

Ülevaade rahustite ja uinutite tarvitamise häirest

Vaimse tervise konverents

31.01.2019

Viru Konverentsikeskus

Viljar Veede

arst-resident psühhiaatria erialal

SA PERH Psühhiaatriakliinik,

Eesti Psühhiaatrite Selts



Anksiolüütikumid*

- Bensodiasepiini derivaadid:
 - diasepaam (**Diazepeks, Seduxen, Valocordin tilgad**)
 - alprasolaam (**Xanax**)
 - lorasepaam (**Lorans**)
 - bromasepaam (**Lexotanil**)
 - oksasepaam
 - fenasepaam
 - klobasaam



Uinutid*

- Bensodiasepiini derivaadid:
 - nitrasepaam
 - triasolaam
 - temasepaam
 - midasolaam (**Dormicum**)
- Bensodiasepiinisarnased ained (nn Z-ravimid):
 - zopikloon (**Imovane, Somnols**)
 - zolpideem (**Hypnogen, Stilnox**)

* Jaotus WHO klassifikatsiooni alusel

Efektid

- Soovitavad efektid

- Anksiolüüs
- Sedatsioon
- Uinutav toime
- Skeletilihaste lõõgastumine
- Antikonvulsiivne toime

*efektide avaldumine on olenevalt preparaadist veidi erinev

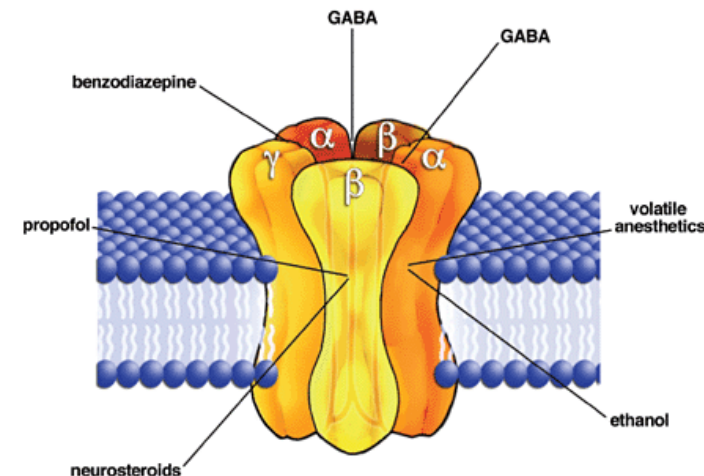
** kasutamine raseduse ajal on mittesoovitav võimalike lootekahjustuste tekke tõttu (klass C1-C2)

- Kõrvaltoimed

- Päevane unisus
- Tasakaaluhäired ja kukkumine, motoorne kohmakus
- Mälu ja keskendumisvõime halvenemine
- Paradoksaalne efekt
- Tolerantsuse teke
- Sõltuvuse teke
- Üledoosi korral teadvushäire, hingamise pärssumine
- Toksilisuse tõus koos alkoholiga ja opioididega

Farmakoloogiast

- Bensodiasepiinid ja bensodiasepiinisarnased ained seostuvad GABA_A retseptori erinevate alaühikutega, muudavad retseptori konfiguratsiooni ja suurendavad GABA seondumist retseptoriga.
- Seeläbi võimendavad need GABA pidurdavat toimet närvirakkude aktiivsusele.
- Seondumise erinevusest erinevate alaühikutega tuleneb ravimite toime mõningane omavaheline erinevus.



Olulisemate rahustite ja uinutite võrdlus

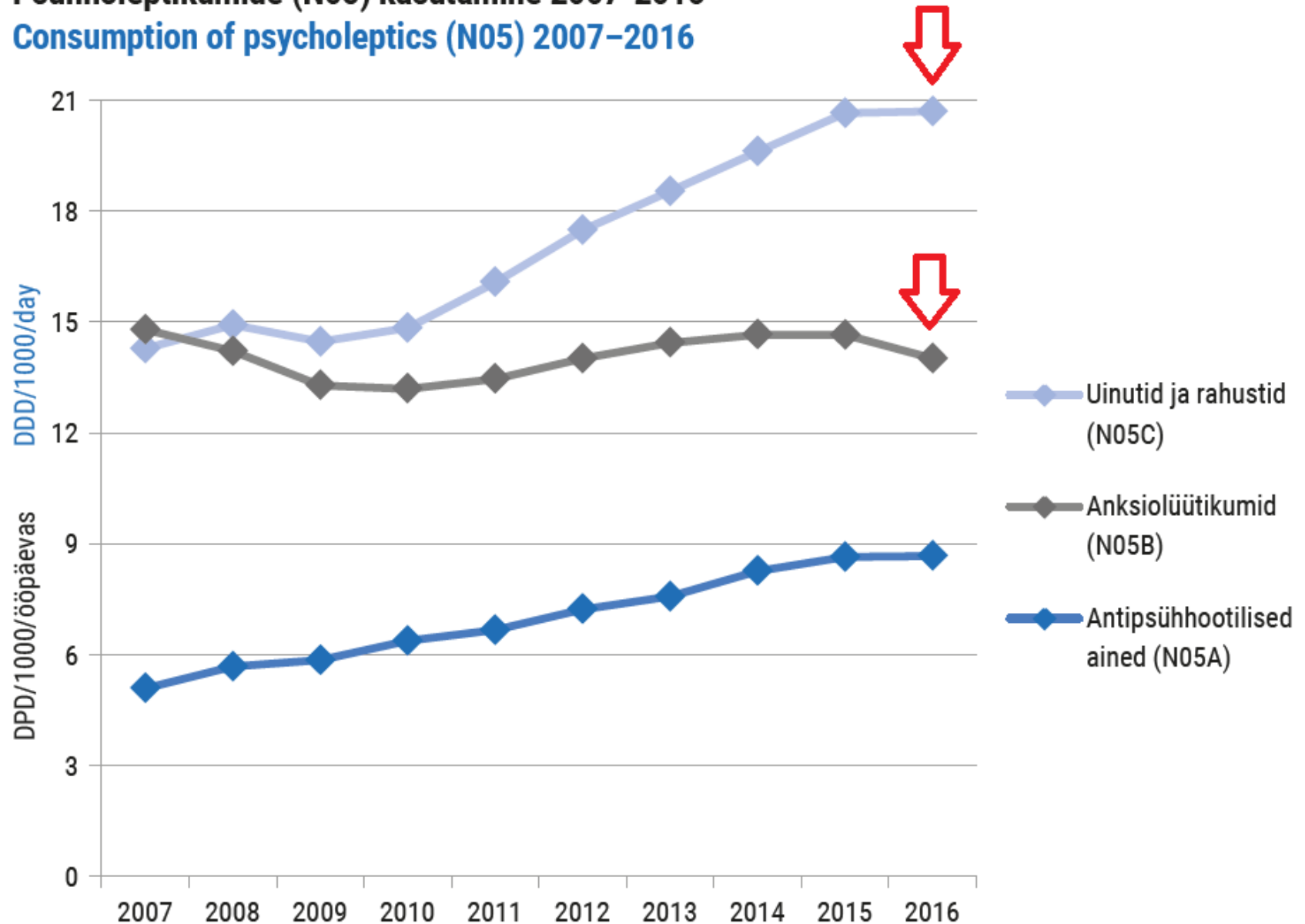
Ravim	Toime kestus	Ekvivalentne annus (mg)	Poolväärtusaeg (tundi)	Olemasolevate tablettide doosid (mg)
Alprasolaam	Lühike*	0.25 – 0.5	6 - 12	0.25; 0.5; 1... *0.5; 1
Bromasepaam	Keskmine	3 - 6	10 - 20	1.5; 3; 6
Klonasepaam	Pikk	0.25 – 0.5	18 - 50	0.5; 2
Diasepaam	Pikk	5	24 - 48 (100**)	5
Lorasepaam	Keskmine	0.5	8 - 25	1; 2.5
Nitrasepaam	Pikk	5	15 - 38	5
Oksasepaam	Lühike	10	5 - 15	10
Triasolaam	Väga lühike	0.25	2	0.125; 0.25
Zolpideem	Väga lühike	10	2	10
Zopikloon	Väga lühike	7.5	5 - 6	7.5

