

FARMAATSIA TEADUSE RUBRIIK

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

Diabeediravimite kasutamise ohutus Eesti eakatel patsientidel

Marite Ainso

proviisoriõppe üliõpilane
TÜ farmaatsia instituut

Veera Bobrova

nooremlektor
TÜ farmaatsia instituut

Daisy Volmer

kaasprofessor
TÜ farmaatsia instituut

Diabeet on krooniline metaboolne haigus, mille puhul on patsiendi vere glükoosisaldus tõusnud normaalsest kõrgemale. See on üle maailma kiiresti kasvav probleem, millel on sügavad sotsiaalsed, majanduslikud ja elanikkonna tervist mõjutavad tagajärjed.¹ Pikaajaline ja ravimata diabeet võib viia näiteks südame, veresoonte, silmade, neerude ja närvide kahjustuseni.²

Diabeedi kõige enam levinud vormideks on I ja II tüüpi diabeet. I tüüpi diabeeti põhjustab kõhunäärme beetarakkude poolt insuliini tootmise lõppemine autoimmuunse põletiku tulemusena, II tüüpi diabeedi puhul muutub keha vanemas eas insuliini suhtes resistentseks või tekib insuliini eritumise häire. I tüüpi diabeet seostub pigem nooremate ning II tüüpi diabeet pigem täiskasvanud ja vanemate patsientidega.³ Umbes 95% patsientidest põevad II tüüpi diabeeti.⁴ Praegusel ajal on maailmas diabeeti haigestunud umbes 422 miljonit inimest ning see on viimastel aastakümnetel pidevalt kasvanud. Euroopas on diabeeti põdevaid patsiente umbes 60 miljonit. Haiguse levimuse üheks põhjuseks loetakse ebatervislikke eluviise ja vähest füüsilist aktiivsust. Umbes 136 miljonit kõikidest diabeetikutest moodustavad üle 65-aastased eakad.⁵ Eestis jääb II tüüpi diabeetikute arv 60 000–70 000 vahele.^{6,7} Kaasuvate haiguste tõttu on eakatel suurem risk kardiovaskulaarsüsteemi komplikatsioonide, neerufunktsiooni ja nägemislanguse tekkeks, millest omakorda on

tingitud nt kukkumine ja kognitiivsed häired.²

Diabeedi puhul kasutatakse insuliine ja teisi veresuhkrut alandavaid ravimeid nii monokui ka polüteraapia. Ravi eesmärk on langetada veresuhkru taset, ennetada diabeediga seonduvate kaasuvate haiguste ja komplikatsioonide teket ja saavutada parem elukvaliteet.⁶ Insuliine, mida on nii lühikui ka pikatoimelisi, kasutatakse I tüüpi diabeedi puhul ning II tüüpi diabeedi puhul siis, kui glükohemoglobiini (HbA1c) väärtus on patsiendil üle 11% või esialgne ega intensiivistatud ravi ei ole toimunud.⁷ Tuntuimad ravimirühmad on veel biguaanidid (nt metformiin), mis vähendavad glükoositootmist maksas ning suurendavad selle kasutamist kudedes,⁸ ning sulfonüüluurea toimeained (glimepiriid, gli-pisiid ja gliklasiid), mis suurendavad insuliini tootmist beetarakkudes.⁹

Eestis kasutatakse kõiki eelnimetatud toimeaineid. II tüüpi diabeedi puhul on esmavaliku ravimiks metformiin, mida taluvad hästi nii eakad kui ka nooremad patsiendid. Eesti II tüüpi diabeedi ravijuhises on sulfanüüluuread

Apteek TÄNA 2023;1:58–64

Saabunud toimetusse
19.01.2023

Avaldamiseks lubatud
01.02.2023

Kirjavahetajaautor: Eve Kaju
eve.kaju@gmail.com

Võtmesõnad: I ja II tüüpi diabeet, vanus, ravimid ja ravimite kõrvaltoimed

teise valiku ravimid ja neid soovitatakse kasutada mitte nende maksimaalsetes annustes. Neerufunktsiooni häirega patsientidele on sulfanüüluuread vastunäidustatud.⁷ Diabeediravimite peamiseks kõrvaltoimeks peetakse hüpoglükeemia tekkeriski, lisaks võib tekkida peeringlus, peapööritus, segasusseisund, tume uriin ja kaalutõus.¹⁰ Eakatel potentsiaalselt sobimatute ravimite (PIM) hindamiseks koostatud EU(7)-PIM (282 toimeainet ja 34 toimeainete terapeutilist klassi) ja EURO-FORTA nimekirjades on nt lühi- ja pikatoimelise insuliini koos kasutamine ja sulfanüüluuread märgitud võimaliku ohuna pikaajalise hüpoglükeemia tekkeks.^{11, 12}

