

Trimetasidiini kasutamise muutus pärast kasutamispirangute rakendamist

Katrin Kurvits¹, Maia Uusküla¹, Jana Lass², Ott Laius¹

Trimetasidiin on stenokardiahoogude vältimiseks Eestis kasutusel olnud alates 1998. aastast. Selle isheemia eest kaitsev toime arvatakse olevat seotud metaboolse mehhanismiga – teadaolevalt vähendab trimetasidiin rasvhapete metabolismi, suurendades seeläbi glükoosi lõhustumist (1).

Aastakümneid peeti trimetasidiini ohutusprofiili heaks – kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed olid kerged ning nende ilmnemisel ei olnud vaja ravi katkestada (2). Kõige sagedamini on trimetasidiini kasutamisel teatatud seedetraktihäiretest, peavalust ja peeringlusest (3).

Esimestest parkinsonismijuhtudest (rigiidsus koos bradükineesiaga, treemor) teatati 2004. aastal (4). Ekstrapüramidaalsed sümptomid ilmnesid enamikul juhtudest 6–12 kuud ravi alustamisest ning olid pärast ravi katkestamist pöörduvad. Teatatud on ka posturaalsest ebastabiilsusest koos kõnnakuhäiretega, rahutute jalgade sündroomist jt liikumishäiretest, mis avaldusid pärast mitmeaastast ravi trimetasidiiniga. Arvatakse, et need toimed võivad olla tingitud trimetasidiini antagonistlikest omadustest dopamiini retseptori suhtes (5). Eestis parkinsonismi või teiste liikumishäirete juhtudest seoses trimetasidiini kasutamisega teatatud ei ole.

Prantsusmaa ravimiamet küsis 2011. aastal Euroopa Ravimiameti inimravimite komiteelt arvamust trimetasidiini kasu-riski suhte kohta, kuna lisaks parkinsonismiriskile oli küsitav ka trimetasidiini efektiivsus, sest uuringutel oli metodoloogilisi puudusi. Inimravimite komitee hinnangul toetavad uuringud trimetasidiini kasutamist stenokardia korral ainult olemasoleva ravi lisaravina, mitte monoterapiana. Uuringutes, kus trimetasidiini manustati täiendavalt beetablokaatorile (metoprolol, atenolool) või kaltsiumikanali blokaatorile (diltiaseem, nifedipiin), paranesid võrreldes platseeboga mõnevõrra koormustesti tulemused ja sümptomid (koormustaluvus, stenokardia tekkimise aeg, stenokardiahoogude arv).

Mõnedes Euroopa riikides (mitte Eestis) oli trimetasidiin registreeritud ka tinnituse, vertiigo ja nägemisvälja häirete sümptomaatiliseks raviks. Nende näidustuste puhul leidis inimravimite komitee, et riskid ületavad kasu ning nendel näidustustel trimetasidiini kasutamine ei ole põhjendatud.

Kõrvaltoimete riski vähendamiseks soovitati trimetasidiini mitte kasutada Parkinsoni tõve või parkinsonismi sümptomitega patsientidel ja raske neerupuudulikkusega patsientidel. Lisaks soovitatakse ettevaatust üle 75aastaste ning mõõduka neerukahjustusega patsientide ravimisel, sest neil võib ravimi pikenenud eritumise tõttu trimetasidiini toime tugevneda (6).

Eestis teavitas trimetasidiini müügiloo hoidja kitsendatud näidustusest (üksnes stabiilse

stenokardia lisaravina) ja uutest vastunäidustustest arste 2012. aasta septembris (7).

Uurimuse eesmärk oli kirjeldada trimetasidiini kasutamist Eestis ning hinnata, kui suurel osal patsientidest kasutatakse trimetasidiini kooskõlas ajakohase ravimiteabega.

MEETODID

Eesti Haigekassa retseptikeskusele tehti päring perioodil 01.01.2011–31.12.2017 väljaostetud trimetasidiini (ATC kood C01EB15) retseptide ja kasutajate arvu kohta. Inimene arvati trimetasidiini kasutajaks, kui ta oli trimetasidiini välja ostnud vähemalt ühe retsepti alusel. Esimeseks kasutajaks arvati isikud, kes ei olnud trimetasidiini varasematel aastatel (alates 2010. aastast) välja ostnud.

