

FARMAATSIAEADUSE RUBRIIK

Teaduskolleegium: Kaie Eha, Natalja Eigo, Ott Laius, Katrin Pudersell,
Lilian Ruuben, Kristiina Sepp, Marko Urbala, Daisy Volmer

Kesknärvisüsteemi toimivate ravimite potentsiaalsete riskide hindamine eakatel patsientidel

Epp Peetsalu
proviisoriõppe üliõpilane
TÜ farmaatsia instituut

Veera Bobrova
proviisoriõppe nooremlektor, doktorant
TÜ farmaatsia instituut

Daisy Volmer
sotsiaalfarmaatsia kaasprofessor
TÜ farmaatsia instituut

SISSEJUHATUS

Mitme kroonilise haiguse samaaegne esinemine on vanemate inimeste seas sage nähtus, mille tõttu lasub neil ka suurem ravimikoormus. Hulgiravimikasutamine suurendab eakatel ravimite kõrval- ja koostoimete avaldumise tõenäosust, mis omakorda suurendab kukkumiste, haiglasse sattumise ja suremuse riski^[1]. Mõiste „potentsiaalselt sobimatu ravim“ (*potentially inappropriate medication, PIM*) kirjeldab ravimit, mille kõrvaltoimete profiil kaalub üles selle kliinilise kasu^[2]. Rahvusvaheliselt on kasutusel mitu andmebaasi, mille abil hinnatakse ja võimalusel ka välditakse PIM-ravimite kasutamist just geriaatriliste patsientide puhul. Polüfarmakoteraapiaga kasvab proportsionaalselt potentsiaalselt sobimatute ravimite väljakirjutamine ja kasutamine^[3].

Vananemisega tõusevad rohkem fookusesse vaimse tervisega seotud haigused. Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) andmetel kannatab üle 20% 60 a ja vanematest

inimestest mõne vaimse või neuroloogilise häire all^[4]. Kõige levinumad haigused on depressioon ja erinevad dementsuse vormid. Nendega kaasneb reeglina ka mõni une- ja/või ärevushäire^[5]. Paljud uuringud tõestavad, et kesknärvisüsteemi toimivad ravimid võivad neid seisundeid hoopiski põhjustada või raskendada^[6].

Käesoleva uurimistöö eesmärk oli hinnata potentsiaalselt sobimatute ravimite väljakirjutamist ja kasutamist eakatel, üle 65-aastastel patsientidel Eestis, keskendudes ATC jaotuse järgi N05-N07 rühma ravimitele.

MEETODID

Uuringu teostamine

Uurimistöö on osa HORIZON 2020 „EuroAgeism“ FIP 7 projekti raames korraldatud rahvusvahelisest programmist „Ebakohane ravimite väljakirjutamine ning ravimite ohu-

Apteek TÄNA 2022;1:58–64

Saabunud toimetusse
16.01.2022

Avaldamiseks vastu võetud
31.01.2022

Kirjavahetajaautor: Eve Kaju
eve.kaju@gmail.com

Võtmesõnad: eakas patsient,
ravijärgimus, nutikas ravimikarp

tut kasutamist toetavate teenuste kättesaadavus Euroopa eakatel patsientidel⁶. Programmi eesmärk on hinnata ja võrrelda 65-aastaste ja vanemate patsientide ratsionaalset ravimi väljakirjutamist ja kasutamist erinevates riikides, sealhulgas Eestis⁷. Uuringu sihtgruppi kuulusid vähemalt 65-aastased eakad, kes olid stabiilses tervislikus seisundis, võimelised ning nõus andma kirjaliku nõusoleku uuringu osalemiseks. Küsitlus viidi läbi kolmes eri maakonnas ja kaheksas apteegis: Harjumaa (Maardu Pärlite apteek, Pirita Südameapteek, Miiduranna Südameapteek ja Peterburi tee Rimi apteek), Tartumaa (Raekoja apteek) ja Ida-Virumaa (Sillamäe Pavlovi apteek, Kreenholmi apteek ja Jõhvi apteek). Küsitlust tegid seitse uurijat, keda enne uuringu teostamist instrueeriti intervjuu läbi viimiseks. Uuringu tegemine koosõlastati konkreetse apteegiga ja uuringuperioodil (ühes piirkonnas 2–3 kuud) küsitleti apteeki külastanud 65 a ja vanemaid apteegikülastajaid. Neile tutvustati uuringu sisu ja nõusoleku saamisel teostati uuringu apteegis. Uuringust loobujate arvu ei registreeritud.