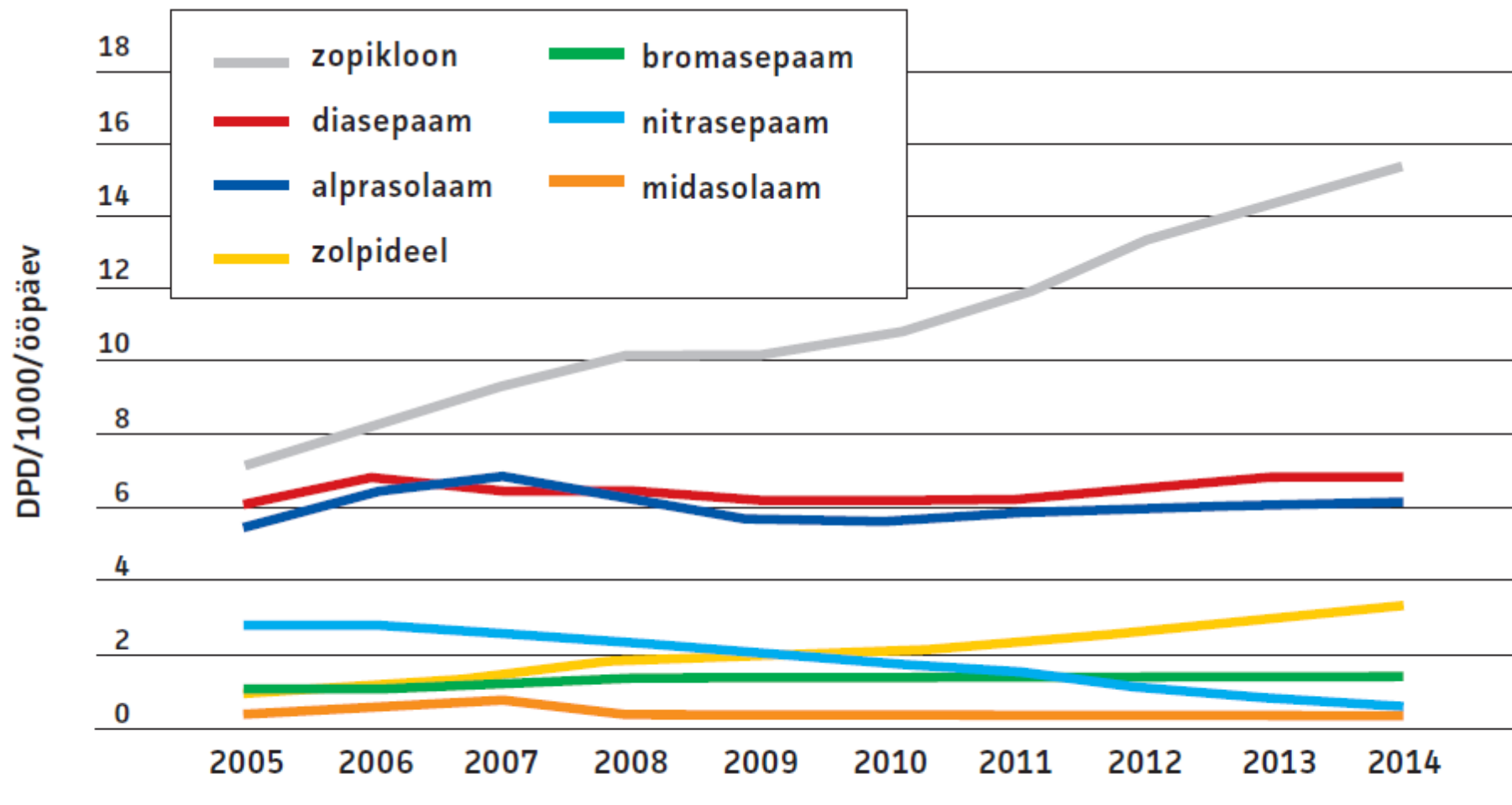
* Saadaval on ka prolongeeritud versioon Xanax XR, mille max toime saabub 5...11 tunni pärast