Lisaks tehti päring perioodil 01.01.2017–31.12.2017 väljakirjutatud trimetasidiiniretseptide kohta ning trimetasidiini välja ostnud isikute kõigi teiste väljaostetud ravimite retseptide kohta perioodil 01.07.2016–31.12.2017.

Kuna trimetasidiin on näidustatud stenokardia lisaraviks, vaadati, kas isik oli enne trimetasidiini või samal ajal veel mõne teise stenokardiavimi välja ostnud. Stenokardia raviks kasutatavad ravimid defineeriti, lähtudes Euroopa kardioloogide seltsi stabiilse koronaarhaiguse ravijuhendist, sest Eestis vastav ravijuhend puudub (8). Selle kohaselt soovitatakse stabiilse stenokardia pikaajaliseks sümptomaatiliseks raviks esimese valikuna beetablokaatoreid ja/või kaltsiumikanali blokaatoreid. Teise valikuna on soovitatud lisada pikatoimeline

¹ Ravimiamet,
² Tartu Ülikooli Kliinikumi apteek

Kirjavahetajaautor:
Katrin Kurvits
katrin.kurvits@ravimiamet.ee

Võtmesõnad:
trimetasidiin, riskivähendamise meetmed,
retseptiandmed

nitraat, ivabradiin, ranolasiin või nikorandiil (viimane ei ole Eestis registreeritud).

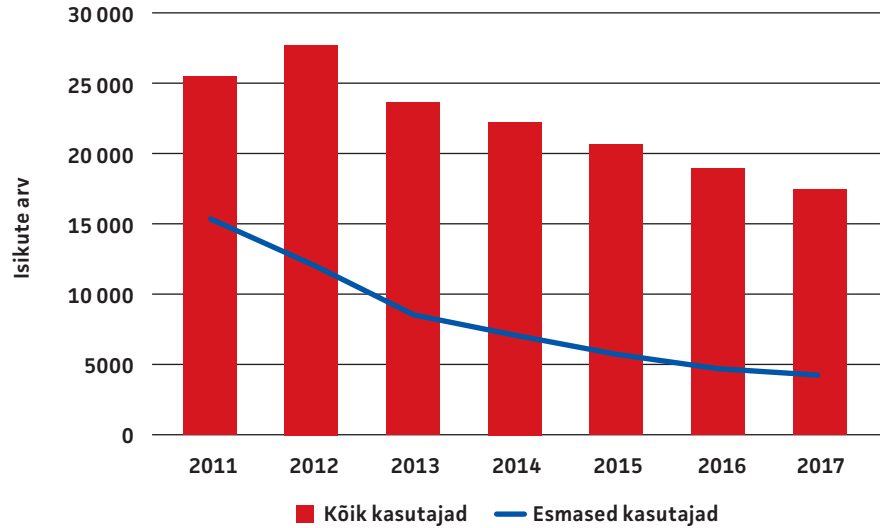
Lisaks vaadati trimetasidiini piirkondlikku väljakirjutamist, lähtudes ravimi määraja raviasutuse asukohast. Rahvastiku paiknemise arvestamiseks on kasutatud 2017. aasta (1. jaanuari seisuga) elanike arvu (9).

Andmete analüüsimiseks kasutati andmetöötlusprogrammi Microsoft Excel.