Uurimistöö eesmärgiks oli analüüsida eakatele üle 65-aastastele Eesti patsientidele välja kirjutatud diabeediravimeid, nende kasutamist ja selgitada, kas patsientide enesehinnatud sümptomid võivad olla seotud diabeediravimite kõrvaltoimetega.

METOODIKA

Uurimistöö teostamine ja valim

Uurimistöö põhineb Horizon 2020 „EURO-AGEISM“, FIP7 Euroopas toimunud projektil „Ebakohane ravimite väljakirjutamine ning ravimite ohutut kasutamist toetavate teenuste kättesaadavus Euroopa eakatel patsientidel“.¹³ Selles projektis osales 14 riiki Euroopast ja mujalt maailmast. Eestis kaasati uuringusse 310 apteegikülastajatest patsienti, kes olid kõik vähemalt 65-aastased: naised 218 (70%) ning mehi 92 (30%). Uuringuks saadi koostööst Tartu Ülikooli inimuringute eetika komiteelt (298/T-2 (18.11.2019)).

Küsimustiku koostasid EURO-AGESIM projekti liikmed. See oli standardiseeritud ja struktureeritud ning sama küsitlus tehti kõikides uuringus osalenud riikides. Eestis viidi küsitlus läbi nii eesti kui vene keeles. Küsiti vastajate sotsiaalsete, demograafiliste andmete, eluviisi, toitumise, liikuvuse ja vastupidavuse, toimetuleku, kognitiivse seisundi, üldise meeleolu, enesehinnatud tervise, tervishoiuteenuste kasutamise, erinevate haiguste

Tab 1. Uuringu käigus analüüsitud diabeedi korral kasutatavad toimeainete rühmad.¹⁴

ATC-KOOD	ATC-RÜHMA EESTIKEELNE NIMETUS
A10	DIABEEDI RAVIKS KASUTATAVAD AINED
A10A	INSULIINID JA NENDE ANALOOGID
A10AB	Lühikese toimeajaga insuliinid ja nende analoogid süstimiseks
A10AC	Keskmise toimeajaga insuliinid ja nende analoogid süstimiseks
A10AD	Keskmise ja lühikese toimeajaga insuliinide ja nende analoogide kombinatsioonid süstimiseks
A10AE	Pika toimeajaga insuliinid ja nende analoogid süstimiseks
A10AF	Insuliinid ja nende analoogid inhaleerimiseks
A10B	VERE GLÜKOOSISISALDUST VÄHENDAVAD AINED, V.A INSULIINID
A10BA	Biguaaniidid
A10BB	Sulfoonamiidid, urea derivaadid
A10BC	Heterotsükliilised sulfoonamiidid
A10BD	Suukaudsete vere glükoosisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid
A10BF	Alfaglükosidaasi inhibiitorid
A10BG	Tiasolidiindioonid
A10BH	Dipeptidülpeptidaas 4 (DPP-4) inhibiitorid
A10BJ	Glükagoonilaadse peptiid-1 (GLP-1) analoogid
A10BK	Naatrium-glükoos ko-transporteri (SGLT2) inhibiitorid
A10BX	Teised vere glükoosisaldust vähendavad ained, v.a insuliinid

ja haigussümptomite, valu, kukkumise ja ravimite kasutamise kohta.

Käesoleva uurimistöö valimisse kuulusid diabeeti põdevad eakad patsiendid, kelle raviskeemis oli vähemalt üks veresuhkrut langetav ravim. Küsimustikus ei olnud eraldi välja toodud, kas patsiendil on diagnoositud I või II tüüpi diabeet ja selle tõttu ei olnud seda võimalik arvestada ka andmete analüüsimisel. Tabelis 1 on toodud toimeainete rühmad, mida on analüüsitud selles uurimistöös.