Lisaks intervjuule kasutati e-retseptisüsteemis sisalduvat teavet välja kirjutatud retseptiravimite ja haigusdiagnooside kohta. Uuringu teostamiseks on taotletud TÜ Inimuuringu Etika Komitee koosõlastust (298/T-2).

Küsimustik

Intervjuus kasutatud küsimustiku töötasid välja eelpool nimetatud rahvusvahelise projekti juhtpartnerid, Tšehhi Karli ülikooli teadlased. Küsimustik koosnes erinevatest teemaplokkidest, mis puudutasid terviseseisundit, haigusi ja nendega seotud kaebusi/sümpptomeid, ravimite kasutamist ning teisi terviseiga seotud aspekte. Viisteist sektsiooni jagunesid järgmiselt: sotsio-demograafilised andmed (6 küsimust), elustiil (7 küsimust), toitumine (8 küsimust), liikuvus ja jõud (5 küsimust), enesega toimetulek (20 küsimust), vanadushaprus, kognitiivne staatus (4 küsimust), tuju viimase 30 päeva jooksul (9 küsimust), tervis (10 küsimust), haiguse diagnoosid (koodid), haigussümpptomid (25 küsimust), valu (8 küsimust), kukkumised (5 küsimust), ravimid ja toidulisandid (12

küsimust) ning rahulolu apteegi teenustega. Küsimuste juures kasutati kaheastmelist (jah/ei) kuni viieastmelist (jaotuse kirjeldus küsimustest sõltuv) skaalat.

Kesk närvisüsteemi ravimite riskiprofiili hindamise jaoks kasutati küsimustiku osi, mis väljendasid kõige paremini nende ravimigruppide tüüpilisemaid kõrvaltoimeid: unisus, uimasus, hüpotensioon, peapööritus, kukkumised, meeleolu, kognitiivne düsfunktsioon ja kõhukinnisus. Tasakaaluhäirete kirjeldamiseks sai kasutada küsimustiku XII sektsiooni, mis sisaldab patiensidipoolseid enesehinnanguid uimasuse, peapöörituse, minestuse ja hüpotensiooni kohta. Neid kaebusi võib pidada potentsiaalseteks ortostatismi või sedatsiooni sümptomiteks. Tasakaaluhäiretele viitab otseselt kukkumine ja selle iseloom (sagedus ja/või põhjus), mis on leitavad andmestiku XIV osast. Küsimustiku VIII plokk hõlmas enesehinnangulisi küsimusi üldise meeleolu kohta. Neid võis seostada ravimitega kaasneva võivate psüühiliste seisunditega, nt depressioon või ärevus. Kognitiivsete võimete hindamiseks vaadeldi „kognitiivse staatuse“ sektsioonis olevaid küsimusi, mis puudutasid enda lühiajalist mälu ja teistest aru saamist. Sümptomite juures olid eraldi välja toodud kõhulahtisus ja kõhukinnisus. Kõhulahtisust käsitleti kui võimalikku serotoniinergilise toime tunnust ja kõhukinnisust kui otsest tõenäolist kõrvaltoimet või antikolinergilise toime tunnust.

Andmete analüüs

Uuringu osalenud patsientide ravimitega seotud potentsiaalsete kõrval- ja koostoimete uurimiseks kasutati veebipõhist andmebaasi Inxbase ja selle lisarakendust Riskbase, kuhu sai korrigeerida sisestada kõik ühe patsiendi poolt tarvitatavad ravimid⁸. Inxbase'is ja Riskbase'is saadud vasteid võrreldi patsiendipoolsete reaalsete kaebustega (kirjeldatud erinevate sümptomitena). Töös tuuakse välja kõrvaltoimeid, mille esinemistõenäosus kesknärvisüsteemi (KNS) toimivate ravimite kasutamisel on suurem. Uurimistöö põhifookuses on suurema kliinilise ohuteguriga C- ja D-kategooria koostoimed. KNS ravimite riskiprofiili