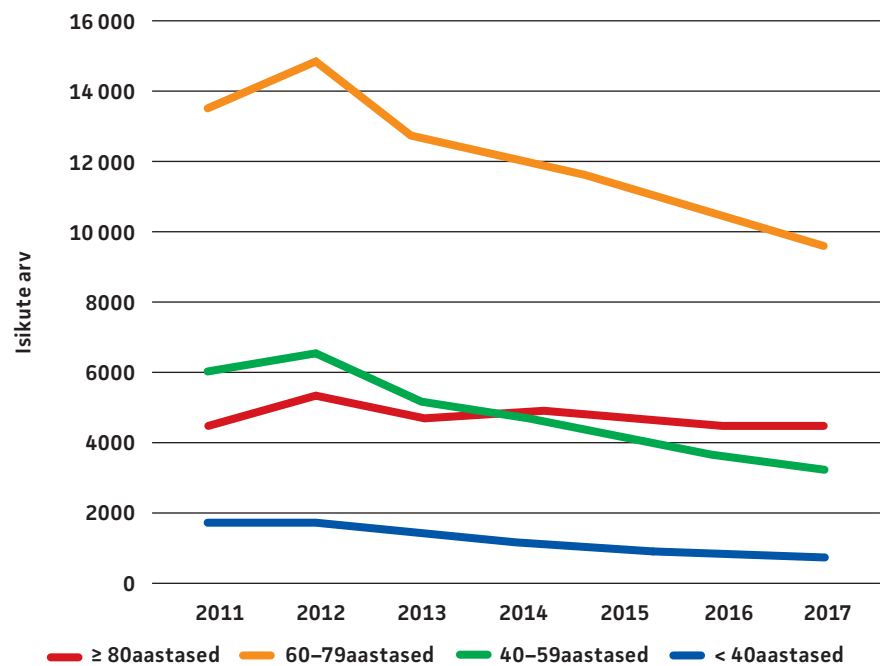
TULEMUSED

Trimetasidiini kasutamine oli kõige suurem 2012. aastal (27 663 kasutajat), järgnevatel aastatel vähenes see keskmiselt 7% aastas. Aasta-aastalt on üha vähem ka uusi trimetasidiinravi alustavaid patsiente (vt joonis 1). Kõige rohkem on trimetasidiini kasutajaid vanuses 60–79 aastat. Aastate jooksul võib näha trimetasidiini kasutamise vähenemist kõigis vanuserühmades, ent kõige eakamate – 80-aastaste ja vanemate – hulgas on langus väga väike (vt joonis 2). Enamiku (91%) trimetasidiiniretsepti kirjutasid perearstid, harvem määrasid trimetasidiini kardioloogid (6%) ja teiste erialade spetsialistid (3%). Vaid 29%-l retseptidest oli diagnoosiks märgitud stenokardia (rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni (RHK) kood I20), suuremal osal (64%) retseptidest oli näidustuseks mõni teine südame-veresoonkonnahaigus (vt tabel 1). Vertiigo, tinnituse ja nägemishäirete raviks oli trimetasidiini määratud üksikutele patsientidele. 2017. aastal välja ostetud retseptidel oli trimetasidiini määratud 187 erineva diagnoosi korral.

2017. aastal kirjutati välja veidi alla 70 000 trimetasidiiniretsepti ligikaudu 18 000 isikule, kellest 7% ei alustanud trimetasidiinravi. Kasutajate keskmine vanus oli 69 ± 14 aastat ning enamus (75%) kasutajatest olid naised. Kõige rohkem kasutati trimetasidiini Tartu ja Ida-Viru maakonnas – ligi 250 kasutajat 10 000 elaniku kohta (vt tabel 2).



Joonis 1. Trimetasidiini kasutajate arv aastatel 2011–2017.



Joonis 2. Trimetasidiini kasutajate arv vanuserühmade kaupa aastatel 2011–2017.

Vaid 27%-l kasutajatest oli trimetasidiiniretseptil diagnoosiks märgitud stenokardia, kusjuures Ida-Viru ja Saare maakonnas oli see osakaal kõige väiksem (alla 20%). Kolmveerand patsientidest kasutas lisaks trimetasidiinile mõnda teist stenokardiaravimit: 62% esimese valiku ravimit, 10% esimese ja teise valiku ravimit ning 2% ainult teise valiku ravimit. Esimese valiku

ravimitest kasutati kõige sagedamini metoprolooli, amlodipiini ja nebivolooli, teise valiku ravimitest isosorbiitmononitraati.

Ligikaudu 1500 (9%) patsienti, kellel trimetasidiini näidustuseks ei olnud stenokardia, ei kasutanud peale trimetasidiini mitte ühtegi teist kardiovaskulaarsüsteemi mõjutavat ravimit. Võrreldes kõigi trimetasidiini kasutajatega, olid need

RAVIMITEAVE RAVIMIAMETILT

kasutajad nooremad (keskmine vanus 54 ± 17 aastat).