** Poolväärtusaeg diasepaami aktiivsel metaboliidil

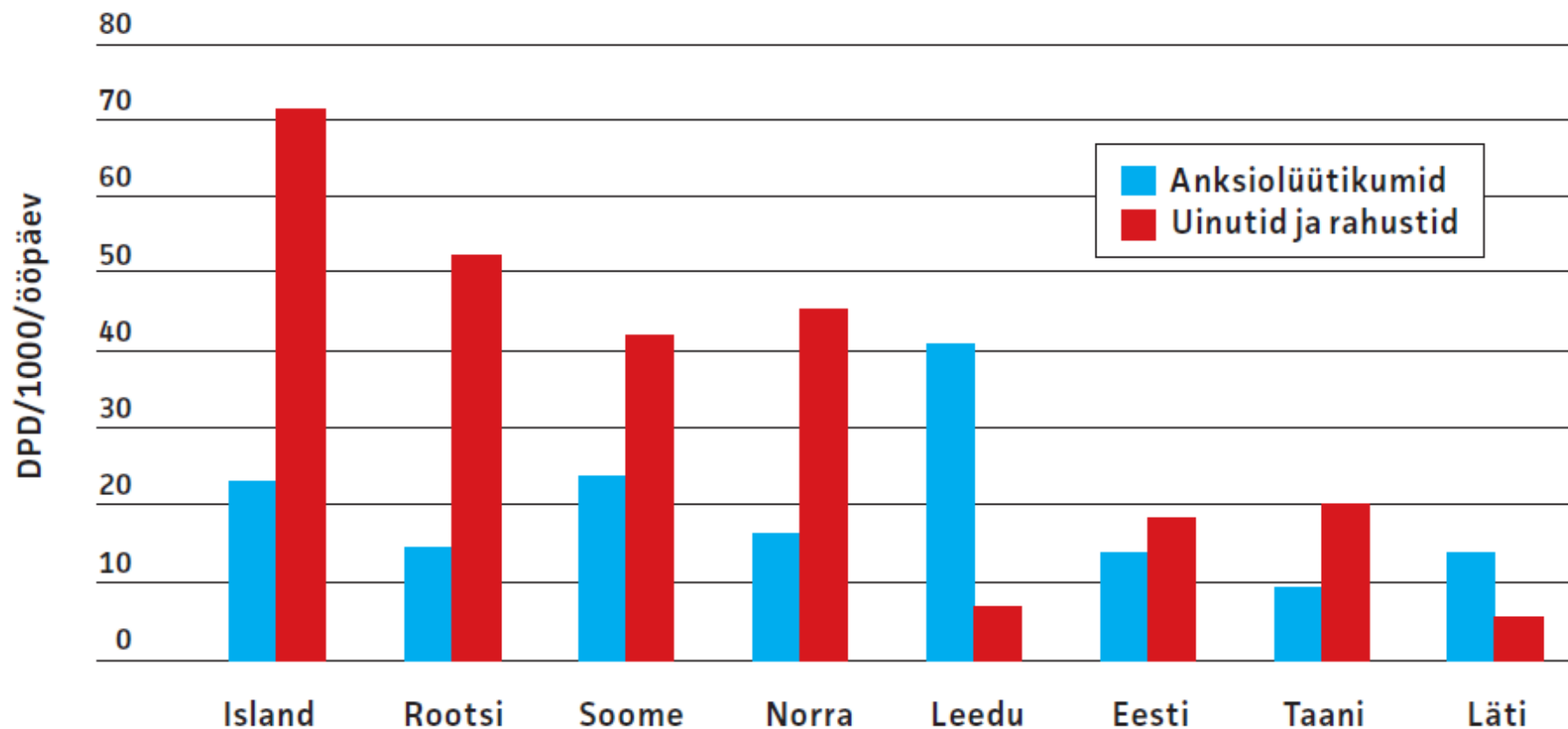
Psühholeptikumide (N05) kasutamine 2007-2016