hindamise jaoks kasutati küsimustiku osi, mis väljendasid kõige paremini nende ravimigruppide tüüpilisemaid kõrvaltoimeid: unisus, tasakaaluhäired (uimasus, hüpotensioon, peapööritus, minestus, kukkumised), meeleolu muutused, kognitiivne düsfunktsioon ja kõhukinnisus. Potentsiaalselt sobimatute ravimite tuvastamiseks kasutati kahte PIM-nimekirja: EU-7 PIM list ja EURO-FORTA kriteerium. Nimetatud klassifikatsioonisüsteemid sobisid kõige paremini hindama ravimite ja toidulisandite kasutamist Eestis. EU(7)-PIM nimekirja koostamise meeskonda kuulusid ka Eesti eksperdid ning EURO-FORTA arendamise juures löi Põhjamaade all kaasa Soome, kelle ravimiturg ja raviharjumused on sarnased Eestiga. Lisaks on suhteliselt vähe tehtud uuringuid, kus on PIM-analüüsil kasutatud koos nii EU-7 nimekirja kui ka (EURO)FORTA kriteeriumi.

EU(7)-PIM list on 2015. aastal loodud töövahend, mis aitab hinnata ja võrrelda PIM-i väljakirjutamist ja kasutust Euroopa riikides, kaasa arvatud Eestis. EU(7)-PIM nimekirja nimetab iga toimeaine puhul eakatel kaasneva võivad ebasoosad kõrvalmõjud ehk kirjeldab võimalikku ohtu. Samuti sisaldab EU-7 list soovitusi annuste kohandamiseks ja alternatiivseteks ravivõimalusteks. Mõni raviaine liigitub PIM-iks tulenevalt annusest või kasutamise kestusest^{9,10}. EU(7)-PIM kategooriad: A – konkreetne raviaine arvestatakse kindlaks PIM-iks; B – raviaine loetakse PIM-iks teatud kliinilise näidustuse puhul või siis juhul, kui mõnes teises listis on esindatud tema ravimirühm [10].

Lühend FORTA tuleneb ingliskeelsest väljendist „Fit FOR The Aged“, mis tähendab sobivust eakatele. FORTA on ravimite klassifikatsioonisüsteem, mis aitab optimeerida ja monitoorida eaka patsiendi ravi. EURO-FORTA kriteerium sisaldab 264 ravimit/ravimirühma, mis on kliinilise näidustuse järgi jaotatud 26 gruppi ning millel on kas positiivne (A- ja B-klass) või negatiivne (C- ja D-klass) märgistus. Nimetatud klass kujutab hinnangut eeldatava eakohase riski/kasu kohta, tuginedes tõendusmaterjalile. Klassifikatsioon arvestab haigusdiagnoosi¹¹⁻¹³. FORTA klassifikatsioonisüsteem: A(-*bsolutely*) – vajalik ehk asendamatu ravim, eakate patsientide puhul tõestatud ja selge tõhu-

suse/ohutuse suhte kasu kindla näidustusega; B(-*eneficial*) – kasulik ehk ravim, mille efektiivsus on tõestatud, kuid kaasneva võib piiratud mõju või ohutusprobleemid; C(-*areful*) – küsitav ehk kaheldava efektiivsusega ravim eakatele, mida tuleks vältida või ära jätta kasu puudumise ja/või kõrvaltoimete esinemise korral, pidev jälgimine vajalik, leida alternatiiv; D(-*on't*) – vältida ehk eakate puhul üldse ära jätta, leida alternatiiv¹².

