

Zmiany farmakokinetyki leków u osób w wieku podeszłym

Principal alterations of drug pharmacokinetics in the older patients

Katarzyna Korzeniowska, Anna Jabłecka

Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Podstawą wszystkich odmienności i trudności w prowadzeniu bezpiecznej i skutecznej terapii u pacjentów w wieku podeszłym są zmiany farmakokinetyki i farmakodynamiki leków zależnych od procesu starzenia oraz heterogenność tej populacji.

Rosnąca wraz z wiekiem wrażliwość na działanie leków przyczynia się do wzrostu ilości groźnych działań niepożądanych leków.

Z powodu małej ilości badań klinicznych dotyczących zasad stosowania leków u ludzi starszych, większość danych związanych z leczeniem tej grupy chorych jest ekstrapolowana z wyników badań młodszych pacjentów. (*Farm Współ 2008; 1: 88-93*)

Słowa kluczowe: farmakokinetyka, wiek podeszły

Summary

Basis of all differences and the difficulties in safe and effective of therapy in the elderly are changes of pharmacokinetic and pharmacodynamic of drugs which depend on process of aging as well as heterogeneity of this population.

Growing with age sensibility on medicines contributes to growth amount of dangerous adverse effects of drugs.

Connected with reason of small quantity of clinical investigations relating principles applying the medicines at older patients, majority of data from treatment this ill's group is extrapolated with results of the younger patients' investigations. (*Farm Współ 2008; 1: 88-93*)

Keywords: pharmacokinetics, older patients

Starość i starzenie się - to pojęcia, które nie zostały jeszcze jednoznacznie zdefiniowane, zarówno przez nauki biologiczne, jak i społeczne. Pierwsze z tych pojęć traktowane jest jako zjawisko, faza życiowa, drugie natomiast jest procesem. Starość jako etap, stan w życiu człowieka, ma charakter statyczny, starzenie się natomiast, traktowane jako proces rozwojowy jest zjawiskiem dynamicznym.

Starzenie się to normalny, długotrwały i nieodwracalny proces fizjologiczny, zachodzący w osobniczym

rozwoju żywych organizmów, także człowieka. Procesy starzenia rozpoczynają się u człowieka już w wieku średnim i nasilają się z upływem czasu. Proces starzenia się jest bardzo złożony, a jego źródła leżą w wielu różnych mechanizmach. Jest też zależny od działania genów oraz wpływu otoczenia na organizm.

Ludzie starzy nie stanowią jednolitej grupy zarówno pod względem stanu zdrowia, sprawności fizycznej, psychicznej jak i pod względem sytuacji życiowej.

Wiek kalendarzowy to liczba przeżytych lat. Światowa Organizacja Zdrowia

(WHO) dokonała podziału ludzi w zależności od wieku na następujące podgrupy:

- 45–60 roku życia – starzejący się człowiek,
- 61–75 roku życia – starszy człowiek,
- 76–90 roku życia – stary człowiek,
- >90 roku życia – bardzo stary człowiek

Zgodnie z podziałem gerontologów anglosaskich wiek podeszły obejmuje okres życia pomiędzy 65 a 95 rokiem życia.

Osoby w starszym wieku stanowią bardzo niejednorodną grupę, dla której wszelkie uogólnienia są niezwykle trudne, co potwierdzają bardzo często różnice pomiędzy wiekiem biologicznym i metrykalnym. Różnice te mogą dotyczyć poszczególnych części organizmu lub jego całości. **Wiek biologiczny** definiowany jest jako ogólna sprawność i żywotność komórek, tkanek człowieka [1,2].

Prognozy demograficzne WHO przewidują, że w 2020 r. liczba osób w wieku podeszłym przekroczy 20%. W naszym kraju w 2004 r. w wieku powyżej 65 lat żyło 13% mieszkańców, a co 6-ty Polak przekroczył 60 lat (6 mln). Jak przewidują prognozy demograficzne, przyrost naturalny w Polsce w 2030 r. będzie ujemny. Rocznie liczba osób powyżej 65 roku życia będzie wzrastała średnio o przeszło 175 tysięcy, a w 2030 r. osiągnęła liczbę powyżej 8,5 mln [3].

Jak podkreślono, starość, a więc wiek podeszły, nie jest okresem patologicznym w życiu człowieka, ale toruje drogę różnym chorobom i nieprawidłowościom. Zmniejszenie rezerwy czynnościowej narządów charakterystyczne dla procesu starzenia powoduje, że "załamanie" czynności jednego narządu często w krótkim czasie wywołuje dysfunkcję kolejnych.

Należy podkreślić, że badania dotyczące skuteczności stosowania leków są najczęściej wykonywane z pominięciem starszych pacjentów, zwłaszcza tych, u których występuje wiele chorób i którzy przyjmują jednocześnie dużo różnych leków. Zwiększona zachorowalność osób w wieku podeszłym jest częstym powodem polipragmazji, co powoduje, że średnia liczba stosowanych leków przez osoby starsze wynosi 3-8. Niekontrolowana polipragmazja prowadzi do wzrostu ryzyka chorobowości i śmiertelności tej grupy.

Ludzie starsi są bardziej podatni na działanie większości leków, co niesie za sobą ryzyko groźnych w skutkach efektów ubocznych. Mogą one zostać rozpoznane jako kolejna jednostka chorobowa i spowodować

łączenie do terapii następnych leków. Zjawisko to określa się mianem kaskady zapisywania (prescribing cascade). Nadużywanie leków zwiększa zagrożenie występowania objawów ubocznych, których leczenie nierzadko wymaga hospitalizacji pacjenta i podnosi koszty leczenia. Dodatkowo obniżenie sprawności ruchowej i psychicznej jest czynnikiem wymuszającym opiekę nad takim pacjentem.