Patsientide poolt kasutatud PIM-ravimite analüüs

Uurimistöös on PIM-ravimite hindamiseks kasutatud EU(7)-PIM ja EURO-FORTA kombineeritud nimekirja, kus ravimite risk patsiendile on kujutatud valgusfoori värvidega (punane – kõrge riskiga, kollane – keskmine riskiga, roheline – madala riskiga) ja halli värviga (risk osaliselt teadmata). Kõrge riskiga

ravimite puhul tuleks nende kasutamist eakatel vältida, võimalusel kasutada teistsugust ravi. Keskmise riskiga ravimite korral jälgida ravi kulgu, vajadusel kohandada annust või kaaluda teisi ravivõimalusi. Madala riskiga ravimite puhul otsene oht eakatel kasutamiseks puudub. Nende toimeainete puhul, kus puudub piisav info otsustamiseks, millisesse riskiklassi see kuulub, tuleb otsida täiendavat teavet.¹⁵

Ravimite koostoimete analüüsimiseks on uurimistöös kasutatud Inxbase'i andmebaasi, kus interaktsioonid on klassifitseeritud kliinilise olulisuse (A kuni D) ning tõendus põhise järgi (0 kuni 4). Kliiniliselt olulised on C- ja D-klassi koostoimed. Andmebaasi lisaraken-dus Riskbase annab informatsiooni ravimite kõrvaltoimete kohta. Kõrvaltoimed on klassifitseeritud ohu taseme järgi (A kuni D) ning iga kõrvaltoime mõju on hinnatud skaalal 0 kuni 3.¹⁶ Lisaks on uurimistöös kasutatud Eesti II tüüpi diabeedi ravijuhist patsientide raviskeemide võrdlemiseks ning ravimite kasutamise sisuliseks hindamiseks.⁷

Andmeanalüüs toimus tabelarvutusprogrammiga MS Excel. Võrdlemiseks hinnati hii-ruut-testi abil diabeediravimeid kasutavaid ja mittekasutavaid patsiendirühmi, statistilise olulisuse nivoo $p \leq 0,05$.

TULEMUSED

Patsientide demograafilised näitajad, haigused ja ravimite kasutamine

Uurimistöös valimisse kuulus 310 patsiendist 74 (23,9%), kellel oli diabeedi (I või II tüüp) diagnoos. Mehi oli 74 patsiendi seas 25 (33,8%) ja naisi 49 (66,2%). Keskmine vanus kõikide patsientide seas oli 73 aastat. Küsitluses olid välja toodud ka pikaajalisest ravimata diabeedist põhjustatud haigused. Diabeetiline neuropaatia oli välja arenenud kahel, nefropaatia ühel patsiendil ning retinopaatiat ei esinenud ühelgi patsiendil.