TULEMUSED

Valim

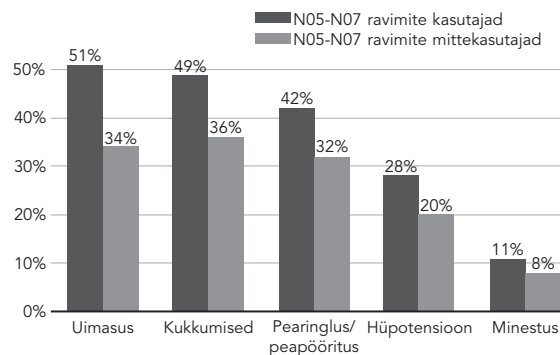
Uuringu käigus koguti andmed 310 isiku käest, kellest 218 (70,3%) olid naised ja 92 (29,7%) mehed. Küsitlute vanus jäi vahemikku 65 kuni 98 eluaastat, keskmine vanus oli 73,7 aastat. Keskmiselt tarvitas üks uuringu osaleja seitset ravimit ja 0,9 toidulisandit. Kahel patsiendil oli raviskeemis 23 ravimit, mis on ühtlasi ka kõige suurem ravimite arv ühe patsiendi kohta selles uuringus. Kokku oli 310 uuritava määratud 1289 haigusdiagnoosi, mis teeb keskmiselt neli diagnoosi ühe patsiendi kohta. Suurim diagnooside arv ühel eakal oli 16. Viieteistkümmel uuringu osalejal (4,8%) polnud märgitud ühtegi diagnoosi. Kõige rohkem esines uuritavatel vereringeelundkonna haiguseid (diagnoosikoodid vahemikus 100-199) (n=428; 33,2%).

Patsientidele määratud psühholoogilised, psühhonaaleptikumid ja teised kesknärvisüsteemi toimivad ained

Eakaid, kes kasutasid psühholoogiliseid, psühhonaaleptikume või teisi närvisüsteemi toimivaid aineid (ATC koodi järgi N05-N07 gruppi kuuluvaid ravimeid), oli 89 ehk 28,8% kogu uuritavate hulgas. Nendest 66 (74,2%) olid naispatsiendid ja 23 (25,8%) meespatsiendid. Kuna ühe naispatsiendi ravimite diagnoosid tekitasid kahtlusi, välistati tema andmed edasise analüüsi jaoks, seega kuulus töö valimisse 88 patsienti. Kõigile 88 eakale oli kokku välja kirjutatud 122 kesknärvisüsteemi toimivat ravimipreparaati ehk 1,4 ravimit patsiendi kohta, seejuures erinevaid ravimeid oli 21

Tabel 1. Uuringus osalenud patsientide kasutatavad KNS-i ravimid

Raviaine	Ravimirühm	Kasutamiskordade arv
Zopikloon	N05	23
Diasepaam	N05	17
Tsinnarisiin	N07	12
Beetahistiin	N07	11
Alprasolaam	N05	8
Zolpideem	N05	6
Amitriptüülin	N06	5
Mirtasapiin	N05	5
Estsitalopraam	N06	5
Paroksetiin	N06	4
Piratsetaam	N06	4
Duloksetiin	N06	3
Fluoksetiin	N06	3
Tianeptiin	N06	3
Kvetiapiin	N05	3
Bromasepaam	N05	3
Sertraliin	N06	2
Sulpiriid	N05	2
Melperoon	N05	1
Memantiin	N06	1
Venlafaksiin	N06	1
Kokku:		122



Joonis 1. Kesknärvisüsteemi ravimite kasutajatel ja mittekasutajatel esinenud tasakaaluhäiretele viitavad sümptomid uuringus osalenute enesehinnanguliste arvamide põhjal

(tabel 1). Psühholleptikumide (N05) kasutati kokku 68 korral, psühhoanaleptikumide (N06) 31-1 korral ja teisi närvisüsteemi toimivaid aineid (N07) 23 korral.

Kesknärvisüsteemi toimivate ravimite kõrvaltoimed Riskbase'i põhjal

Uurimistöös käsitleti kõrvaltoimed, mille avaldumise risk KNS-i ravimite kasutamisel on suurem: ortostatism, sedatsioon, antikoliin- ja serotoniinergiline toime ning kõhukinnisus [14]. Riskbase'i hinnangul võis mõni nimetatud viiest kõrvaltoimest tekkida 67%-l uuringus osalenutest (n=59). Joonisel 1 on välja toodud nende sümptomite esinemine KNS-i ravimite kasutajate ja mittekasutajate hulgas.

