

Kardiovaskulárne ochorenia a očkovanie proti COVID-19

Jakub Červený* Michal Adamovič†

1. marca 2024

Abstrakt

V súvislosti s očkovaním proti ochoreniu COVID-19 bolo spájaných viacero nežiadúcich účinkov, medzi ktoré patrilo napríklad aj zvýšené riziko rôznych kardiovaskulárnych ochorení. Cieľom tejto analýzy je priniesť pohľad na túto problematiku na základe slovenských dát. Prostredníctvom detailných údajov o očkovaní a diagnóze kardiovaskulárneho ochorenia je možné presne odhadnúť toto riziko prostredníctvom viacrozmernej analýzy prežitia. Výsledky naznačujú, že očkovanie proti COVID nebolo sprevádzané so zvýšeným rizikom následnej diagnózy kardiovaskulárneho ochorenia. Naopak, samotné ochorenie na COVID zvyšuje toto riziko.

Kľúčové slová: COVID, očkovanie, kardiovaskulárne ochorenia, analýza prežitia

*Inštitút zdravotných analýz, Ministerstvo zdravotníctva SR, Bratislava; Ekonomický ústav, Slovenská akadémia vied, Bratislava; Národné centrum zdravotníckych informácií, Bratislava; jakub.cervený@health.gov.sk

†Inštitút zdravotných analýz, Ministerstvo zdravotníctva SR, Bratislava; michal.adamovic@health.gov.sk

1 Úvod

Vakcíny proti ochoreniu COVID-19 (ďalej len COVID) boli uvedené na trh v rekordne rýchlom čase. Bežný vývoj vakcín proti infekčným ochoreniam zvyčajne trvá niekoľko rokov, keďže sa jedná o zdĺhavý a náročný proces, ktorý okrem iného zahŕňa niekoľko kôl klinického testovania za účelom zistenia efektívnosti a najmä bezpečnosti účinnej látky. Prvé mRNA vakcíny vyvinuté konzorciom Pfizer-BioNTech získali povolenie od regulátorov vo Veľkej Británii už v decembri roku 2020, len niekoľko mesiacov od vypuknutia pandémie. Napriek rozsiahlym klinickým testom a dodržiavaniu všetkých štandardov pri schvaľovaní sa postupne začali objavovať kritické názory, ktoré bezpečnosť týchto vakcín začali spochybňovať. Mnohokrát boli tieto obavy legitímne, keďže boli spojené so zvýšenou incidenciou nežiadúcich účinkov. Medzi takéto prípady patrilo napríklad zvýšené riziko zápalu srdcového svalu (Witberg et al., 2021; Basso, 2022), alebo zvýšené riziko vzniku krvných zrazenín pri použití adenovírusových vakcín (Huang et al., 2022). V oboch súvislostiach sa však jednalo o raritné komplikácie, s odhadovaným výskytom v desiatkach prípadov na 100 000 ľudí. Zhrnutie týchto nežiadúcich účinkov je detailne popísané v štúdií Faksova et al. (2024).

Na druhej strane, samotné ochorenie na COVID, resp. následný post-covidový syndróm sú taktiež spájané so zvýšeným výskytom rôznych zdravotných komplikácií, vrátane kardiovaskulárnych ochorení (CVD). U ľudí s post-covidovým syndrómom bolo okrem iného zistené zvýšené riziko mozgovej porážky, pľúcnej embólie a tiež infarktu myokardu (Alkodaymi et al., 2022). U laika bez dostatočných znalostí publikovanej vedeckej literatúry preto môže pohľad na agregátne štatistiky o vývoji počtu novodiagnostikovaných pacientov s CVD vyvolávať dojem, že potenciálny nárast takýchto pacientov môže byť spojený práve s očkovaním na COVID. Bohužiaľ, tomuto fenoménu častokrát napomáha aj nezodpovedné reportovanie niektorých médií.¹

Vývoj novodiagnostikovaných pacientov s CVD na Slovensku je zobrazený na obrázku 1. Ako možno vidieť, výrazný nárast bol zaznamenaný najmä u skupín ako hypertenzné a ischemické ochorenia. Taktiež je však zreteľný značný prepád v

1. Viď napríklad: <https://www.topky.sk/cl/11/2691483/>.

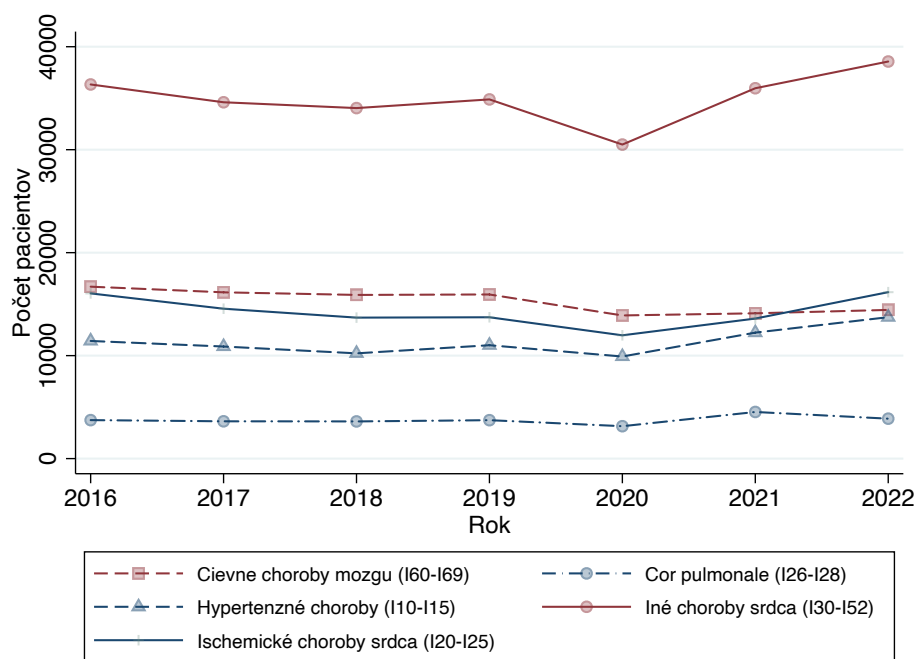
trende novodiagnostikovaných pacientov v roku 2020, ktorý do veľkej miery súvisí s výpadkami v poskytovaní zdravotnej starostlivosti spôsobenej pandémie. Nie je teda úplne vylúčené, že nárast v rokoch 2021–2022 je skôr následok dobiehania z roku 2020. Každopádne, agregátne štatistiky nie sú dostačujúce na robenie kauzálnych záverov, keďže neobsahujú množstvo potrebných informácií o charakteristikách pacientov. V ďalších kapitolách tejto analýzy sa pokúsime zodpovedať tieto otázky použitím sofistikovaných štatistických modelov.