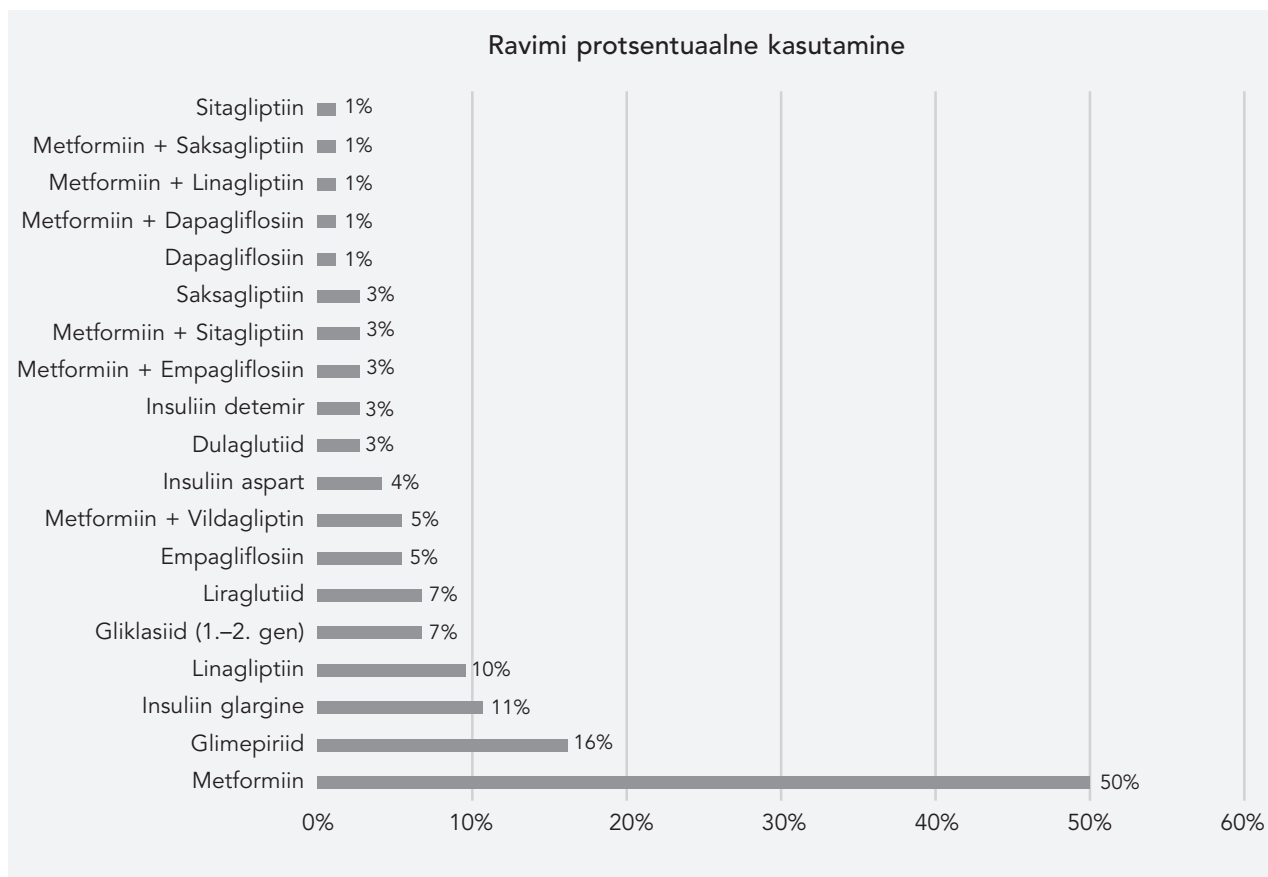
Keskmise ravimite arv patsiendi kohta diabeetikutel oli ligikaudu 8 (sellest 68%-l

patsientidest kaks või enam diabeediravimit) ja diabeeti mittepõdevatel patsientidel ligikaudu 4. Keskmise diagnooside arv kõikide diabeedi diagnoosiga patsientide seas oli ligikaudu 7 ja mittediabeetikutel 4. Erinevus diabeedipatsientide ja diabeedita patsientide diagnooside ja ravimite arvu vahel oli ligi kahekordne. Kokku oli eri ravimeid ja nende kombinatsioone kasutusel 20 (joonis 1). Kõige sagedamini kasutusel olev diabeediravim oli uuringupatsientidel metformiin, mida oli raviskeemis 37 (50%) patsiendil ning eri kombinatsioonides kasutusel kuuel korral. Kombinatsioone metformiiniga kasutas kokku 11 patsienti. Teiseks enam kasutatud ravimiks oli glimepiriid, mida kasutas 12 patsienti, ja kolmandaks lühitoimeline insuliin glargiin, mida kasutas 8 patsienti.

Väga oluline on ravimite õige kasutamine ehk see, milline on patsientide ravijärgimus. Arsti ettekirjutuse järgi kasutas ravimeid enesehinnanguliselt 89% uuringus osalenud diabeedi diagnoosiga patsientidest. Kõikide uuringus osalenud patsientide ravimite tarvitamise keskmine oli 87%, mis on suhteliselt sarnane kõikide diabeeti põdevate patsientide keskmisega. Diabeeti põdevatel patsientidel on väga oluline kasutada ravimeid õigesti. Sagedasemad põhjused, mida toodi välja ravimite mittekasutamisel, olid unustamine, kartus ja füüsiline keerukus (näiteks neelamisraskus ja tablettide keeruline kättesaamine pakendist). Eakate puhul võib sageli näha seda, et ravimeid unustatakse võtta, kuid see võib kaasa tuua ravi ebatõhususe ja tervisele ohtlikud veresuhkru väärtused.