Lisaks täheldati, et osal isikutel oli trimetasidiini kasutamine vastuolus ravimiteabe tingimustega. Umbes 200 kasutajale oli välja kirjutatud ravimeid neerukahjustusega

hüpertooniatõve (RHK koodid I12, I13) puhul, nendest vaid viiendikule oli määratud trimetasidiini väikseim annus (üks tablett ööpäevas). Sama harva oli trimetasidiini väikseimat annust kasutatud eakatel (75aastased ja vanemad). Üksikutel

patsientidel oli kasutatud soovitatust suuremat annust (3–4 tabletti ööpäevas). Neerupuudulikkuse diagnoosiga (RHK-koodid N17–N19) kaasuvate ravimite retsepte oli peaaegu 100 kasutajal. Ligi 400 patsiendile (keskmine vanus 70 ± 15 aastat) oli määratud samal ajavahemikul trimetasidiiniretseptide väljaostmisega ravimeid Parkinsoni tõve (RHK-kood G20) raviks ning teiste ekstrapüramidaal- ja liigutushäirete (RHK-koodid G21–G26, R25–R29) puhuks nagu treemor, düstoonia, ebanormaalsed tahtmatud liigutused.

ARUTELU

Trimetasidiini kasutamine on pärast 2012. aastat vähehaaval vähenenud. Portugali retseptiandmete uuringus näidati trimetasidiini kasutamises ligi kolmekordset langust võrreldes ohutusmeetmete rakendamisele eelnenud ajaga (10). Defineeritud päevadoos (DPD) tuhande inimese kohta ööpäevas näitab ravimi kasu-

Tabel 1. Väljaostetud trimetasidiiniretseptide arv ja osakaal diagnooside kaupa 2017. aastal

Diagnoos (RHK-kood)	Retseptide arv	Osakaal (%)
Stenokardia (I20)	16 063	29
Südamekahjustusega hüpertooniatõbi (I11)	15 032	27
Krooniline südame isheemiatõbi (I25)	7221	13
Hüpertooniatõbi (I10)	3982	7
Südamepuudulikkus (I50)	3446	6
Muud südamerütmihäired (I49)	2592	5
Kardiomüopaatia (I42)	1221	2
Kodade virvendus ja laperdus (I48)	1056	2
Kardiomüopaatia mujal klassifitseeritud haiguste korral (I43)	876	2
Südamehaiguse komplikatsioonid (I51)	610	1
<i>Ülejäänud (177 erinevat diagnoosi)</i>	<i>3212</i>	<i>6</i>

RHK – rahvusvaheline haiguste klassifikatsioon

Tabel 2. Trimetasidiini väljakirjutamine 2017. aastal maakondade kaupa

	Trimetasidiini väljakirjutamine		Trimetasidiini välja ostnud isikud					
	retseptide arv (n)	neist annulleeritud (%)	isikute arv (n)	kasutajate arv 10 000 inimese kohta	≥ 75-aastased (n, %)	määratud väikseim annus (n, %)	retseptil I20 diagnoos (n, %)	teised stenokardiavimid (n, %)
Kokku	68 297	16	16 934		6939 (41)	1414 (20)	4494 (27)	12 543 (74)
Maakond								
Harju	18 545	17	4645	80	2014 (43)	341 (17)	1268 (27)	3423 (74)
Tartu	15 880	13	3583	246	1329 (37)	269 (20)	996 (28)	2637 (74)
Ida-Viru	11 994	18	3495	243	1511 (43)	348 (23)	664 (19)	2785 (80)
Pärnu	5220	18	1196	145	446 (37)	211 (47)	427 (36)	845 (71)
Võru	2587	12	613	183	251 (41)	26 (10)	128 (21)	428 (70)
Jõgeva	2585	14	580	188	230 (40)	23 (10)	115 (20)	399 (69)
Valga	2445	18	575	191	230 (40)	46 (20)	158 (27)	430 (75)
Põlva	2273	12	572	205	208 (36)	8 (4)	224 (39)	402 (70)
Viljandi	2071	14	555	117	213 (38)	42 (20)	214 (39)	411 (74)
Järva	1612	10	357	118	170 (48)	53 (31)	83 (23)	265 (74)
Lääne-Viru	1385	16	351	60	153 (44)	17 (11)	101 (29)	239 (68)
Rapla	887	8	197	58	103 (52)	20 (19)	39 (20)	142 (72)
Lääne	501	12	151	62	48 (32)	2 (4)	63 (42)	89 (59)
Saare	272	13	55	17	27 (49)	5 (19)	10 (18)	42 (76)
Hiiu	40	15	9	10	6 (67)	3 (50)	4 (44)	6 (67)