Naša analýza sa v porovnaní so štúdiami ako Faksova et al. (2024) líši v tom, že sa zameriavame aj na prevalentnejšie kardiovaskulárne ochorenia ako napríklad hypertenzia a ischemické choroby srdca. Taktiež oproti celopopulačným štúdiám berieme do úvahy heterogenitu medzi očkovanou a neočkovanou populáciou zohľadnením pozorovateľných a nepozorovateľných charakteristík. Navyše, na základe dátumu, kedy jednotlivé javy nastali berieme do úvahy ich súslednosť. Zvyšok článku je organizovaný nasledovne: druhá kapitola opisuje vzorku dát a premenné použité v modeli, tretia kapitola opisuje štatistický model a formálne ho definuje. Štvrtá kapitola prezentuje výsledky odhadnutých modelov. Záver a zhrnutie sa nachádza v poslednej piatej kapitole.

2 Dáta

Dáta použité v analýze pochádzajú z účtu poistenca vedeného v Národnom centre zdravotníckych informácií. Účet poistenca obsahuje údaje o všetkých výkonoch hrađených z verejného zdravotného poistenia za obdobie rokov 2013–2022, vrátane ďalších charakteristík ako vek a pohlavie jednotlivca. Prostredníctvom týchto údajov je teda možné identifikovať jednak presný dátum podania vakcíny proti COVID, diagnózu CVD a tiež diagnózu COVID. Diagnóza CVD je pre potreby analýzy definovaná ako novovzniknutý predpis a výdaj lieku, hospitalizácia, alebo úmrtie s diagnózou v kapitole I medzinárodnej klasifikácie chorôb 10 (MKCH-10). Diagnóza COVID je definovaná ako prvý výskyt MKCH-10 kódu U071, či už prostredníctvom potvrdeného PCR testu, resp. výskytu záznamu s týmto kódom u všeobecného lekára.² Okrem veku a pohlavia je k jednotlivcom priradená

2. Samozrejme treba brať do úvahy, že časť pozitívnych COVID diagnóz nedokážeme zachytiť, keďže dáta, s ktorými pracujeme neobsahujú údaje o pozitívnych antigénových testoch. Rovnako



OBR. 1: POČET NOVODIAGNOSTIKOVANÝCH PACIENTOV PRE VYBRANÉ CVD OCHORENIA

Poznámky: Údaje z účtu poistenca NCZI, vlastné výpočty.

suma spotreby zdravotnej starostlivosti za predchádzajúce roky a tiež aj približné miesto bydliska na základe adresy (obce) najčastejšie navštevovaného všeobecného lekára. Prostredníctvom záznamov o predpise liekov a hospitalizáciach za posledný rok pred spustením očkovania je k jednotlivcom priradený aj Charlsonov komorbiditný index, na základe algoritmu pre administratívne dáta (Quan et al., 2005). V prípade úmrtia je priradený dátum úmrtia a tiež diagnóza.

2.1 Definícia vzorky

Do analýzy boli zahrnutí všetci jednotlivci, ktorým v troch predchádzajúcich rokoch do 1.3.2020 neboli evidovaní ako pacienti s CVD. Inými slovami, túto pod-

tiež nevieme zachytiť asymptomatické ochorenie. Tieto nedostatky sú však v princípe prítomné v každej observačnej štúdii ochorenia ako je COVID. V ideálnom prípade by bolo najvhodnejšie vyhodnotiť dáta z klinických štúdií na vakcíny, kde je liečebná a kontrolná skupina randomizovaná a sledovať ich následné ochorenie na COVID a prípadnú následnú diagnózu CVD.

mienku spĺňali všetci, ktorým za dané obdobie nebol vydaný liek, alebo nemali zaznamenanú hospitalizáciu na diagnózu v MKCH-10 kapitole I. Z tejto populácie bolo následne náhodne vybraných približne päť percent jednotlivcov, ktorí sa dali zaočkovať vakcínou proti COVID. K tomuto náhodnému výberu boli v ďalšom kroku pomocou propenzitného skóre (propensity score matching) párovaní jednotlivci, ktorí sa nedali zaočkovať. Toto párovanie je dôležité, keďže skupina očkovaných a neočkovaných ľudí sa medzi sebou môže líšiť pozorovateľnými aj nepozorovateľnými charakteristikami, ktoré môžu vplývať na riziko vzniku CVD.

Propenzitné skóre (Rosenbaum a Rubin, 1983) vyjadruje pravdepodobnosť priradenia liečby (v tomto prípade očkovania) podmienené pozorovateľnými charakteristikami. Formálne sa dá vyjadriť ako $e_i = \Pr(Z_i = 1 \mid x_i)$, kde Z_i je binárny indikátor označujúci príslušnosť k liečebnej skupine a x_i označuje pozorované charakteristiky. V závislosti od propenzitného skóre je rozdelenie meraných základných charakteristík podobné medzi liečenými a neliečenými subjektmi. Vo vzorke subjektov, z ktorých všetci majú rovnaké propenzitné skóre, bude distribúcia pozorovateľných charakteristík rovnaká medzi oboma skupinami. Cieľom je teda eliminovať potenciálne rozdiely v pozorovateľných charakteristikách. Propenzitné skóre bolo odhadnuté pomocou logistickej regresie a jednotlivci boli následne párovaní 1:1 pomocou metódy najbližšieho suseda (nearest neighbor matching). Deskriptívne štatistiky použitej vzorky po párovaní sú zobrazené v tabuľke 1.

Ako možno vidieť, podstatná väčšina rozdielov medzi oboma skupinami v pozorovateľných charakteristikách bola eliminovaná. Niektoré rozdiely ostávajú štatisticky významné, v číselnom vyjadrení sa však jedná o minimálne rozdiely, kde napríklad vek v skupine zaočkovaných je v priemere o 0,3 roka nižší, resp. podiel mužov je o 0,4 percenta nižší. Všetky premenné sú neskôr použité aj v štatistickom modeli, aby zachytili prípadné rozdiely.

3 Štatistický model

Naše výsledné premenné sú trvanie do prechodu z jedného stavu do druhého—diagnóza CVD, zaočkovanie a prvá diagnóza COVID-u. Efekty, ktoré sú predmetom nášho záujmu potom súvisia s realizáciou jedného prechodu na intenzitu

