	2853
Amoxicillin	Pantoprazole	Seedetrakt	2706
Cefuroxime	Omeprazole	Seedetrakt	2602
Ramipril	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	95565
Amlodipine	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	76573
Diazepam	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	43766

Diclofenac	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	36472
Levothyroxine	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	32942
Isosorbide	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	31205
Digoxin	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	28425
Metoprolol	Propafenone	Süda ja veresoonkond	19231
Betahistine	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	17491
Tamsulosin	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	17025
Meloxicam	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	14896
Etoricoxib	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	13917
Bromazepam	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	12028
Gabapentin	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	9447
Ibuprofen	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	9267
Diclofenac	Nebivolol	Süda ja veresoonkond	7874
Ciprofloxacin	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	7349
Albuterol	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	7032
Clarithromycin	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	6634
Ketoprofen	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	6268
Dexamethasone	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	5079
Etoricoxib	Nebivolol	Süda ja veresoonkond	4609
Triamcinolone	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	3932
Metronidazole	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	3676
Metoclopramide	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	3604
Azithromycin	Metoprolol	Süda ja veresoonkond	3483

Lisa 6. Arsti poolt valideeritud ravimi toimeainete paarid, mis esinesid andmebaasis kõige sagedamini (esitatud magistritööle kaasa lisafailina)

Litsents

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Kairi Käiro,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose“ **Ravimi kõrvaltoimete tuvastamine digiretsepti andmete põhjal**“, mille juhendajateks on Marek Oja, PhD ja Sirli Tamm, MSc reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Kairi Käiro

4.01.2024