Consumption of psycholeptics (N05) 2007-2016

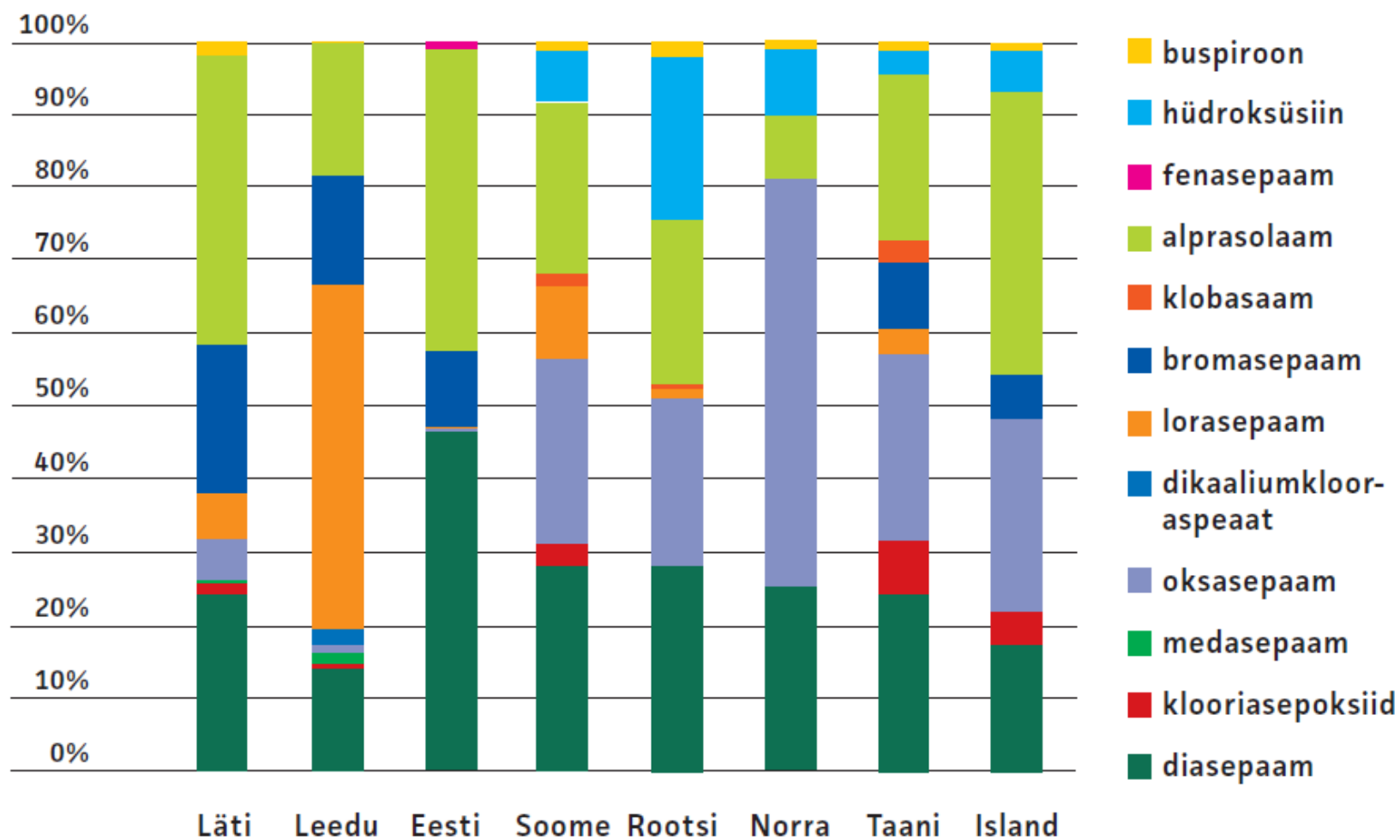




Joonis 4. Eestis enam levinud bensodiasepiiniderivaatide ja nendesarnaste ainete kasutamise suundumused 2005–2014.

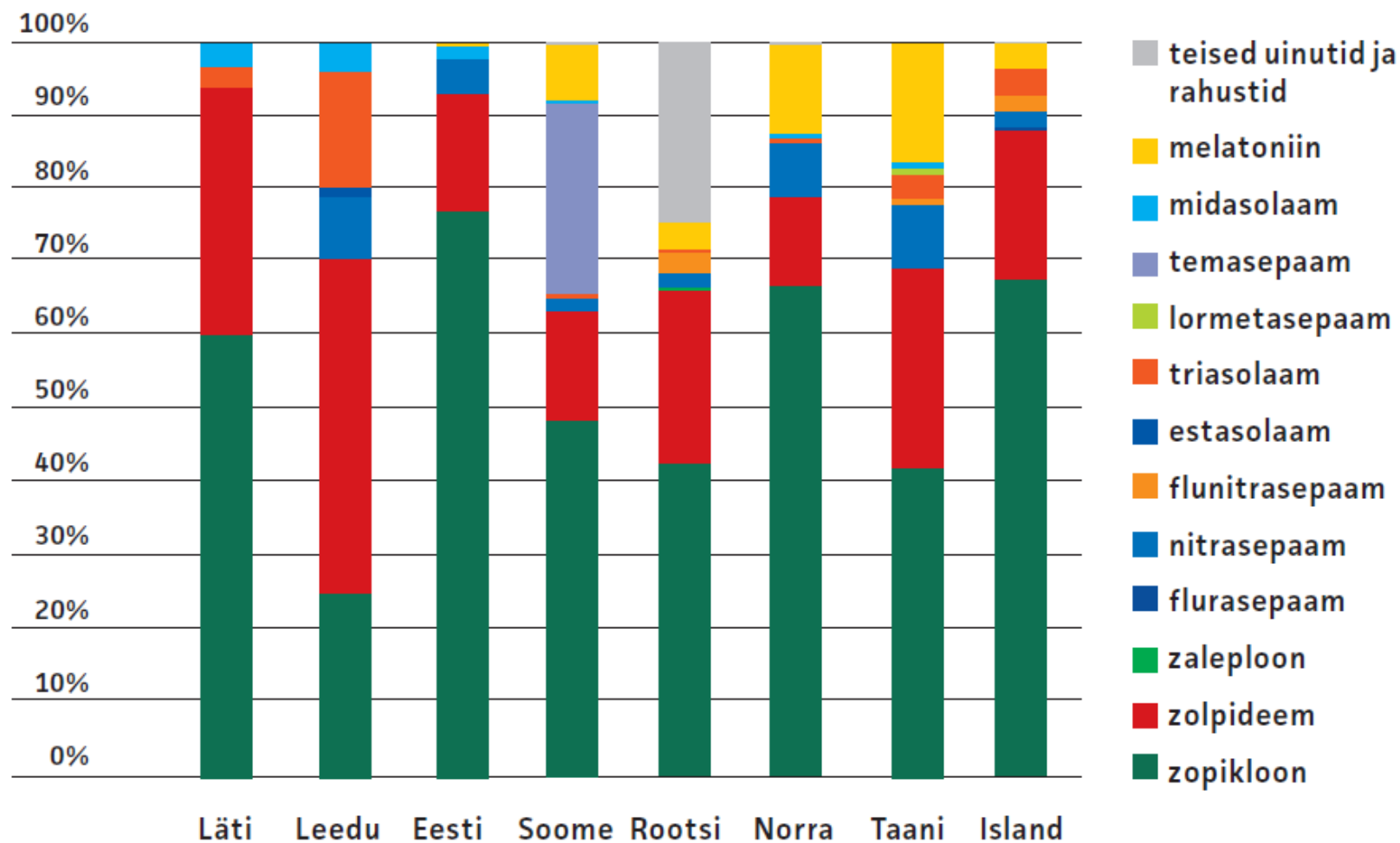


Joonis 1. Anksiolüütikumide ning uinutite ja rahustite summaarne kasutamine Eestis ja lähiriikides 2013. aastal.