TABULKA 1: DESKRIPTÍVNE ŠTATISTIKY

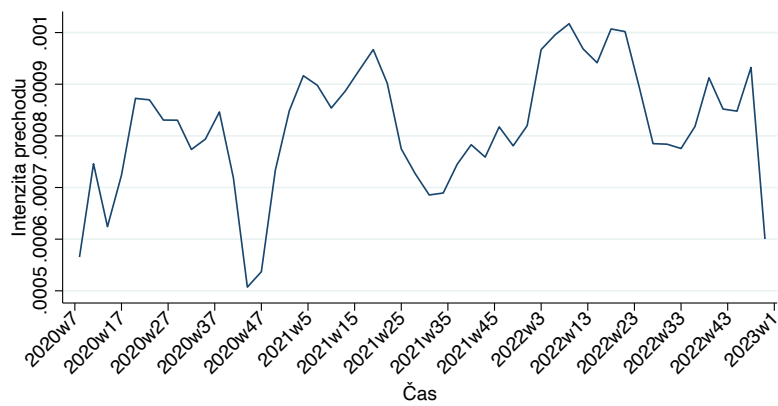
	Nezaočkovaní		Zaočkovaní	Rozdiel	<i>t</i> -štatistika
	Priemer	Priemer	Priemer		
<i>Panel A. Individuálne charakteristiky</i>					
Vek	45,991	45,628	0,364	4,90***	
Muž	0,471	0,467	0,004	2,28**	
Mediánový príjem ≤ 962€	0,252	0,248	0,004	2,67**	
Mediánový príjem > 962€ ≤ 1 026€	0,258	0,247	0,011	6,78***	
Mediánový príjem > 1 026€ ≤ 1 135€	0,255	0,258	-0,003	1,61	
Mediánový príjem > 1 136€	0,235	0,248	-0,013	7,95***	
Spotreba ZS ≤ 679€	0,269	0,231	0,038	23,34***	
Spotreba ZS > 679€ ≤ 1 756€	0,248	0,252	-0,004	2,61**	
Spotreba ZS > 1 756€ ≤ 4 220€	0,240	0,260	-0,020	12,07***	
Spotreba ZS > 4 220€	0,243	0,257	-0,014	8,64***	
Demencia	0,005	0,004	0,001	4,84***	
Chronická obštrukčná choroba pľúc	0,030	0,031	-0,001	1,48	
Reumatoidné ochorenie	0,001	0,001	-0,0001	1,12	
Peptický vred	0,004	0,004	0,0002	0,88	
Ochorenie pečene (mierne)	0,001	0,001	0,0002	1,86	
Diabetes	0,037	0,039	-0,002	2,72**	
Diabetes a komplikácie	0,022	0,021	0,002	2,85**	
Hemiplégia a paraplégia	0,0002	0,0003	-0,0000	0,24	
Ochorenie obličiek	0,0008	0,0009	-0,0001	0,52	
Onkologické ochorenie	0,022	0,022	0,0006	1,12	
Ochorenie pečene (závažné)	0,0001	0,0001	0,0000	1,15	
Onkologické ochorenie (zhubné)	0,0006	0,0004	0,0002	2,21	
Diagnóza COVID	0,313	0,279	0,034	19,42***	
Diagnóza CVD	0,128	0,098	0,030	24,68***	
Úmrtie	0,076	0,014	0,061	78,85***	
<i>Panel B. Charakteristiky bydliska</i>					
Vidiecka obec	0,218	0,215	0,004	2,50***	
Podiel rómskej pop. (%)	1,332	1,363	-0,032	2,57***	
Podiel maďarskej pop. (%)	7,682	7,801	-0,119	1,65	
Základné vzdelanie (%)	12,720	12,660	0,060	3,26***	
Stredoškolské s maturitou (%)	29,776	29,709	0,067	3,64***	
Univerzitné vzdelanie (%)	16,447	16,711	-0,264	9,79***	
Počet sledovaní	139 251	139 251			

Poznámky: * $p < 0.10$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.001$

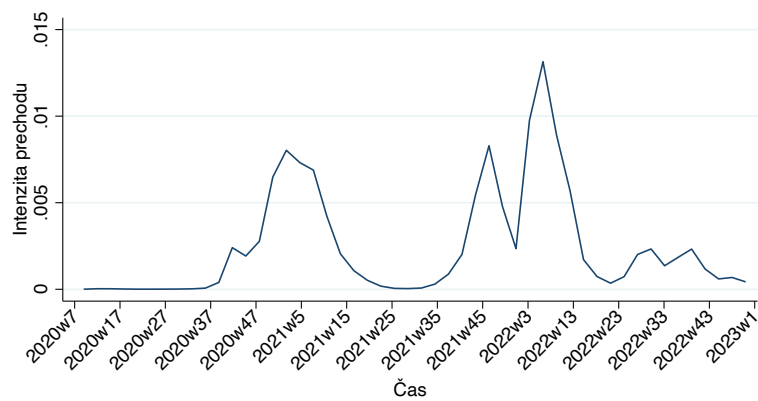
prechodu (transition rate)³ druhého. Vzhľadom na štruktúru nášho modelu sú tieto efekty determinované načasovaním udalostí, podmienených pozorovateľnými a nepozorovateľnými charakteristikami. Inými slovami, práve vďaka načasovaniu udalostí vieme zistiť, či očkovanie, resp. diagnóza COVID-u a dĺžka ich trvania predchádzali diagnóze CVD a či sa toto riziko líšilo medzi zaočkovanými a nezaočkovanými jednotlivcami. Takéto štatistické modelovanie však prináša isté komplikácie, ktoré treba zohľadniť. Napríklad, miera vakcinácie proti COVID sa menila v čase kvôli kapacitným možnostiam a postupnému pozývaniu vekových kategórií na očkovanie. Ľudia tiež mohli meniť svoje správanie v závislosti od aktuálnych protipandemických opatrení, s čím sa mohlo meniť riziko ochorenia na COVID (a následne riziko vzniku CVD). Preto treba v modeloch trvania zohľadniť aj túto závislosť od dĺžky trvania (duration dependence). Navyše, jednotlivci sa okrem pozorovateľných charakteristík môžu líšiť aj v nepozorovateľných charakteristikách, ktoré môžu vplyvať na rozhodnutie očkovať sa a taktiež aj na riziko vzniku CVD. Empirické intenzity prechodu pre diagnózu CVD, diagnózu COVID-u a očkovanie sú zobrazené na obrázku 2.

Štatistický model použitý v tejto analýze (Abbring a Heckman, 2007) berie do úvahy túto heterogenitu zahrnutím pozorovateľných charakteristík x , ako aj nepozorovateľných charakteristík $v = (v, \nu, \omega)$, o ktorých sa predpokladá, že sú časovo konštantné v modeli zmiešaného proporcionálneho rizika (mixed proportional hazard, MPH). V tomto modeli môže každý prechod z jedného stavu do druhého (prechod do stavu s kardiologickou diagnózou, do stavu zaočkovanosti, alebo do stavu s potvrdenou COVID diagnózou) ovplyvniť druhú intenzitu prechodu, i.e. realizáciu jedného trvania možno považovať za efekt, ktorý ovplyvňuje druhé trvanie prostredníctvom svojej intenzity prechodu. Podobné modely boli v odbornej literatúre použité napríklad na analýzu vplyvu sankcií počas trvania nezamestnanosti (van den Berg et al., 2004), alebo na modelovanie vplyvu užívania drog na samovražedné sklony (van Ours et al., 2013). Výhodou takýchto viacrozmerných modelov prežitia je, že identifikácia liečebného (treatment) efektu, čiže v tomto