Kesknärvisüsteemi ravimite ja teiste kasutatud ravimite koostoimed Inxbase põhjal

Kokku registreeriti Inxbase'is 17 koostoitmet, nendest 11,8% (n=2) D-klassi ja 88,2% (n=15) C-klassi kuuluvad koostoimed (tabel 2). Inxbase'i informatsiooni järgi oli KNS-i ravimitel enim koostoimeid kardiovaskulaarsüsteemi (KVS) ravimite ja mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA). Psühholleptikumid, psühhoanaleptikumid ja teised KNS-i toimivad ained ei andnud omavahel ühtegi interaktsiooni.

PIM-i hindamine EU(7)-PIM nimekirja ja EURO-FORTA kriteeriumi abil

EU-7 nimekirja järgi kasutas vähemalt ühte PIM-i ravimit 65% ja EURO-FORTA järgi 59% uuritavatest. 49 korral tuvastati PIM mõlema kriteeriumi järgi, 22 korral tuvastati PIM ainult EU-7 ja 15-1 korral ainult EURO-FORTA järgi. Siinses töös käsitletud KNS-i ravimitest (n=21) 11 olid esindatud mõlemas registris: bensodiasepiinid (alprasolaam, bromasepaam, diasepaam), bensodiasepiinisarnased ained ehk Z-ainetid (zopikloon, zolpideem), amitriptüülin, fluoksetiin, paroksetiin, piratsetaam, venlafaksiin ja hölmikpuu ekstrakt. EURO-FORTA järgi kuuluvad need

Tabel 2. Uuringus osalejatel esinenud potentsiaalsed C ja D koostoimed Inxbase'i põhjal

Klass	koostoime	Tulemus/ mõju	Arv	
D	SNRI + opiaat	Duloksetiin + kodeiin	Kodeiini toime vähenemine	n= 1
D	SSRI + opiaat	Paroksetiin + kodeiin	Kodeiini toime vähenemine	n= 1
C	SNRI + MSPVA	Duloksetiin + deksketoprofeen	Seedetrakti veritsuse risk	n= 1
C	SSRI + MSPVA	Fluoksetiin + diklofenak; sertraliin + naprokseen; paroksetiin + naprokseen	Seedetrakti veritsuse risk	n= 3
C	SNRI + antikoagulant	Duloksetiin + dabigatraaneteksilaat	Veritsusohut	n= 1
C	SSRI + antikoagulant	Estsitalopraam + apiksabaan (2); paroksetiin + rivaroksabaan	Veritsusohut	n= 3
C	SSRI + tiasiiddiureetikum	Estsitalopraam + hüdroklorotiasiid; paroksetiin + hüdroklorotiasiid	Hüponatreemia oht	n= 2
C	SNRI + beetablokaator	Duloksetiin + metoprolool	Metoprolooli biosaadavuse suurenemine → bradükardia ja hüpotensioon	n= 1
C	SSRI + beetablokaator	Fluoksetiin + metoprolool; paroksetiin + metoprolool	Metoprolooli biosaadavuse suurenemine → bradükardia ja hüpotensioon	n= 2
C	SNRI + PPI (prootonpumbainhiitor)	Estsitalopraam + esomeprasool	Estsitalopraami plasmakontsi suurenemine → QT intervalli pikenedamine ja torsade de pointes'i tekke oht	n= 1
C	Tritsükiline AD + süsteemne seentevastane aine	Amitriptüülin + terbinafiin	Nortriptüüliini plasmataseme tõus	n=1

enamjaolt kas C- või D-klassi ning EU-7 järgi A- või B-kategooriasse, mis tähendab, et nende kasutamist eakatel tuleks pigem vältida. Estsitalopraam, kvetiapiin, mirtasapiin, sertraliin ja memantiin pole EU-7 nimekirjas välja toodud, aga hinnati siiski küsitavaks PIM-iks. Kõige rohkem kasutatud PIM-i ravimirühmad olid bensodiasepiinid (diasepaam, alprasolaam ja bromasepaam) ning bensodiasepiinisarnased ained (zopikloon ja zolpideem). Enamik patsiente on neid ravimeid kasutanud aastaid, kui mitte aastakümneid, kuigi need on ettenähtud lühiajalise ravina (PIM-i nimekirjade järgi < 4 nädalat).