tamise intensiivsust populatsioonis. Põhjamaadest on viimastel aastatel trimetasidiini vähesel määral kasutatud vaid Taanis (0,1 DPD/1000/ööpäevas 2016. aastal), seevastu Lätis (10 DPD/1000/ööpäevas) oli 2017. aastal trimetasidiini kasutamine võrreldav Eestiga (9 DPD/1000/ööpäevas) ning Leedus veelgi suurem (16 DPD/1000/ööpäevas) (12–18).

Kuigi ravimiteabesse lisati hoiatus trimetasidiini kasutamise kohta eakatel, on kasutamise vähenemine ≥ 80 aastaste hulgas väga tagasihoidlik võrreldes nooremate patsientidega. Kuigi trimetasidiini ekspositsioon tavalise annuse (35 mg 2 korda ööpäevas) kasutamisel on eakatel (75aastased ja vanemad) oluliselt suurem (6), määrati vaid viiendikule eakatest ravimiteabes soovitatud väikseim annus. Lisaks kasutavad eakad patsiendid kaasuvate haiguste tõttu sageli mitmeid ravimeid ning sarnaste kõrvaltoimetega ravimite samaaegsel kasutamisel avalduvad ravimi kahjulikud toimed suurema tõenäosusega ja tugevamalt. Näiteks võib trimetasidiinist põhjustatud peeringluse ning kõrgvererõhktõve ravimite põhjustatud hüpotensiooni koostoimel eakatel kukkumise ja traumade risk suurenedada.

Uuringud on näidanud, et võrreldes kontrollrühmaga suureneb parkinsonismivastaste ravimite väljakirjutamine pärast ravi alustamist trimetasidiiniga (6). Seda, kas ja kui suurel osal patsientidest oli samaaegne parkinsonismivastaste ravimite kasutamine tingitud trimetasidiiniga seotud kõrvaltoimetest, ei olnud käesolevas uurimuses võimalik hinnata.

Kuigi trimetasidiini kasutanud patsientidel on ekstrapüramidaalseid sümptomeid esinenud väga harva (0,36 juhtu 100 000 kohta aastas) ning ravi katkestamisel olid need üldiselt pöörduvad, ei tohiks nende võimalikkust ja olulisust alahinnata (6). Ekstrapüramidaalsete sümptomite teke on tihti salakaval, ilmnedes aeglaselt ning pärast aastatepikkust hästi talutud

ravi, mistõttu võivad need jääda tähelepanuta ning on tõenäoliselt alateatud või valesti diagnoositud. On kirjeldatud juhte, kus trimetasidiini kõrvaltoimeid ei ole ära tuntud, vaid on alustatud parkinsonismi ravi (5, 11). Seetõttu on oluline trimetasidiinravi ajal patsiente regulaarselt parkinsonismi nähtude suhtes jälgida.

Trimetasidiini näidustusele vastavat kasutamist on vaid retseptiandmetele tuginedes raske hinnata. Stenokardia diagnoos oli retseptile märgitud vaid veerandil patsientidest. Seevastu kasutas teisi stenokardia raviks soovitatud ravimeid kolmveerand patsientidest. Samas on need ravimid näidustatud ka mitmete teiste kardiovaskulaarhaiguste puhul. Euroopa ravimiameti inimravimite komitee hinnangul võib trimetasidiin olla kasulik eelkõige patsientidel, kes ei saa piisavat stenokardiavastast ravi hemodünaamilise talumatuse või kronotroopse sobimatuse tõttu (6). Meditsiiniliselt ei saa põhjendatuks pidada trimetasidiini kasutamist ainsa kardiovaskulaarravimina mõnel muul näidustusel kui stenokardia.