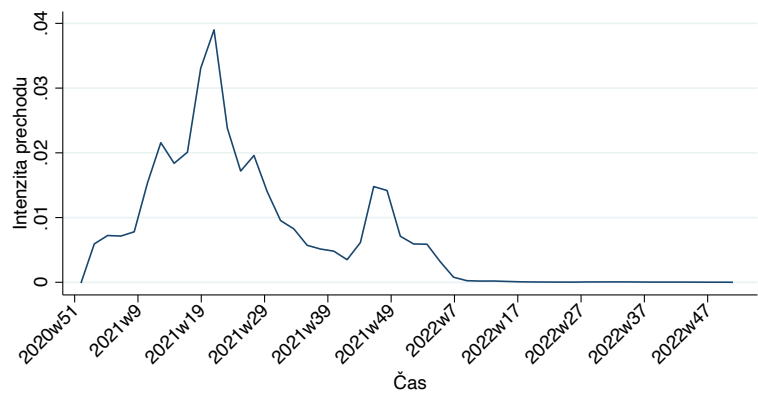
3. Pojmy intenzita prechodu a riziko vzniku formálne označujú to isté. Podobne ako v angličtine sa zamieňajú podľa toho, aký prechod do stavu opisujú. V terminológii modelov prežitia sa pojem “hazard rate” zvykne skôr používať, ak modely opisujú napríklad riziko smrti, alebo diagnózy ochorenia. Pojem “transition rate” sa zase zvykne používať pri stavoch, ako je prechod z nezamestnanosti do zamestnanosti.



A: CVD DIAGNÓZA



B: COVID DIAGNÓZA



C: OČKOVANIE

OBR. 2: EMPIRICKÉ INTENZITY PRECHODU

Poznámky: Krivky sú vyhladené Epanechnikovým kernelom.

prípade efektu ochorenia na COVID a efektu vakcinácie na vznik CVD diagnózy nie je závislá na predpoklade podmienenej nezávislosti (conditional independence assumption) a teda nie je potrebná validná inštrumentálna premenná. Identifikácia efektov v tomto modeli vyplýva z načasovania jednotlivých udalostí, čiže poradia v akom sa CVD diagnóza, ochorenie na COVID a očkovanie udejú (Abbring a van den Berg, 2003). Aj preto sa táto metóda označuje ako “timing-of-events”. Interpretácia týchto efektov ako kauzálnych potom závisí na predpoklade nepredvídateľnosti (no-anticipation assumption) a odhade rozdelenia nepozorovateľnej heterogenity.

Predpoklad nepredvídateľnosti hovorí o tom, že jednotlivci môžu anticipovať, že daný jav nastane, avšak nezmenia svoje správanie v jeho očakávaní, keďže nevedia, *kedy* presne nastane. Inými slovami, táto podmienka v našom prípade vyžaduje, že podmienene na charakteristiky x a v jednotlivci nezmenia svoje správanie relevantné k ochoreniu na COVID, pretože by vedeli, kedy v budúcnosti budú mať diagnostikované CVD (a opačne). Taktiež vyžaduje, že jednotlivci nezmenia svoje správanie vzhľadom k očkovaniu, pretože by vedeli, kedy v budúcnosti ochorejú na COVID, resp. kedy im bude diagnostikované CVD. Vo všeobecnosti, porušenie predpokladu nepredvídateľnosti hovorí o tom, že jednotlivci:

1. majú informácie ohľadne prechodu do sledovaného stavu (diagnóza CVD, očkovanie, diagnóza COVID)
2. vedia presný dátum, kedy tento jav nastane
3. v predstihu a očakávaní zmenia svoje správanie vzhľadom k prechodu do daného stavu
4. to, čo ich viedlo k predvídaní nie je zahrnuté v modeli prostredníctvom pozorovateľných a nepozorovateľných charakteristík x a v .

Ochorenie na COVID a diagnóza CVD sú ťažko predvídateľnými javmi. Je ťažko predstaviteľné, že by ľudia dokázali anticipovať samotné ochorenie (a jeho presný dátum), resp. diagnózu CVD a vzhľadom na to v očakávaní menili svoje správanie. Podobne je to aj pri očkovaní. V tomto prípade je možné predvídať prechod do samotného stavu zaočkovanosti, keďže je založené na rozhodnutí daného jednotlivca. Vzhľadom na kapacitné dôvody a na fakt, že registrácia na očkovanie

bola spúšťaná postupne pre jednotlivé vekové kategórie, resp. rizikové skupiny, však nebolo možné predvídať presný dátum kedy nastane. Treba tiež dodať, že podmienka nepredvídateľnosti nehovorí o tom, že jednotlivci nemôžu anticipovať samotný prechod do daného stavu. Podstatné na jej splnenie je, že nevedia kedy presne tento prechod nastane. Samotná podmienka spolu s dôkazom identifikácie modelu je detailne popísaná v Abbring a van den Berg (2003) a Abbring a Heckman (2007).

Riziko vzniku CVD, resp. intenzitu prechodu do tohto stavu označenú ako θ_d modelujeme od začiatku pandémie, čiže od 1.3.2020. Toto riziko v čase t , podmienené pozorovateľnými charakteristikami x , časom očkovania t_v , časom ochorenia na COVID t_c a nepozorovateľnými charakteristikami v je definované ako:

$$\begin{aligned} \theta_d(t \mid x, t_v, t_c, v) = & \lambda_d(t) \exp(x' \beta_d + \delta_v I(t_v < t < t_c) \\ & + \delta_c I(t_c < t < t_v) + \delta_{vc} I(t_c < t) I(t_v < t) + v) \end{aligned} \quad (1)$$

kde $I(t_v < t < t_c)$ je indikátor rovný jednej ak očkovanie predchádzalo času t a zároveň predchádzalo času ochorenia na COVID t_c (obdobne pri ostatných nerovnostiach), $\lambda_d(t)$ predstavuje individuálnu časovú závislosť od dĺžky trvania a β_d označuje vektor koeficientov pozorovateľných charakteristík, ktoré sú odhadované. Parameter v definuje heterogenitu, ktorá zachytáva nepozorovateľné rozdiely v susceptibilite vzniku CVD. Parametre δ_v , δ_c vyjadrujú ako sa mení miera rizika CVD diagnózy po očkovaní, resp. po prekonaní COVID-u. Parameter δ_{vc} zachytáva súbežný efekt v prípade, že očkovanie aj ochorenie na COVID predchádzali diagnóze CVD. Časová závislosť od dĺžky trvania je definovaná ako flexibilná kroková funkcia:

$$\lambda_d(t) = \exp \left(\sum_k \lambda_{d,k} I_k(t) \right) \quad (2)$$

kde $k (= 1, \dots, 10)$ je subskript pre časové intervaly a $I_k(t)$ označuje binárne indikátory rovné jednej v príslušných intervaloch. Intervaly sú definované podľa k -kvantilov t , podmienené diagnózou CVD. Keďže model obsahuje konštantu, normalizujeme $\lambda_{d,1} = 0$. Podmienená funkcia hustoty pre dĺžku trvania po CVD diagnózu

je potom zapísaná nasledovne:

$$f_d(t | x, t_v, t_c, \nu) = \theta_d(t | x, t_v, t_c, \nu) \exp\left(-\int_0^t \theta_d(s | x, t_v, t_c, \nu) ds\right) \quad (3)$$

Jednotlivci, ktorí do konca sledovaného obdobia (31.12.2022) nemali CVD diagnózu sú cenzurovaní sprava.