ARUTELU

Oodatava eluea pikenedamise tõttu tõuseb kroonilistesse haigustesse haigestumine vanema rahvastiku hulgas, mistõttu kasutatavad eakad korraga paljusid ravimeid. Polüfarmakoterapiaga suureneb ühtlasi potentsiaalselt sobi-

matute ravimite kasutamine, mis põhjustab eakatel rohkem ohtlikke koos- ja kõrvaltoimeid. Arvestades psühhotropsete ainete kasutamise suurt levimust vanema elanikkonna hulgas kogu maailmas, oli käesoleva uurimistöe peamine eesmärk hinnata KNS-i ravimite kasutamist Eesti eakate seas. Tasakaaluhäiretele viitavad sümptomaatika esines KNS-i ravimite kasutajate seas rohkem kui mittekasutajatel, näiteks oli uimasuse määr 17% ja kukkumiste määr 13% võrra suurem. Uimasust ja kukkumist põhjustavad suure tõenäosusega uinutid ja rahustid. Depressiivsus ja muud meeleoluhäired (ärevus, lootusetus, kurbus, agressiivsus) võib seostada pikaajalise bensodiasepiinide kasutusega, sest 68% selle ravimirühma tarvitajatest töid välja mõne loetletud negatiivse emotsiooni.

Uurimistöe annab ülevaate eakate kasutatud PIM-i ravimist. EU(7)-PIM nimekirja tuvastas PIM-id 65% ja EURO-FORTA 59% osaleja raviskeemis. Erinevus tuleneb andmete

Tabel 3. Uuritavate kasutatud ATC N05-N07 rühma raviainete PIM-i staatus EURO-FORTA ja EU(7)-PIM andmebaaside põhjal

Raviaine	EURO-FORTA kategooria	Patsientide arv	EU(7)-PIM kategooria	Patsientide arv
Diasepaam	D	7	A, B	17
Alprasolaam	C/D	4	A, B	8
Bromasepaam			A, B	3
Zopikloon	C	29	A, B	20
Zolpideem			A, B	5
Amitriptrülliin	D	1	A, B	5
Estsitalopraam	B/C	6	Ravim on võimalik PIM*	-
Sertraliin			Ravim on võimalik PIM*	-
Fluoksetiin			A, B	3
Paroksetiin			B	4
Duloksetiin			-	-
Venlafaksiin	C	3	On PIM, aga kategooria puudub	1
Piratsetaam	D	4	A	4
Kvetiapiin	C	2	-	-
Mirtasapiin	C	5	Ravim on võimalik PIM*	-
Melperoon	C	1	-	-
Memantiin	C	1	Ravim on võimalik PIM*	-
Hölmikpuu	D	1	A	1

põhjal, mille järgi PIM on määratud.

Tulevikus võiks välja töötada andmebaasi, mis arvestaks geriaatrilise ravi eripäradega ehk põhineks PIM-i kriteeriumitel. Eesti seisukohalt aitaks eakate ravi toetada spetsiaalselt sinisele ravimiturule orienteeritud PIM-i skriinimise vahend.

JÄRELDUSED

Uuringus osalenud kõikidest patsientidest (n=310) pea 30% kasutasid mõnda kesknärvisüsteemi toimivat ainet, täpsemalt ATC jaotuse järgi N05-N07 rühma ravimit. Kõige rohkem oli eakatele määratud bensodiasepiini derivaate ja bensodiasepiinisarnaseid aineid. Neid kasutas 65% uuritavatest (n=57). Enim väljakirjutatud ravim oli zopikloon, mis oli näidustatud

26%-le patsientidest (n=23), diasepaam oli näidustatud 17%-le (n=14).