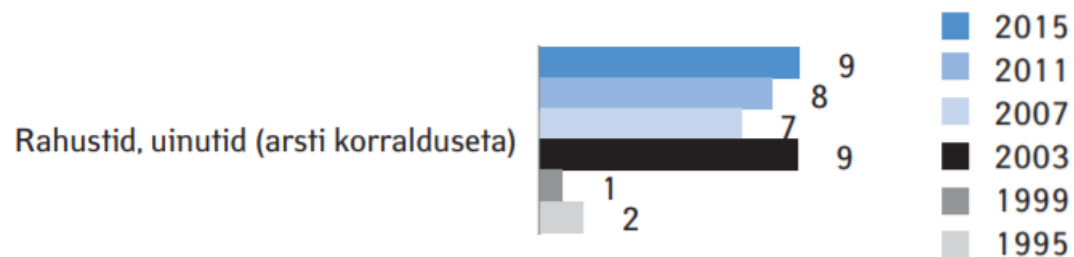
Joonis 2. Erinevate toimeainete osakaal anksiolüütikumide kogukasutusest Eestis ja lähiriikides (2013).

Katrin Sonn, Ott Laius, Alar Irs. Und soodustavate ravimite kliiniline farmakoloogia ja kasutamise suundumused Eestis. Eesti Arst 2015; 94(11):684–688

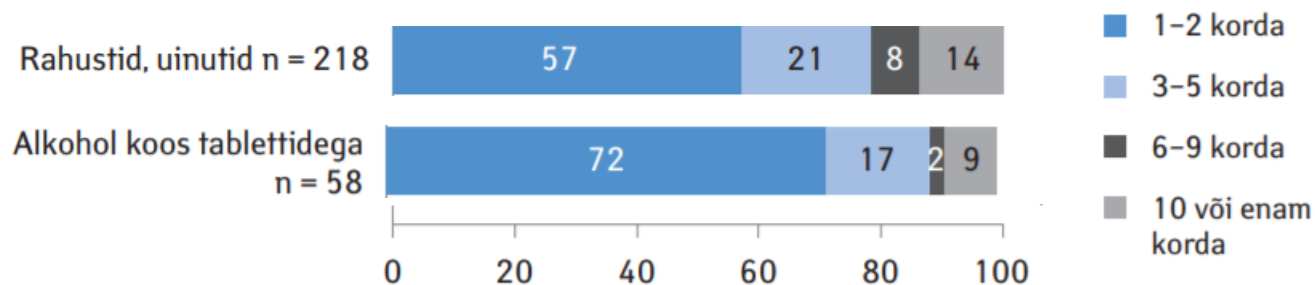


Joonis 3. Erinevate toimeainete osakaal uinutite ja rahustite rühma ravimite kogukasutusest Eestis ja lähiriikides (2013).

Katrin Sonn, Ott Laius, Alar Irs. Und soodustavate ravimite kliiniline farmakoloogia ja kasutamise suundumused Eestis. Eesti Arst 2015; 94(11):684–688



Joonis 8. Elu jooksul vähemalt korra mõnda narkootikumi tarvitanud õpilaste osakaal 1995–2015 (%).



Joonis 9. Eri narkootiliste ainete tarvitamise kordade arv (%).

Uimastite tarvitamine koolinoorte seas: 15-16 aastaste õpilaste legaalsete ja illegaalsete narkootikumide kasutamine Eestis. Uuringu raport. Tervise Arengu Instituut, 2016.

- ... Siinkohal tekitab eriti muret bensodiasepiiniga seotud uute ainete turuletulek. Alates 2015. aastast on varajase hoiatamise ELi süsteemile teatatud 14 uuest bensodiasepiinist. Need ained ei ole Euroopa Liidus müügiluba omavad ravimid ning nende toksikoloogia kohta on väga vähe teavet; tõenäoliselt on aga riskid suuremad juhul, kui neid kasutatakse koos ebaseaduslike uimastite või alkoholiga. Mõnes riigis paistavad nii levinud kui ka uued bensodiasepiinid ebaseaduslike uimastite turul hõlpsamalt kättesaadavad olevat ja teadaolevalt on neil ainetel oluline, kuigi tähelepanuta jäetud roll opioidide üleannustamisest põhjustatud surmajuhtumites. Eriti murettekitavad on hiljutised märgid nende ainete ulatuslikumast kasutamisest noorte seas ning see valdkond nõuab täiendavat uurimist, poliitika kaalumist ja ennetustegevust.



The death of Lil Peep: how the US prescription drug epidemic is changing hip-hop

This week, rapper Lil Peep died of a suspected overdose. Hip-hop has always been open about recreational drug use - but how did constant references to depression and prescription painkillers move into the mainstream?



Rahustite ja uinutite põhjendatud kasutamine

- Tugeva ärevuse lühiajaline ravi.
- Oluliselt elukvaliteeti häiriva unetuse lühiajaline ravi.
- Väljendunud agitatsioon, käitumishäire, psühhoosi ja deliiriumi lühiajaline, sümptomaatiline ravi.
- Alkoholi võõrutussündroom.
- Epilepsia ravi.
- Skeletilihaste spastilisuse ravi.

Riskid pikaajalisel kasutamisel

- Sõltuvus ja võõrutus!
- Mälu ja keskendumisvõime halvenemine, emotsionaalne tuimenemine ja depressioon, mis enamikel (kuid mitte kõigil) juhtudel taanduvad 6-12 kuu möödudes.
- 60% suurem risk dementsuse tekkeks, Alzheimeri tõve riski 1.5x tõus.
- Üldine kõrgem suremus kroonilistel kasutajatel.