Podobne ako riziko vzniku CVD modelujeme aj riziko diagnózy na COVID, označené ako θ_c . Okrem pozorovateľných charakteristík x a nepozorovateľných charakteristík ν je tiež podmienené časom očkovania t_v a zapísané nasledovne:

$$\theta_c(t | x, t_v, \nu) = \lambda_c(t) \exp(x'\beta_c + \gamma_v I(t_v < t) + \nu) \quad (4)$$

kde λ_c označuje závislosť od dĺžky trvania, ktorá je definovaná obdobne ako v rovnici 2, ν označuje náhodný efekt nepozorovateľnej heterogenity a parameter γ_v označuje efekt očkovania na prvú diagnózu COVID-19. Podmienená funkcia hustoty pre dĺžku trvania po diagnózu COVID-u je zapísaná nasledovne:

$$f_c(t | x, t_v, \nu) = \theta_c(t | x, t_v, \nu) \exp\left(-\int_0^t \theta_c(z | x, t_v, \nu) dz\right) \quad (5)$$

Rovnako ako pri CVD diagnóze platí, že jednotlivci, ktorí nemali záznam o diagnóze na COVID do konca sledovaného obdobia sú cenzurovaní sprava.

Posledný proces v modeli, ktorý ostáva definovať je intenzita prechodu do stavu zaočkovanosti, ktoré je modelované od spustenia očkovania, čiže od 26.12.2020. Podobne ako predošlé intenzity má MPH štruktúru podmienenú charakteristikami x , časom ochorenia na COVID t_c a nepozorovateľnou heterogenitou ω , zapísanú ako:

$$\theta_v(t | x, t_c, \omega) = \lambda_v(t) \exp(x'\beta_v + \gamma_c I(t_c < t) + \omega) \quad (6)$$

kde λ_v označuje závislosť od dĺžky trvania, ktorá je definovaná obdobne ako v rovnici 2, ω označuje náhodný efekt nepozorovateľnej heterogenity a parameter γ_c označuje efekt ochorenia na COVID na riziko vakcinácie. Podmienená funkcia hustoty pre dĺžku trvania až po očkovanie je zapísaná nasledovne:

$$f_v(t | x, t_c, \omega) = \theta_v(t | x, t_c, \omega) \exp\left(-\int_0^t \theta_v(u | x, t_c, \omega) du\right) \quad (7)$$

Záznamy, u ktorých nenastalo očkovanie do konca sledovaného obdobia sú cenzurované sprava.

Bez dodatočnej štruktúry vyššie uvedené rovnice predstavujú samostatné a nezávislé procesy, ktoré na seba navzájom nemajú vplyv. V skutočnosti však realizácia prechodu z jedného stavu do druhého môže mať vplyv na samotnú intenzitu, resp. riziko ostatných prechodov. Ostáva preto definovať trojrozmernú spoločnú funkciu hustoty pre dĺžku trvania po diagnózu CVD, ochorenie na COVID a očkovanie, ktorá zohľadní potenciálnu koreláciu medzi nepozorovateľnými efektami jednotlivých intenzít:

$$g(t_c, t_v | x) = \int_v \int_\nu \int_\omega f_d(t | x, t_v, t_c, \nu) f_c(t | x, t_v, \nu) f_v(t | x, t_c, \omega) dG(\nu, \omega) \quad (8)$$

kde $G(\nu, \omega)$ definuje flexibilné diskkrétne rozdelenie nepozorovateľnej heterogenity s neznámym počtom nosičov funkcie (Heckman a Singer, 1984). Na začiatok odhadovania predpokladáme, že každá intenzita prechodu je definovaná diskrétnym rozdelením s dvoma nosičmi funkcie. S jednotlivými kombináciami potom vzniká osem nosičov funkcie, ktoré reflektujú rôzne typy jednotlivcov vzhľadom na ich intenzity prechodu.⁴ Jednotlivé pravdepodobnostné body sú potom definované ako:

$$\begin{aligned} \Pr(v = v_1, \nu = \nu_1, \omega = \omega_1) &= p_1, \Pr(v = v_1, \nu = \nu_1, \omega = \omega_2) = p_2 \\ \Pr(v = v_1, \nu = \nu_2, \omega = \omega_1) &= p_3, \Pr(v = v_1, \nu = \nu_2, \omega = \omega_2) = p_4 \\ \Pr(v = v_2, \nu = \nu_1, \omega = \omega_1) &= p_5, \Pr(v = v_2, \nu = \nu_1, \omega = \omega_2) = p_6 \\ \Pr(v = v_2, \nu = \nu_2, \omega = \omega_1) &= p_7, \Pr(v = v_2, \nu = \nu_2, \omega = \omega_2) = p_8 \end{aligned} \quad (9)$$

kde $0 \leq p_n \leq 1$ pre $n = 1, \dots, 8$. Jednotlivé pravdepodobnosti sú modelované ako multinomiálny logit:

$$p_n = \frac{\exp(\alpha_n)}{\sum_n \exp(\alpha_n)}, \quad n = 1, \dots, 8 \quad (10)$$

kde α_8 je normalizovaná na nulu a teda $p_8 = 1 - p_1 - p_2 - \dots - p_7$. Podobne sú aj náhodné efekty normalizované $v_1 = \nu_1 = \omega_1 = 0$, keďže jednotlivé rovnice pre

4. Optimalizácia modelov s diskrétnym rozdelením nepozorovateľnej heterogenity zvyčajne začína s dvoma nosičmi funkcie. Ďalšie nosiče funkcie je možné pridávať a testovať či dôjde k zlepšeniu funkcie vierohodnosti. Taktiež je možné, že sa nepodarí identifikovať všetky pravdepodobnostné body, keďže môžu byť medzi sebou dokonale korelované.

intenzity prechodu obsahujú konštantu. Parametre celého modelu sú odhadnuté pomocou metódy maximálnej vierohodnosti (maximum likelihood).