PIM-ravimite kasutamine ja sellega seotud kõrval- ja koostoimete esinemine

PIM-ravimite kasutamine oli valimisse kuuluvate eakate diabeedipatsientide seas vähene. Kõikidest PIM-ravimitest oli teatud ohutase-mega 11 ravimit, millest neli kuulus nii EU(7)-PIM kui ka EURO-FORTA ja seitse ainult EURO-FORTA nimekirja. Ohutu profiiliga diabeediravimeid ehk mitte-PIM-ravimeid oli üheksa. Kõik insuliinid, mida valimisse



Joonis 1. Uuringupatsientide kasutatud diabeediravimid ja nende kombinatsioonid (%).

kuuluvad patsiendid kasutasid, kuuluvad PIM-ravimite hulka juhul, kui kasutatakse kombineerituna lühi- ja pikatoimelisi insuliine. Valimisse kuuluvad patsiendid kasutasid kõige enam pikatoimelist insuliini glargiini ($n = 8$), vähem olid kasutusel lühitoimelised insuliinid aspart ($n = 3$) ja detemir ($n = 2$), kuid neid omavahel ei kombineeritud. Samuti kuulub PIM-ravimite hulka sulfonüüluurea glimepiriid ($n = 12$), mille kasutamisega kaasneb risk pikaajaliseks hüpoglükeemiaks. Kuigi vildagliptiin ja sitagliptiin ei kuulu otseselt PIM-nimekirja, siis ka nende puhul on välja toodud, et ohutusandmed on puudulikud patsientidele, kes on vanemad kui 75 aastat. Riskid on hüpoglükeemia, pearinglus, peavalu ja perifeerse turse oht.¹¹

Diabeediravimid tekitavad kõige rohkem järgmisi kõrvaltoimeid: seedetrakti kõrvaltoimed nagu iiveldus, kõhulahtisus ja -kinnisus, hüpoglükeemia ja sellega kaasnev peapööritus, unisus, mõned tekitavad lisaks veel urogenitaaltrakti kõrvaltoimeid.¹⁷ Uurimis-

töö käigus kogutud patsientide enesehinnatud sümptomeid võrreldi diabeediravimite kõrvaltoimetega hindamaks, kas patsiendi kogetud probleemid võivad olla põhjustatud diabeediravimite kasutamisest. Selgus, et diabeediravimite kasutamisel patsientidel esines võrreldes diabeediravimite mittekasutajatega enam kõhulahtisust ($p = 0,008$), hüpoglükeemiat ($p < 0,01$), peapööritust ja uimasust ($p < 0,01$) ning kukkumisi ($p = 0,04$). Riskbase'i programmi järgi hinnates ei põhjendanud ükski kasutatud diabeediravim siiski keskmise või kõrge riskiga ehk C- või D-klassi kõrvaltoimeid.

Diabeetikute raviskeemid sisaldasid küll palju ravimeid, kuid PIM-diabeediravimid üldiselt ei anna palju koostoimeid teiste ravimitega, mis kindlasti lihtsustab nende kasutamist. Glimepiriid, mida kasutas koos sulfametakonasoosiga üks patsient, võib suurendada viimati nimetatud ravimi plasmakontsentratsiooni ja seetõttu suureneb ka hüpoglükeemia tekke oht (CO koostoime).

Lisaks leiti, et kahel patsiendil võib esineda glimepiriidi ja propranolooli koostoime. Mitteselektiivsed beetablokaatorid võivad tõenäoliselt kas neutraliseerida sulfonüüluurea preparaatide hüpoglükeemilise toime või hoopis suurendada hüpoglükeemia tekke ohtu (C1 koostoime). Ravi beetablokaatoritega kestab samuti pikaajaliselt, seega võib selline koostoime patsiendile olla ohtlik. Gliflosiinid võivad kahel patsiendil anda diureetikumidega koostoimes dehüdratsiooni ja hüpotensiooni riski.