- KNS-i ravimite kasutajate kukkumise määr oli 13% punkti võrra suurem kui KNS-i ravimite mittekasutajatel. Samuti esines neil rohkem uimasust, pearinglust, minestust ja hüpoteensiooni.
- Uurimistöö tulemustest võib järeldada, et suurema tõenäosusega põhjustab amitriptrülliin kõrvaltoimena kõhukinnisust.
- Päevast uimasust võib seostada bensodiasepiinide ja Z-uinutitega, sest 62% uimasust nimetanud eakat tarvitasid vähemalt ühte nimetatud ravimitest. Poolel sedatsiooni või ortostatismi ohuga patsientidest kaebasid uimasust või hüpoteensiooni.
- Suurema ravimikoormusega patsientidel esines rohkem kaebusi, mis tõestab seost

polüfarmakoterapia ja multi-morbiiduse vahel.

- EU-7 nimekirja järgi kasutas vähemalt ühte KNS PIM-i 65% ja EURO-FORTA järgi 59% patsientidest. Mõlema klassifikatsioon alusel kõige sagedasemateks PIM-i ravimiteks olid zopikloon ja diasepaam.

UURIMISTÖÖ PIIRANGUD

- Uuringu küsimustik ei sisaldanud küsimusi une kvaliteedi ega magamisharjumuste kohta, mille põhjal oleks saanud analüüsida erinevaid aspekte seoses unehäirete ja unerohtude kasutusega.
- Andmestik võib sisaldada vigu tulenevalt näiteks valesti märkimisest (annus, ravi algus, diagnoos jt). Käesoleva uurimistöö autor patsientide küsitlemises ei osalenud ning seega eeldas andmete õigsust ja tõesust.
- PIM-ide analüüsil EURO-FORTA kriteeriumiga pole arvestatud uuritavaid, kelle diagnooside tõlgendamisel esines raskusi.
- Seaduspärasuste leidmiseks oleks pidanud KNS-i ravimeid kasutanud patsientide valim olema suurem.

Kasutatud kirjandus

- Rankin, A., Cadogan, C. A., Patterson, S. M., Kerse, N., Cardwell, C. R., Bradley, M. C., Ryan, C., & Hughes, C. (2018). Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. The Cochrane database of systematic reviews, 9(9)
- Bala, S., Chen, T., & Nishtala, P. (2019). Reducing Potentially Inappropriate Medications in Older Adults: A Way Forward. Canadian Journal on Aging, 38(4), 419-433.
- Renom-Guiteras, A., Meyer, G., & Thürmann, P. A. (2015). The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. European journal of clinical pharmacology, 71(7), 861-875.
- Maaailma Terviseorganisatsioon (WHO) <https://www.who.int/> (18.10.2021)

- Chew-Graham, C., Baldwin, R., & Burns, A. (2004). Treating depression in later life. *BMJ* 329(7459), 181-182.
- Monteiro, C., Canário, C., Ribeiro, M. A., Duarte, A. P., & Alves, G. (2020). Medication Evaluation in Portuguese Elderly Patients According to Beers, STOPP/START Criteria and EU(7)-PIM List - An Exploratory Study. Patient preference and adherence 14, 795-902.
- EuroAgeism <https://euroageism.eu/> (23.08.2021)
- Inxbase ja Riskbase <https://ravimid.med24.ee/> (10.08.2021)
- Monteiro, C., Canário, C., Ribeiro, M. A., Duarte, A. P., & Alves, G. (2020). Medication Evaluation in Portuguese Elderly Patients According to Beers, STOPP/START Criteria and EU(7)-PIM List - An Exploratory Study. Patient preference and adherence 14, 795-902.
- Renom-Guiteras, A., Meyer, G., & Thürmann, P. A. (2015). The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *European journal of clinical pharmacology*, 71(7), 861-875.
- Wehling, M. (2016). How to Use the FORTA ("Fit for the Aged") List to Improve Pharmacotherapy in the Elderly. *Drug Res (Stuttg)*. 66(2), 57-62.
- FORTA - Fit for the AGED <https://www.umm.uni-heidelberg.de/klinische-pharmakologie/forschung/forta-projekt/> (25.10.2021)
- Meyer, L., & Wehling, M. (2020). Knowledge on and use of the FORTA ("Fit for the Aged")-list and the FORTA App by general practitioners in Baden-Württemberg, Germany. *European geriatric medicine* 11(3), 499-503.
- Stroup, T. S., & Gray, N. (2018). Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 17(3), 341-356.