4 Výsledky

Tabuľka 2 zobrazuje výsledky modelu a koeficienty jednotlivých efektov, ktoré sú hlavným predmetom záujmu. Stĺpce (1) reportujú koeficienty rizika diagnózy CVD, stĺpce (2) reportujú koeficienty intenzity prechodu pre očkovanie a stĺpce 3 pre ochorenie na COVID. Panel A. zobrazuje výsledky, kde sú jednotlivé procesy odhadnuté samostatne, i.e. bez korelovanej štruktúry nepozorovateľnej heterogenity. Ako možno vidieť, ochorenie na COVID výrazne zvyšuje riziko CVD diagnózy (parameter δ_c), o takmer $(\exp(0,33) - 1) \times 100 \approx 39\%$. Naopak, očkovanie proti COVID-u znižuje riziko CVD diagnózy o takmer 17%. Súbežný efekt δ_{vc} , kedy aj očkovanie aj prekonané ochorenie COVID vplývajú na diagnózu CVD nie je štatistický významný. Pri pohľade na stĺpce (2) môžeme vidieť, že prekonané ochorenie na COVID (parameter γ_c) je spojené s nižšou intenzitou prechodu do stavu zaočkovanosti o takmer 5%. Tento výsledok nie je až tak prekvapujúci, keďže časť ľudí, ktorí prekonali ochorenie na COVID sa zrejme v domnení vytvorenia prirodzenej imunity rozhodla nepodstúpiť očkovanie. Koeficient parametra γ_v zase naznačuje, že očkovanie výrazne znižuje riziko diagnózy na COVID o takmer 23%, čo potvrdzuje efektivitu vakcín preukázanú aj v iných štúdiách. Všetky koeficienty modelu sú reportované v tabuľkách A1 a A2. Zvyšné premenné v modeli ukazujú napríklad, že vyšší vek a mužské pohlavie výrazne zvyšuje riziko diagnózy CVD. Tiež nie je prekvapením, že väčšina komorbidít zvyšuje toto riziko.

Koeficienty modelu s plne korelovanými procesmi sú zobrazené v Paneli B. Fakt, že časť ľudí by sa nikdy nedala zaočkovať sa počas odhadovania modelu prejavil konvergenciou náhodného efektu ν_2 do výrazne záporných hodnôt, preto bol následne fixovaný na hodnotu -30 . Zohľadnenie korelácie nepozorovateľných charakteristík malo vplyv na koeficient vplyvu prekonaného ochorenia COVID na očkovanie (γ_c), ktorého hodnota sa zvýšila na $(\exp(-0,11) - 1) \times 100 \approx -10\%$. Model s nezávislými procesmi tiež nadhodnotil pozitívny efekt očkovania na riziko vzniku CVD (δ_v). Hodnota tohto koeficientu sa v modeli z nepozorovateľnou he-

TABULKA 2: VÝSLEDKY MODELU—HLAVNÉ EFEKTY

	Diagnóza CVD	Očkovanie	Ochorenie na COVID
	(1)	(2)	(3)
<i>Panel A. Nezávislé procesy</i>			
δ_c	0,29 (12,7)***		
δ_v	-0,19 (12,0)***		
δ_{vc}	-0,04 (1,4)		
γ_c		-0,06 (6,7)***	
γ_v			-0,28 (31,0)***
<i>Panel B. Korelované procesy</i>			
δ_c	0,29 (12,7)***		
δ_v	-0,11 (4,7)***		
δ_{vc}	0,04 (1,1)		
γ_c		-0,11 (13,6)***	
γ_v			-0,28 (21,2)***

Poznámky: V zátvorkách uvedené robustné absolútne t štatistiky klastrované na úrovni párov.

* $p < 0.10$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.001$

terogenitou znížila na približne 10%. Zvyšné efekty δ_c , δ_{vc} a γ_v zostávajú oproti modelu s nezávislými procesmi nezmenené. Panel E. v tabulke A2 reportuje parametre nepozorovateľnej heterogenity. Z celkovo ôsmych bodov diskretného rozdelenia sa podarilo identifikovať iba jeden (α_1). Toto diskretné rozdelenie teda opisuje dva typy ľudí—prvý typ, ktorý reprezentuje približne 51% a ktorý má nižšie riziko vzniku CVD, vyššiu intenzitu prechodu k očkovaniu a vyššie riziko ochorenia na COVID. Druhý typ, ktorý reprezentuje 49% má vyššie riziko vzniku CVD, nulovú intenzitu prechodu k očkovaniu a mierne nižšie riziko ochorenia na COVID. Výsledná hodnota χ^2 rozdelenia pri troch stupňoch voľnosti v likelihood-ratio teste je rovná 45 539 a teda ukazuje, že model s korelovanými procesmi lepšie opisuje dáta.

5 Záver

Cielom tejto analýzy bolo poskytnúť rigorózný náhľad na problematiku kardiovaskulárnych ochorení v súvislosti očkovaním a s ochorením na COVID. Vyvodzovanie záverov o prípadnej kauzalite z bežne dostupných dát je problematické vzhľadom na to, že sa jedná o dynamické procesy, kde je dôležitá ich časová súslednosť. Preto je dôležité túto súslednosť zohľadniť vhodnými štatistickými metódami. Na odhadnutie týchto efektov zo slovenských administratívnych dát pochádzajúcich z účtu poisťovne sme preto použili viacrozmernú analýzu prežitia, ktorá dokáže okrem pozorovateľných efektov zohľadniť aj nepozorovateľné charakteristiky a prípadnú koreláciu medzi jednotlivými procesmi.

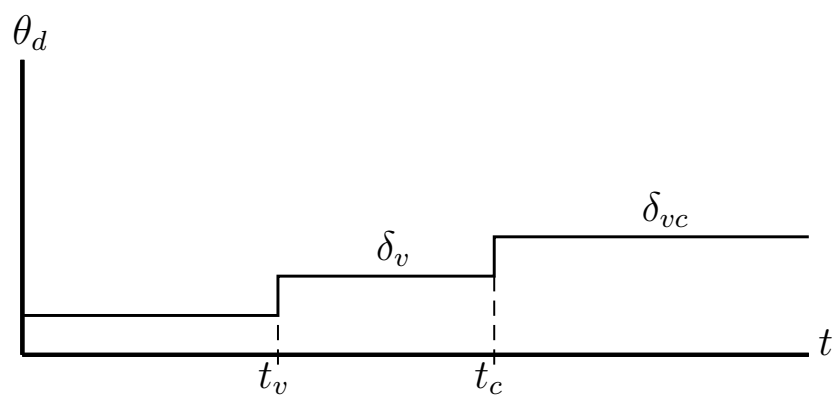
Výsledky naznačujú, že očkovanie na COVID nie je spojené so zvýšeným rizikom diagnózy na CVD ochorenie. Naopak, práve prekonané ochorenie na COVID toto riziko výrazne zvyšuje o takmer 39%. Naše výsledky tiež potvrdzujú efektívnosť vakcín proti COVID-u, ktoré znížili riziko ochorenia o vyše 23%. Akékoľvek obavy spojené s negatívnymi dopadmi očkovania a vzniku CVD ochorenia sa preto javia ako značne neopodstatnené.