Üllatav on trimetasidiini kasutamise erinev intensiivsus piirkonniti. Ida-Viru ning Lõuna-Eesti maakondades (eriti Tartu-, aga ka Põlva- ja Valgamaal) on trimetasidiini väljakirjutamine ligikaudu kaks korda suurem kui Põhja- ja Lääne-Eestis. Regionaalne erinevus trimetasidiini kasutamises vajaks põhjalikumalt uurimist. Osalt võib seda mõjutada ka üldine inimeste erinev tervisekäitumine. Täiskasvanute tervisekäitumise uuringus leiti, et arstiabi ja ravimite kasutamine on suurem Kirde- ja Lõuna-Eestis võrreldes Põhja-Eestiga (19).

Retseptiandmetel põhinevate uurimuste puuduseks on, et ei ole teada, kas üldse ja kuidas patsient tegelikult ravimit kasutas. Lisaks ei pruugi kasutatavad ravimid ja retseptidele märgitud diagnoosikoodid alati peegeldada ravimi tegelikku näidustust ja patsiendi

seisundit. Puudusena võib välja tuua ka selle, et uurimuses ei olnud võimalik hinnata parkinsonismivastaste ravimite kasutamise seost trimetasidiini kasutamisega. Ravimi põhjendatud kasutamise ning ravimiga seotud kõrvaltoimete hindamiseks on vajalikud pikemalt tagasiulatuvad retsepti- ja kliinilised andmed.

JÄRELDUSED

Trimetasidiini kasutamine on pärast ohutusteabe avaldamist 2012. aastal järjepidevalt vähenenud. Siiski, peaaegu muutumatu kasutamine üle 80aastaste vanuserühmas ning veerandil patsientidest trimetasidiini monoterapia kasutamine näitab, et piiranguid ei järgita. Võttes arvesse ravimi vähest efektiivsust ja riskide tõsidust, on trimetasidiini kasutamise põhjendatus nii suurel hulgal patsientidel küsitav. Seetõttu on vajalik edasine teavitustöö, et ravimi väljakirjutajad arvestaksid trimetasidiini määramisel võimalike riskidega, patsiendi individuaalsete eripäradega (neerukahjustus, kõrgem iga), mis võivad parkinsonismi riski suurendada, ning juhendaksid registreeritud näidustusest.

SUMMARY

Trimetazidine prescribing trend after implementation of usage restrictions

Katrin Kurvits¹, Maia Uusküla¹, Jana Lass², Ott Laius¹

Trimetazidine is an anti-ischemic agent used in the treatment of stable coronary artery disease.

¹ Estonian Agency of Medicines, Tartu, Estonia,

² Pharmacy, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:

Katrin Kurvits
katrin.kurvits@ravimiamet.ee

Keywords:

trimetazidine, risk minimisation measures, prescription data

Following an increase in the reports on parkinsonism and the low efficacy of trimetazidine, the European Medicines Agency recommended restrictions on its use.

The aim of this study was to describe the prescribing practice of trimetazidine and to evaluate compliance with the product information.

We retrieved the number of dispensed prescriptions and users of trimetazidine for the period 2011–2017 from the Estonian Health Insurance Fund's Prescription Centre. Additionally, the prescriptions of trimetazidine prescribed in 2017 and the prescriptions of other medicines dispensed in the period of July 2016–December 2017 were obtained. Other medicines indicated for angina pectoris were defined according to the 2013 European Society of Cardiology guidelines on the management of stable coronary artery disease. Prescription of trimetazidine was analysed also by counties according to the location of the prescriber's medical institution.

The usage of trimetazidine was the highest in 2012. By 2017 it had declined by one third. The reduction in trimetazidine use among very old patients (≥ 80) was modest compared to younger patients. Trimetazidine was mainly prescribed by general practitioners (91%), less by cardiologists and other specialists. In

2017 trimetazidine was prescribed more often in the north-eastern and southern counties compared to the northern counties of Estonia.