ARUTELU

Eestis on ligikaudu 70 000 diabeedi diagnoosiga patsienti. Sellest I tüüpi diabeeti põdevate patsientide arv on umbes 7000.⁷ Samuti on Eestis palju enesele teadmata ehk ilma diagnoosita II tüüpi haigusega patsiente. Arvatakse, et neid võib olla isegi umbes sama palju kui diagnoosiga patsiente.⁶ Tervise Arengu Instituudi andmetel on diabeedi esmahaigestumus Eestis siiski viimastel aastatel vähenenud. 2016. aastal diagnoositi diabeet esimest korda ligikaudu 6000 inimesel, kuid aastal 2021 oli see arv 4500. Nendest juhtumitest umbes 93% oli II tüüpi diabeet ning 3% I tüüpi diabeet.¹⁸ Diabeedi levimusega muutub järjest olulisemaks ka selle haiguse ravimite kasutamise seonduv, k.a ohutuse aspektid.

Uurimistö eesmärk oli analüüsida eakate üle 65-aastaste Eesti diabeedipatsientide veresuhkrut langetavate ravimite kasutamist, enesehinnatud kaasuvaid sümptomeid ning nende võimalikku seost diabeediravimite kõrvaltoimetega. Tulemustes leiti, et diabeedipatsiendid olid haigemad ja kasutasid enam ravimeid kui teised küsitluses osalenud patsiendid. PIM-ravimitest oli patsientide raviskeemis siiski vähe ravimeid – insuliinid ja glimepiriidid. PIM-ravimite hindamiseks kasutatud kombineeritud hindamisvahend¹⁵ ei sisaldanud aga piisavalt infot kõigi uuritavate poolt kasutatud diabeediravimite kohta ja selle tõttu oli keeruline hinnata kõigi diabeediravimite ohutusaspekte.

Selle uuringu tulemused kinnitavad Eesti II tüüpi diabeedi ravijuhendit, kus esmavaliku ravimiks on metformiin või mõnel juhul ka metformiin kombinatsioonis teise ravimiga. Diabeedi ravijuhise järgi on teiseks valikuks sulfonüüluurea derivaadid, näiteks glimepiriid, mida oli uuritud patsientidele teise valikuna kõige enam välja kirjutatud. Patsientide kasutatud ravimid vastasid küll Eesti II tüüpi diabeedi ravijuhendile, kuid seal ei ole välja toodud PIM-ravimeid. Sama juhendit kasutatakse nii täiskasvanutel kui ka eakatel patsientidel. Samuti pole kirjas ka eakatele kehtivaid piiranguid ravimite kasutamise osas, rohkem olid muutused seotud kaasuvate haigustega (näiteks neerufunktsiooni langus, südamepuudulikkus).⁷

Uurimistöös hinnati ka patsientide kirjeldatud sümptomite ja kasutatud PIM-ravimite potentsiaalsete kõrvaltoimete vahelisi seoseid ning võrreldi saadud tulemusi diabeediravimite kasutajate ja mittekasutajate hulgas. Ouline seos leiti hüpoglükeemia, peapöörituse ja uimasuse ning kõhulahtisuse esinemisel ehk diabeedipatsiendid kogesid neid kõrvaltoimeid sagedamini kui teised. See seos vajaks põhjalikumat uurimist, kuna PIM-ravim glimepiriid ei andnud selles uuringus statistiliselt olulist seost sagedasema hüpoglükeemia esinemise suhtes, kuigi ravimi PIM-nimekirjas esinemise põhjuseks on pikaajalise hüpoglükeemia põhjustamine. Selle põhjuseks võis olla patsiendile kohandatud ravimiannuste kasutamine.

Diabeedi ravi on väga individuaalne ja patsiendid taluvad ravimeid erinevalt. Veresuhkru väärtused sõltuvad ka palju elustiilist, millisel dieedil on patsient ja milline on tema füüsiline aktiivsus.

JÄRELDUSED

Käesoleva uurimistöõ kohta saab teha järgmised järeldused:

- 1) valimisse kuulunud diabeedipatsientidel oli diagnoositud rohkem haigusi ja nende raviskeemis oli ka rohkem ravimeid kui mittediabeetikute hulgas;