Referencie

- Abbring, J. a van den Berg, G. 2003. “The Nonparametric Identification of Treatment Effects in Duration Models”. *Econometrica* 71 (5): 1491–1517.
- Abbring, J. H. a Heckman, J. J. 2007. “Chapter 72 Econometric Evaluation of Social Programs, Part III: Distributional Treatment Effects, Dynamic Treatment Effects, Dynamic Discrete Choice, and General Equilibrium Policy Evaluation”, editované J. J. Heckman a E. E. Leamer, 6:5145–5303. *Handbook of Econometrics*. Elsevier.
- Alkodaymi, M. S., Omrani, O. A., Fawzy, N. A., Shaar, B. A., Almamlouk, R., Riaz, M., Obeidat, M., Obeidat, Y., Gerberi, D., Taha, R. M., Kashour, Z., Kashour, T., Berbari, E. F., Alkattan, K. a Tleyjeh, I. M. 2022. “Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis”. *Clinical Microbiology and Infection* 28 (5): 657–666.
- Basso, C. 2022. “Myocarditis”. *New England Journal of Medicine* 387 (16): 1488–1500.
- Faksova, K., Walsh, D., Jiang, Y., Griffin, J., Phillips, A., Gentile, A., Kwong, J., Macartney, K., Naus, M., Grange, Z., Escolano, S., Sepulveda, G., Shetty, A., Pillsbury, A., Sullivan, C., Naveed, Z., Janjua, N., Giglio, N., Perälä, J., Narsreen, S., Gidding, H., Hovi, P., Vo, T., Cui, F., Deng, L., Cullen, L., Artama, M., Lu, H., Clothier, H., Batty, K., Paynter, J., Petousis-Harris, H., Buttery, J., Black, S. a Hviid, A. 2024. “COVID-19 vaccines and adverse events of special interest: A multinational Global Vaccine Data Network (GVDN) cohort study of 99 million vaccinated individuals”. *Vaccine*.
- Heckman, J. a Singer, B. 1984. “A Method for Minimizing the Impact of Distributional Assumptions in Econometric Models for Duration Data”. *Econometrica* 52 (2): 271–320.
- Huang, Z., Su, Y., Zhang, T. a Xia, N. 2022. “A review of the safety and efficacy of current COVID-19 vaccines”. *Frontiers of Medicine* 16 (1): 39–55.
- Quan, H., Sundararajan, V., Halfon, P., Fong, A., Burnand, B., Luthi, J.-C., Saunders, L. D., Beck, C. A., Feasby, T. E. a Ghali, W. A. 2005. “Coding Algorithms for Defining Comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 Administrative Data”. *Medical Care* 43 (11): 1130–1139.
- Rosenbaum, P. R. a Rubin, D. B. 1983. “The central role of the propensity score in observational studies for causal effects”. *Biometrika* 70 (1): 41–55.

- van Ours, J. C., Williams, J., Fergusson, D. a Horwood, L. J. 2013. “Cannabis use and suicidal ideation”. *Journal of Health Economics* 32 (3): 524–537.
- van den Berg, G., van der Klaauw, B. a van Ours, J. 2004. “Punitive Sanctions and the Transition Rate from Welfare to Work”. *Journal of Labor Economics* 22 (1): 211–241.
- Witberg, G., Barda, N., Hoss, S., Richter, I., Wiessman, M., Aviv, Y., Grinberg, T., Auster, O., Dagan, N., Balicer, R. D. a Kornowski, R. 2021. “Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization”. *New England Journal of Medicine* 385 (23): 2132–2139.

Dodatok A



OBR. A1: GRAFICKÉ ZNÁZORNENIE ODHADOVANÝCH EFEKTOV

TABUĽKA A1: VÝSLEDKY MODELU—NEZÁVISLÉ PROCESY

	Diagnóza CVD		Očkovanie		Ochorenie na COVID	
	(1)		(2)		(3)	
<i>Panel A. Individuálne charakteristiky</i>						
Vek	0,06	(144,0)***	0,00	(31,8)***	-0,01	(32,1)***
Muž	0,39	(33,9)***	0,03	(5,4)***	-0,06	(8,3)***
Spotreba ZS > 679€ ≤ 1 756€	0,30	(11,2)***	0,15	(19,2)***	0,19	(19,0)***
Spotreba ZS > 1 756€ ≤ 4 220€	0,61	(24,6)***	0,21	(26,5)***	0,22	(21,4)***
Spotreba ZS > 4 220€	1,33	(56,3)***	0,26	(30,2)***	0,19	(16,5)***
Demencia	0,32	(8,1)***	0,15	(3,2)**	-0,01	(0,2)
Chronická obštrukčná choroba pľúc	0,11	(5,0)***	-0,00	(0,0)	0,09	(4,3)***
Reumatoické ochorenie	-0,06	(0,5)	0,05	(0,6)	0,06	(0,5)
Peptický vred	0,23	(4,5)***	0,03	(0,6)	-0,06	(0,9)
Ochorenie pečene (mierne)	0,25	(2,0)**	0,03	(0,4)	-0,03	(0,3)
Diabetes	0,09	(4,9)***	0,04	(2,5)**	-0,06	(2,7)**
Diabetes a komplikácie	0,29	(13,3)***	-0,03	(1,4)	-0,04	(1,5)
Hemiplégia paraplégia	0,37	(1,8)*	0,03	(0,2)	-0,19	(0,8)
Ochorenie obličiek	1,01	(11,9)***	0,62	(6,8)***	0,47	(3,9)***
Onkologické ochorenie	-0,10	(3,9)***	0,09	(4,9)***	-0,06	(2,2)**
Ochorenie pečene (závažné)	1,59	(4,7)***	-0,01	(0,0)	-0,83	(1,2)
Onkologické ochorenie (zhubné)	-0,02	(0,1)	0,16	(1,2)	-0,30	(1,3)
<i>Panel B. Charakteristiky bydliska</i>						
Vidiecka obec	0,07	(3,5)***	0,02	(2,3)**	-0,04	(3,3)***
Podiel rómskej pop.	0,02	(9,0)***	0,01	(5,3)***	-0,00	(2,8)**
Podiel maďarskej pop.	0,00	(4,1)***	0,00	(8,6)***	-0,00	(10,7)***
Základné vzdelanie	0,01	(1,8)*	-0,01	(3,5)***	-0,01	(5,9)***
Stredoškolské s maturitou	0,01	(4,6)***	-0,00	(5,1)***	-0,00	(3,0)**
Univerzitné vzdelanie	0,00	(2,7)**	0,01	(7,3)***	-0,01	(12,7)***
Mediánový príjem > 962€ ≤ 1 026€	-0,07	(4,3)***	-0,00	(0,5)	0,10	(9,4)***
Mediánový príjem > 1 026€ ≤ 1 135€	-0,18	(9,7)***	0,05	(5,1)***	0,08	(6,4)***