In 2017 for only 27% of the trimetazidine users this medicine had been prescribed in the case of the diagnosis of angina pectoris (I20), while the prescribing was lower in north-eastern Estonia and on the islands. For most users, trimetazidine was prescribed for other cardiovascular diseases. In a few cases trimetazidine was prescribed for vertigo, tinnitus and visual disturbances. Of the patients 74% used other medicines which are recommended for angina pectoris, most frequently metoprolol, amlodipine and nebivolol. There were almost 200 patients who received medicines for hypertensive renal disease (I12, I13), for only 20% of them lower dose of trimetazidine had been prescribed. Around 100 patients received medicines for renal failure (N17–N19) and 400 patients received medicines for Parkinson's disease (G20) and for other extrapyramidal and movement disorders (G21–G26, R25–R29).

In conclusion, the prescribing of trimetazidine has slowly declined. Still prescribing trimetazidine for fragile patients is a major concern. Considering its low efficacy and insidious risks, trimetazidine use requires careful consideration.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Dézi CA. Trimetazidine in practice: review of the clinical and experimental evidence. *Am J Ther* 2016;23:e871–9.
- Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis* 2003;14:171–9.
- Ravimiregister. Preductal MR ravimi omaduste kokkuvõte. [vaadatud 12.09. 2018]. <http://ravimiregister.ravimiamet.ee>
- Martí Massó JF. [Trimetazidine-induced parkinsonism]. *Neurologia* 2004;19:392–5.
- Masmoudi K, Masson H, Gras V, Andréjak M. Extrapyramidal adverse drug reactions associated with trimetazidine: a series of 21 cases. *Fundam Clin Pharmacol* 2012;26:198–203.
- European Medicines Agency. Assessment Report for trimetazidine containing medicinal products. 2012;44.
- Ohutusalaseld teabekirjad. Ravimiamet. [vaadatud 28.09.2018]. <https://www.ravimiamet.ee/ohutusalaseld-teabekirjad>.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
- Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas. RV022: Rahvastik soo, vanuserühma ja maakonna järgi, 1. jaanuar. [vaadatud 20 sept 2018]. http://pub.stat.ee/px-web.2001/Dialog/varval.asp?ma=RV022&ti=RAHVASTIK+S00%2C+VANUSER%DCHM A+JA+MAAKONNA+J%C4RGI%2C+1.+JAANUAR&path=../Database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad_ja_koosseis/04Rahvaarv_ja_rahvastiku_koosseis/&lang=2.
- Pinto D, Silva A, Heleno B, Rodrigues DS, Santos I, Caetano PA. Effect of European Medicines Agency's restrictions on trimetazidine utilization in Portugal. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27:962–8.
- Üreyen CM, Arslan S, Baş YC. Primium non nocere. *Anatol J Cardiol* 2015;15:89–90.
- Eesti ravimistatistika. Ravimiamet. [vaadatud 26.09.2018]. <http://www.ravimiamet.ee/ravimistatistika>.
- [Läti ravimistatistika]. Zāļu valsts aģentūra [Internet]. [cited 2018 Sep 26]. Available from: https://www.zva.gov.lv/archive/doc_upl/zva-zstat-2017.pdf?c.
- [Leedu ravimistatistika]. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba [Internet]. [cited 2018 Sep 26]. Available from: <http://www.vvkt.gov.lt/lit/English>.
- [Soome ravimistatistika]. Fimea [Internet]. [cited 2018 Sep 26]. Available from: https://www.fimea.fi/web/en/databases_and_registeries/consumption.
- [Rootsi ravimistatistika]. Socialstyrelsen [Internet]. [cited 2018 Sep 26]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/lakemedel>.
- [Norra ravimistatistika]. Folkehelseinstituttet [Internet]. [cited 2018 Sep 26]. Available from: <http://www.legemiddelforbruk.no/english/>
- [Taani ravimistatistika]. Sundhedsdatastyrelsen [Internet]. [cited 2018 Sep 26]. Available from: <http://www.medstat.dk/>
- Tervise Arengu Instituut. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring, 2016. [vaadatud 20.09.2018]. https://intra.tai.ee/images/prints/documents/149069399613_Eesti_taiskasvanud_rahvastiku_tervisekaitumise_uuring_2016.pdf