F13.- Rahustite või uinutite tarvitamisest tingitud psüühika- ja käitumishäired

F13.1 Kuritarvitamine - tarvitamise viis, mis kahjustab tervist. Kahjustus võib olla somaatiline või psüühiline.

F13.2 Sõltuvus - sõltuvust võib kindlalt diagnoosida juhul, kui mingil ajahetkel eelneva aasta jooksul on esinenud kolm või enam järgmist sümptomit:

(a) tugev tung või sundmõte tarvitada ainet;

(b) võimetus kontrollida aine tarvitamisel käitumist, tarvitamise kestust ja aine hulka;

(c) aine tarvitamise lõpetamisel või vähendamisel tekkiv **võõrutusseisund, mille tõestuseks on ainele iseloomulik võõrutussündroom; või aine tarvitamine, et leevendada või ära hoida võõrutussümptomaatikat;**

(d) tolerantsuse teke, mis väljendub selles, et aine esialgse toime saavutamiseks tuleb tarvitatava aine annust tõsta.

(e) vaba aja veetmise teiste võimaluste ja huvide progresseeruv taandumine aine tarvitamise ees, suurenenud on ajahulk, mis kulub aine hankimisele, tarvitamisele ja toimest toibumisele;

(f) aine tarvitamise jätkamine vaatamata ilmsetele kahjustavatele tagajärgedele, nagu maksakahjustus massiivse joomise tagajärjel, intensiivsele aine tarvitamise perioodile järgnevad depressiivsed episoodid, kognitiivsete funktsioonide häirumine. Tavaliselt ei ole kerge selgitada, millisel määral on isik teadlik kahjustuse iseloomust või ulatusest.

Tolerants ja võõrutus

- Kõik rahustid ja uinutid võivad põhjustada tolerantsi tõusu ja sõltuvuse teket.
- Tolerants und soodustava efektide osas tekib väga kiiresti, juba mõne päeva kuni mõne nädala jooksul. Ärevusevastane efekt püsib palju kauem (mitmeid kuid), aga ajapikku nõrgeneb oluliselt seegi.
- **Ärajätunähte ja sõltuvust esineb sagedamini lühitoimelistel ravimitel (nt alprasolaam) ja harvemini pikatoimelistel (nt diasepaam).**
- Võõrutussümptomaatika võib avalduda kasutamise lõpetamisel / vähendamisel mõne tunni (lühitoimelised) kuni ka 3 nädala pärast (pikatoimelised) preparaatide kasutamisel pärast 4-6 nädalast regulaarset tarbimist ja kestab harilikult mõne nädala (mõnikord siiski ka oluliselt kauem).

Võõrutusümptomid rahustitest ja uinutitest

Psüühilised sümptomid

- Ärritumine, agitatsioon
- Ärevus, sisemine pingetunne
- Depressioon
- Insomnia, õudusunenäod
- Keskendumisraskused, lühimälu häired
- Isu alanemine
- Ülitundlikkus helidele ja valgusele
- Luulumõtted, hallutsinatsioonid
- Deliirium

Kehalised sümptomid

- Väsimus, nõrkus
- Gripilaadne sümptomaatika
- Tuimus-, põletustunne jäsemetes ja näos
- Südamepekslemine, palpitatsioonid
- iiveldus, kõhulahtisus
- Higistamine
- Raskustunne ja valu peas
- Hägune nägemine
- Lihasvalud, lihaste kangus, treemor
- Krambihood

Võõrutussümptomite struktureeritud hindamiseks võib kasutada skaalat: *Clinical Institute Withdrawal Assessment Scale – Benzodiazepines (CIWA-B)*

Sõltuvus

- BDZ suurendavad dopamiinineuronite aktiivsust ajus VTA piirkonnas nagu teisedki sõltuvust põhjustavad ained*.
- **Sõltuvus tekib ligi pooltel patsientidest, kes kasutavad rahusteid üle 1 kuu.**
- Kaks tüüpilist gruppi sõltlasi:
 - 1) naised > 40 e.a, kasutavad negatiivsete sümptomite (ärevus, unetus raviks), kasutavad legaalseid rahusteid, madalad doosid
 - 2) mehed <30 e.a, kasutavad „kaifi“ saamiseks, hangivad rahusteid lisaks illegaalselt, enamasti kasutavaid juurde muid uimasteid, kõrged doosid
- Tüüpiline sõltlane tegeleb “shoppamisega” (retseptid erinevatelt arstidelt) ja ostab ravimeid välja erinevatest apteekidest.
- **Ravimite võtmise järsk katkestamine sõltuvuse puhul on ohtlik!**

**Tan KR, Brown M, Labouebe G, et al. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. Nature 2010; 463: 769-74.*

Kaasuv psüühikahäire ja teiste uimastite segatarvitamine

- Ligi 50% rahustite kuritarvitajatest on mingi psühhiaatriline häire (nt meeleoluhäire, ärevushäire, isiksushäire), so 2x sagedam kui teiste uimastite tarvitajatel.
- Rahustid on tihti teiseks kuritarvitavaks ravimiks alkohol- ja opiaatsõltlastel: alkoholisõltlastest kasutavad bensodiasepiine 10-20% (võimalik, et rohkem); vähemalt pooled opioidsõltlastest kasutavad regulaarselt ka bensodiasepiine (erinevatel andmetel 46-71%).
- Rohkem kui 30% opioidide üledoosidest on seotud bensodiasepiinide kooskasutamisega.
- Palju tarvitajaid ka stimulantide (amfetamiin, kokaiin) kuritarvitajate hulgas.

Kasutamise tuvastamine

- Põhjalik anamnees.
- Pilk peale digiloole ja Retseptikeskusele.
- Uriinianalüüsi määramine bensodiasepiinidele.