- 2) patsientide raviskeemid järgisid Eesti II tüüpi diabeedi ravijuhendit. Esmavaliku ravimina kasutati metformiini ning teise valikuna glimepiriidi;
- 3) enam kui pooltel diabeedipatsientidel oli raviskeemis rohkem kui üks veresuhkrut langetav ravim;
- 4) patsiendi kogetud sümptomitest, mida võib seostada ravimi kõrvaltoimega, olid diabeedipatsiendid võrreldes diabeedita patsientidega kogenud rohkem kõhulahetisust, hüpoglükeemiat, peapööritust ja uimasust;
- 5) PIM-diabeediravimeid kasutasid valimisse kuuluvad patsiendid üldiselt vähe. Kõige rohkem kasutati glimepiriidi ja insuliini, kuid neid ravimeid kasutanud patsiendid ei olnud kogenud hüpoglükeemiat, mis on nende ravimite PIM-iks nimetamise aluseks;
- 6) PIM-ravimitel oli ka vähe kliiniliselt olulisi koostoimeid. Glimepiriid andis koostoime ainult sulfametakonasooliga ning glifloosiinid diureetikumidega;
- 7) üldiselt saab uurimistöö põhjal öelda, et uuringus osalenud patsientide diabeediravimite kuulusest vähem PIM-ravimite hulka ja need ei tekitanud rohkem kõrvaltoimeid kui teised vere glükoosisisaldust langetavad ravimid.

UURINGU PIIRANGUD

Uuringu valimi suurusel lähtuvalt ei ole saadud tulemusi võimalik üle kanda kõigile diabeediravimite kasutajatele Eestis, kuid sellest hoolimata saab leida esialgseid seoseid patsientide kogetud sümptomite ja kasutatud ravimite potentsiaalsete kõrvaltoimete kohta ning uurida PIM-ravimite kasutamise levimust eakate raviskeemides.

Kirjandus

1. Kaul, K., Tarr, J. M., Ahmad, S. I., Kohner, E. M., & Chibber, R. (2013). Introduction to Diabetes Mellitus BT - Diabetes: An Old Disease, a New Insight (S. I. Ahmad, ed.).
2. Oiwa, A. & Komatsu, M. (2015). Diabetes in older adults. *Nihon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*, 73(12), 2027–2031.
3. Cnop, M., Welsh, N., Jonas, J.-C., Jörns, A., Lenzen, S., & Eizirik, D. L. (2005). Mechanisms of Pancreatic β -Cell Death in Type 1 and Type 2 Diabetes: Many Differences, Few Similarities. *Diabetes*, 54(suppl_2), 97–107.
4. World Health Organization: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (18.01.2023).
5. World Health Organization: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1 (23.10.2022).
6. Eesti Diabeetiliit: <http://www.diabetes.ee/mis-on-diabeet> (18.01.2023).
7. 2. tüüpi diabeedi diagnostika ja ravi. Ravijuhend. RJ-E/51.1-2021. Eesti Haigekassa. 2021.
8. Campbell, R. K., White, J. R. & Saulie, B. A. (1996). Metformin: a new oral biguanide. *Clinical Therapeutics*, 18(3), 360–371.
9. Korytkowski, M. T. (2004). Sulfonylurea Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: Focus on Glimepiride. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 24(5), 606–620.
10. WebMD Side Effects and Interactions of Diabetes Drugs: <https://www.webmd.com/diabetes/diabetes-drugs-side-effects-interactions> (18.01.2023)
11. 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.
12. Pazan, F., Weiss, C., Wehling, M. & FORTA. (2018). The EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs & Aging*, 35(1), 61–71.
13. Brkić, J., Fialová, D., Reissigová, J., Apostoli, P., Bobrova, V., Capiou, A., Držaić, M., Gresakova, S., Ince, I., Kummer, I., Ozkan, O., Puchon, E., Šesto, S., Tachkov, K. (2019). Potentially Inappropriate Medication Use in Older Patients in 8 Central and Eastern Europe countries participating in the Horizon 2020 EUROAGEISM project: a narrative literature review.
14. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/ (18.01.2023).
15. Bobrova, V., Fialová, D., Desselle, S., Heinämäki, J. & Volmer, D. (2022). Identifying Potential Drug-Related Problems Among Geriatric Patients With Use of an Integrated Clinical Decision Support Tool. *Frontiers in Pharmacology*, 13(3), 1–10.
16. Inxbase ja Riskbase <https://ravimid.med24.ee/> (18.01.2023).
17. WebMD Side Effects and Interactions of Diabetes Drugs: <https://www.webmd.com/diabetes/diabetes-drugs-side-effects-interactions> (18.01.2023).
18. Tervise Arengu Instituut: <https://www.tai.ee/et/uudised/diabeedi-esmashaigestumus-estis-langustrendis> (18.01.2023).