Pokračovanie na ďalšej strane

TABUĽKA A1—POKRAČOVANIE Z PREDOŠLEJ STRANY

	Diagnóza CVD		Očkovanie		Ochorenie na COVID	
	(1)		(2)		(3)	
Mediánový príjem > 1 136€	-0,29	(12,3)***	0,03	(3,0)**	0,10	(7,0)***
<i>Panel C. Závislosť od dĺžky trvania</i>						
Konštanta (ν_1, ν_1, ω_1)	-10,79	(89,6)***	-5,52	(94,7)***	-6,39	(84,6)***
λ_2	0,11	(4,5)***	1,07	(90,7)***	2,33	(154,9)***
λ_3	-0,01	(0,6)	1,22	(105,3)***	2,24	(144,4)***
λ_4	0,30	(12,2)***	1,18	(99,3)***	1,46	(95,5)***
λ_5	0,31	(12,1)***	1,86	(164,9)***	0,71	(48,2)***
λ_6	0,24	(9,3)***	1,90	(166,9)***	1,96	(118,2)***
λ_7	0,47	(18,0)***	1,12	(93,6)***	2,49	(162,9)***
λ_8	0,60	(22,9)***	0,98	(82,1)***	2,77	(181,0)***
λ_9	0,44	(16,3)***	0,09	(7,9)***	1,85	(112,7)***
λ_{10}	0,53	(19,8)***	-1,22	(101,5)***	0,61	(38,9)***
<i>Panel D. Efekt očkovania a ochorenia na COVID</i>						
δ_c	0,29	(12,7)***				
δ_v	-0,19	(12,0)***				
δ_{vc}	-0,04	(1,4)				
γ_c			-0,06	(6,7)***		
γ_v					-0,28	(31,0)***
Počet sledovaní			278 502			
-Log likelihood			1 515 298,8			

Poznámky: V zátvorkách uvedené robustné absolútne t štatistiky klastrované na úrovni párov.

* $p < 0.10$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.001$

TABULKA A2: VÝSLEDKY MODELU—KORELOVANÉ PROCESY

	Diagnóza CVD		Očkovanie		Ochorenie na COVID	
	(1)		(2)		(3)	
<i>Panel A. Individuálne charakteristiky</i>						
Vek	0,06	(143,6)***	0,02	(116,8)***	-0,01	(32,0)***
Muž	0,39	(34,0)***	-0,04	(6,5)***	-0,06	(8,3)***
Spotreba ZS > 679€ ≤ 1 756€	0,30	(11,3)***	0,08	(10,1)***	0,19	(19,0)***
Spotreba ZS > 1 756€ ≤ 4 220€	0,61	(24,7)***	0,09	(11,8)***	0,22	(21,4)***
Spotreba ZS > 4 220€	1,33	(56,5)***	0,10	(11,9)***	0,19	(16,5)***
Demencia	0,32	(8,1)***	-0,17	(3,5)***	-0,01	(0,2)
Chronická obštrukčná choroba pľúc	0,11	(4,9)***	-0,04	(2,3)**	0,09	(4,3)***
Reumatoické ochorenie	-0,06	(0,4)	-0,07	(0,8)	0,06	(0,5)
Peptický vred	0,23	(4,5)***	-0,01	(0,3)	-0,06	(0,9)
Ochorenie pečene (mierne)	0,25	(2,0)**	0,13	(1,5)	-0,03	(0,3)
Diabetes	0,09	(4,9)***	-0,02	(1,7)*	-0,06	(2,7)**
Diabetes a komplikácie	0,29	(13,2)***	-0,04	(1,9)*	-0,04	(1,5)
Hemiplégia paraplégia	0,37	(1,8)*	-0,35	(2,0)**	-0,19	(0,8)
Ochorenie obličiek	1,01	(12,0)***	0,60	(6,5)***	0,47	(3,9)***
Onkologické ochorenie	-0,10	(3,9)***	0,05	(2,6)**	-0,06	(2,2)**
Ochorenie pečene (závažné)	1,59	(4,7)***	-0,40	(1,0)	-0,83	(1,2)
Onkologické ochorenie (zhubné)	-0,02	(0,1)	-0,41	(3,0)**	-0,30	(1,3)
<i>Panel B. Charakteristiky bydliska</i>						
Vidiecka oblasť	0,07	(3,6)***	0,01	(1,5)	-0,04	(3,3)***
Podiel rómskej pop.	0,02	(9,1)***	0,00	(2,2)**	-0,00	(2,8)**
Podiel maďarskej pop.	0,00	(4,2)***	0,00	(8,0)***	-0,00	(10,7)***
Základné vzdelanie	0,01	(1,8)*	-0,01	(6,7)***	-0,01	(5,9)***
Stredoškolské s maturitou	0,01	(4,6)***	-0,00	(0,0)	-0,00	(3,0)**
Univerzitné vzdelanie	0,00	(2,8)**	0,01	(8,9)***	-0,01	(12,7)***
Mediánový príjem > 962€ ≤ 1 026€	-0,07	(4,3)***	0,01	(0,7)	0,10	(9,4)***
Mediánový príjem > 1 026€ ≤ 1 135€	-0,18	(9,6)***	0,06	(6,1)***	0,08	(6,4)***

Pokračovanie na ďalšej strane

TABUĽKA A2—POKRAČOVANIE Z PREDOŠLEJ STRANY

	Diagnóza CVD		Očkovanie		Ochorenie na COVID	
	(1)		(2)		(3)	
Mediánový príjem > 1 136€	-0,29	(12,3)***	0,04	(4,0)***	0,10	(7,0)***
<i>Panel C. Závislosť od dĺžky trvania</i>						
Konštanta (ν_1, ν_1, ω_1)	-12,07	(107,6)***	-5,40	(100,6)***	-6,55	(93,5)***
λ_2	0,11	(4,5)***	1,15	(97,1)***	2,33	(154,9)***
λ_3	-0,01	(0,6)	1,41	(121,5)***	2,24	(144,3)***
λ_4	0,29	(11,8)***	1,48	(124,0)***	1,46	(95,3)***
λ_5	0,28	(10,6)***	2,28	(201,1)***	0,71	(46,9)***
λ_6	0,21	(7,6)***	2,50	(217,9)***	1,96	(113,8)***
λ_7	0,43	(15,6)***	1,92	(160,0)***	2,49	(155,3)***
λ_8	0,56	(20,2)***	2,04	(169,9)***	2,77	(172,3)***
λ_9	0,40	(14,0)***	1,57	(135,2)***	1,85	(107,9)***
λ_{10}	0,49	(17,4)***	3,03	(250,8)***	0,61	(37,1)***
<i>Panel D. Efekt očkovania a ochorenia na COVID</i>						
δ_c	0,29	(12,7)***				
δ_v	-0,11	(4,7)***				
δ_{vc}	0,04	(1,1)				
γ_c			-0,11	(13,6)***		
γ_v					-0,28	(21,2)***
<i>Panel E. Nepozorovateľná heterogenita</i>						
ν_2	0,09	(4,6)***				
ν_2			$-\infty$			
ω_2					-0,00	(0,2)
α_1					0,04	(11,0)***
Počet sledovaní			278 502			
-Log likelihood			1 489 396,5			

Poznámky: V zátvorkách uvedené robustné absolútne t štatistiky klastrované na úrovni párov.

* $p < 0.10$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.001$