Varasemad retseptid

Kuupäev	Ravim	Ost ^
19.09.18	SOMNOLS	1/1
11.09.18	XANAX	1/1
11.09.18	VALOCORDIN DIAZEPAM	1/1
30.08.18	XANAX XR	1/1
03.08.18	XANAX XR	1/1
03.08.18	ALPRAZOLAM-GRINDEKS	1/1
27.07.18	VALOCORDIN DIAZEPAM	1/1
16.07.18	XANAX XR	1/1
06.07.18	VALOCORDIN DIAZEPAM	1/1
29.06.18	ALPRAZOLAM-GRINDEKS	1/1
21.06.18	XANAX XR	1/1

Ajalugu täpsemalt

Varasemad retseptid

Kuupäev	Ravim	Ost ^
12.11.18	XANAX	1/1
05.11.18	XANAX	1/1
22.10.18	metoprolool	1/3
07.10.18	XANAX	1/1
21.09.18	XANAX	1/1
31.08.18	XANAX	1/1
03.08.18	XANAX	1/1
30.07.18	XANAX	1/1
06.07.18	XANAX	1/1
02.07.18	XANAX	1/1
06.06.18	XANAX	1/1

Ajalugu täpsemalt

Varasemad retseptid

Kuupäev	Ravim	Ost ^
05.09.18	ALPRAZOLAM-GRINDEKS	1/1
05.09.18	IMOVANE	1/1
06.08.18	IMOVANE	1/1
06.08.18	ALPRAZOLAM-GRINDEKS	1/1
06.08.18	KETIPINOR	1/1
06.07.18	MIRTAZAPIN ACTAVIS	3/3
06.07.18	KETIPINOR	1/1
06.07.18	ALPRAZOLAM-GRINDEKS	1/1
06.07.18	IMOVANE	1/1
06.06.18	IMOVANE	1/1
06.06.18	ALPRAZOLAM-GRINDEKS	1/1

Ajalugu täpsemalt

Varasemad retseptid

Kuupäev	Ravim	Ost ^
05.11.18	IMOVANE	1/1
10.10.18	IMOVANE	1/1
10.10.18	venlafaksiin	1/2
04.10.18	IMOVANE	1/1
28.08.18	XANAX XR	1/1
23.08.18	IMOVANE	1/1
30.07.18	IMOVANE	1/1
06.07.18	IMOVANE	1/1
14.06.18	IMOVANE	1/1
17.05.18	IMOVANE	1/1
12.04.18	IMOVANE	1/1

Ajalugu täpsemalt

Sõltuvuse ja kuritarvitamise ravi

- Põhimõtteks on aeglane võõrutamine rahustist.
- Hoolikalt läbiviidud võõrutusravi on edukas 70-80% juhtudest. Kehvem tulemus on nendel, kellel on kõrge ärevusfoon. Relapsi määr 1-5 aasta jooksul on erinevates uuringutes 8-57%.
- Sõltuvusprobleemi tasub käsitleda motiveeriva intervjuerimise tehnikatel põhinevalt nagu sõltuvushäirete puhul üldiselt.
- **Tuleks välja selgitada ja tegeleda kaasuvate psühhiaatriliste häiretega.**
- Kui annused on väga suured, kaasub muu psüühikahäire, alkoholi kuritarvitamine/alkoholivõõrutus, narkootikumide kuritarvitamine või adekvaatselt läbiviidud võõrutamine ebaõnnestub – **suunata edasi psühhiaatrile.**
- Ravi alustamiseks selgita välja kasutatavad annused ja tolerants.

Võõrutamise põhimõtted

- **Raviks on bensodiasepiinid alanevas annuses.**
- Mitut erinevat ravimit korraga kasutavad patsiendid, samuti need, kes kasutavad lühitoimelisi* või tugevatoimelisi rahusteid (nt alprasolaam, klonasepaam, lorasepaam) ja need, kes võtavad rahustit ärevushäire tõttu, tuleks proovida viia üle monoteraapiale pikatoimelise rahustiga (**valikravimiks on diasepaam**). Annuste arvutamise aluseks bensodiasepiinide ja Z-ravimite ekvivalentsustabelid. Diasepaami doosid >30 mg päevas on harva vajalikud.
- Võõrutussümptomite tekkel aeglusta doosi alandamist, kuid ära tõsta, annust, julgusta patsienti jätkata („sümptomite teke on normaalne“).
- Ravikuuri optimaalne pikkus on üldiselt 4-8 nädalat, harvadel juhtudel (väljakujunenud sõltuvus) ka aasta või kauem.

* Mõne uuema allika sõnul ei anna see sellisel juhul tegelikult paremat ravitulemust.

Tabel 8. Bensodiasapiinidest võõrutamise skeem (*Alcohol and Other Drug Withdrawal: Practice Guidelines, 2nd ed, Turning Point Alcohol and Drug Centre, 2012*)

Patsiendi tüüp / ravisutus	Võõrutamise eesmärk	Soovitav raviskeem
Terapeutilise annuse kasutajad (regulaarne pikatoimelise bensodiasapiini kasutaja) / Ambulatoorne arstiabi	Vähendamine või stabiliseerimine	Mahatiitrimine: Konverteeri bensodiasapiin diasepaamile ja vähenda annust 10% võrra iga 1–2 nädala tagant. Kui annus on 5 mg juures, siis vähenda edasi 1 mg võrra. Taga pidev ravi ülevaade ja toetus patsiendile. Arvesta ravi komplitseeritusega, mis tuleneb bensodiasapiinide sõltuvusest. Bensodiasapiine tuleb patsiendile jagada superviseeritult kokku lepitud annustes. Sümptomaatiline ravi: * ärevus: kui esineb oluliselt väljendunud ärevus või unetus võõrutuse korral, siis tuleks mahatiitrimise annused üle vaadata. - Mõnikord on kasutatud sedatiivse toimega antipsühhootikume. - Pikka aega kestvate ärevussümptomite korral võib kasutada SSTI-sid. * krambid: antikonvulsandid * treemor: beetablokaatorid

Muud ravimid ja sekkumised võõrutamisel

- Kohati kasutatakse lisaks ka teisi ravimeid (nt pregabaliin, epilepsiaravimid, antidepressandid, antipsühhootikumid).
- Muudest ravimitest karbamasepiini 200 mg x2 kasutamine on kõige tavalisem praktika*.
- Antidepressante kasutada kaasuva depressiooni, ärevuse ja unehäirete puhul.
- Lisaks lõdvestustehnikate õpetamine ja kognitiiv-käitumuslik teraapia (tagasilanguse ennetamiseks).

Ärevushäired ja depressioon

- Bensodiasepiinid on näidustatud tugevate ärevuse sümptomite leevendamiseks 2-4 nädala jooksul (ärevus, mis segab inimese funktsioneerimisvõimet). Enamikes juhendites on soovitus **2-4 nädalat**.
- Lühiajalise kerge ärevuse ravi rahustitega on ebakohane.
- Bensodiasepiine võib kasutada koos antidepressantidega ravi alustamisel või lühikest aega tugeva ärevuse ja agiteerituse kupeerimiseks.*
- Eelistada tuleb anksiolüütikumide kasutamist ravikuurina, mitte vajaduspõhiselt.*
- **Ravivastuse ilmnemisel ei tohi ravi bensodiasepiinidega kesta kauem kui 6 nädalat.***
- **Uinuteid võib kasutada lühikest aega (kuni 4 nädalat) kaasuva unehäire ravis.***
- Patsiendid, kellel vaatamata nii farmakoteraapia kui ka psühhoteraapia rakendamisele püsivad ärevussümptomid või nende sümptomite kontrollimiseks on vaja lisaks kasutada pikaaajaliselt bensodiasepiine, on raviresistentse häirega. Nende edasist ravi peaks konsulteerima või jätkama psühhiaater.*
- Mitte mingil juhul kasutada rahustit depressiooni ainuravimina.

Generaliseerunud ärevushäire ja paanikahäire (agorafoobiaga või ilma) käsitus perearstiabis. Eesti ravijuhend, RJ-F/2.1-2014.

<https://www.ravijuhend.ee/tervishoiuvarav/juhendid/5/generaliseerunud-arevushaire-ja-paanikahaire-agorafoobiaga-voi-ilma-kasitus-perearstiabis>

Unehäire käsitleus

- Primaarne mitteorgaaniline insomnia on kõige sagedamini esinev unehäire, mis enamikul juhtudel ei vaja medikamentooset ravi*.
- Mittemedikamentoosse ravi hulka kuuluvad:
 - Unehügieeni õpetamine (materjalid saadaval internetis)
 - Hingamis- ja lõdvestusharjutused
 - Unetuse kognitiiv-käitumuslik teraapia
 - Teadvelolekutehnikad
- **Medikamentoosse ravi ideaalne kestus ei ületa 14 päeva.** Selle aja möödudes tuleb uinuti vajadust ning kasu-kahju suhet uuesti hinnata. **Uinutina tuleks bensodiasepiinidele eelistada Z-ravimeid (zolpideem, zopikloon) minimaalses toimivas annuses*.** Pigem väldi bensodiasepiine.
- Komorbiidse insomnia kahtluse korral tuleks unehäire käsitleusse kaasata spetsialist (lähtudes probleemist kas psühhiaater, pulmonoloog, kõrva-nina-kurguarst, neuroloog jt)*.
- Unekeskusesse või uneõe vastuvõtule võiks suunata unehäire kognitiiv-käitumisteraapiat vajavad patsiendid*.

Abistavad ravimid unehäire korral

- mirtasapiin 7.5-15 mg öhtul
- kvetiapiin 25-50 mg öhtul
- melatoniin 2 mg öhtul. Näidustatud primaarse insomnia raviks vanemaealistel (>55 a) kuni 13 nädala jooksul.

Tee

- Arvesta, et rahustid on vaid sümptomaatiliseks raviks.
- Ravi olemasolevat psühhiaatrilist probleemi eelkõige mõne jätkusuutlikuma alternatiiviga.
- Kasuta rahustit siis, kui sümptomid on tugevalt JA ägedalt väljendunud NING iselimeeruvad.
- Pane enne ravi alustamist paika selge ravieesmärk, selgita, et ravi on sümptomaatiline ja lühiajaline, hoiata kõrvaltoimete ja sõltuvusriski eest.
- Kasuta madalaimat efektiivset doosi, kirjuta korraga välja väike kogus.
- Kohtu patsiendiga ravi ajal regulaarselt (nt 1x nädalas), lõpeta ravi, kui see on ebaefektiivne, tekib tolerants või kuritarvitamine, kui patsient kasutab lisaks alkoholi või hangib rahusteid juurde mujalt.
- Mõttele välja plaan, kuidas kuritarvitav patsient ei saaks lihtsasti kätte uut retsepti rahustile sinu kolleegilt (nt vastav märge paberil või arvutis).



Guidance for the use and reduction of misuse of benzodiazepines and other hypnotics and anxiolytics in general practice. Ford C, Law F, 2014.

http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_248926_EN_UK59_benzos.pdf



Ära tee

- Ära kirjuta rahustit juhtudel, kui selleks puudub adekvaatne näidustus (nt krooniline unetus, depressioon, „stress“).
- Ära kirjuta rahustit (osaliste) vastunäidustuste olemasolul: uneapnoe, alkoholi ja opioidide kuritarvitajad.
- Ära kirjuta rahustit patsiendile, keda sa hästi ei tunne; ära kirjuta rahustit telefoni/kirja teel.
- Ära kirjuta rahustit puhtalt patsiendi nõudmisel.
- Ära kirjuta lühitoimelist rahustit potentsiaalsele kuritarvitajale.
- Üle 65-aastastel patsientidel on bensodiasepiinid suhteliselt vastunäidustatud kõrval- ja koostoimete suurenenud riski tõttu (kognitiivsed häired, kukkumine) – võimalusel väldi.
- Ära kirjuta pikatoimelist rahustit (nt diasepaam) vanurile.



Guidance for the use and reduction of misuse of benzodiazepines and other hypnotics and anxiolytics in general practice. Ford C, Law F, 2014.

http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_248926_EN_UK59_benzos.pdf



Aitäh kuulamast!