Dane statystyczne większości krajów europejskich wskazują, że przyczyną 10-20% hospitalizacji chorych po 65 roku życia są działania niepożądane o ciężkim przebiegu, czyli reakcje powodujące zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej wydłużenia, trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu. W tej grupie wiekowej wzrasta również (średnio o 30%) ilość niepożądanych interakcji pomiędzy równocześnie stosowanymi lekami. Wiadomo, że zmiany czynnościowe i anatomiczne zachodzące w organizmie ludzi starszych prowadzą do zmian farmakokinetyki i farmakodynamiki leków, a w konsekwencji do ostatecznego ich działania.

Farmakokinetyka polega na matematycznym ujęciu losów leku w organizmie z uwzględnieniem zmian stężenia leku we krwi, w innych płynach i tkankach organizmu zależnych od procesów wchłaniania, dystrybucji, biotransformacji i wydalania leków z organizmu. Proces starzenia, w którym dochodzi do pogorszenia funkcji wielu narządów wpływa na przebieg wszystkich kolejnych losów leków w organizmie [2,4,5].

Zmiany fizjologiczne związane ze starzeniem się w zakresie wchłaniania leków

Procesowi starzenia towarzyszą liczne zmiany anatomiczne i czynnościowe, które mogą mieć teoretyczny wpływ na absorpcję (przenoszenie substancji leczniczej z miejsca wchłaniania do krążenia ogólnego) wielu środków leczniczych podawanych drogą doustną. Do najważniejszych zmian zalicza się:

- alkalizację soku żołądkowego (atroficzne zapalenie błony śluzowej żołądka, stosowanie leków hamujących wydzielanie kwasu solnego),
- spadek sekrecji kwasu solnego,
- obniżenie produkcji trypsyny,
- zmniejszony przepływ krwi przez przewód pokarmowy,
- dłuższy czas pasażu żołądkowo-jelitowego (wolniejsze opróżnianie żołądka, wolniejsza perystal-

tyka jelit),

- mniejszą powierzchnię wchłaniania,
- zgrubienie błony mięśniowej jelita grubego,
- osłabienie absorpcji czynnej.

Badania kinetyczne wskazują, że wymienione zmiany w przewodzie pokarmowym nie wpływają istotnie na wchłanianie biernych leków. Podawania leków absorbowanych za pomocą transportu biernego nie powoduje zatem groźnych następstw terapeutycznych. Zmiany te zmniejszają natomiast inny rodzaj wchłaniania - absorpcję czynną. Dlatego u osób w starszym wieku obserwuje się upośledzone wchłaniania leków adsorbowanych za pomocą tego transportu - galaktozy, witaminy B₁, witaminy B₆, jonów wapnia czy preparatów żelaza.

Alkaliczacja soku żołądkowego zmniejsza wchłanianie leków absorbowanych w środowisku kwaśnym (klorazepan, hydroksyzyna, imipramina, preparaty żelaza, itraconazol, ketokonazol).

Wolniejsza perystaltyka przewodu pokarmowego może nasilać rozpad leku w żołądku i obniżyć lub hamować absorpcję w jelicie cienkim. Należy pamiętać, że wraz z wiekiem wzrasta częstość chorób, których etiologia i dodatkowo stosowane w ich terapii leki mogą wpływać na wchłanianie leków z przewodu pokarmowego. Spowolnienie perystaltyki przewodu pokarmowego może być wynikiem stosowania cholinolityków, opiatów, trójcyklicznych leków antydepresyjnych czy neuroleptyków. Ograniczenie procesów wchłaniania wywołują również leki stymulujące przewod pokarmowy np. metoklopramid, leki cholinergiczne.

Inne zmiany właściwości farmakokinetycznych obserwowane w tej grupie wiekowej są konsekwencją zmienionej dostępności biologicznej wielu środków leczniczych. Parametr ten zwiększa się w wyniku zmniejszenia biotransformacji wątrobowej w przypadku leków ulegających efektowi pierwszego przejścia, co nasila działanie tych środków. U chorych w wieku podeszłym silniej działają: azotany, labetalol, lidokaina, propranolol czy werapamil. Zwiększenie stężenia w surowicy krwi leków ulegających efektowi pierwszego przejścia w surowicy jest również rezultatem zmniejszenia masy wątroby oraz osłabionego przepływu krwi przez ten narząd. Zmiany te powodują wydłużenie biologicznego okresu półtrwania tych środków leczniczych, co wymusza konieczność zmniejszenia dawek do 1/3-1/2 dawki podawanej u ludzi młodszych. Należy podkreślić, że mimo zmian strukturalnych i czynnościowych stopień oraz

szybkość wchłaniania większości leków podawanych doustnie zmniejsza się nieznacznie [2,6].

Postaciami farmaceutycznymi powszechnie stosowanymi przez osoby starsze są preparaty do stosowania na skórę. Starzenie się skóry, podobnie jak innych narządów, jest przewlekłym procesem fizjologicznym, na który mają wpływ liczne czynniki zarówno wewnątrzpochodne, jak i zewnątrzpochodne pozostające ze sobą w ścisłym związku. Głównym czynnikiem wewnątrzpochodnym jest zaprogramowanie genetyczne, tzw. starzenie się chronologiczne, na które człowiek nie ma istotnego wpływu. Konsekwencją starzenia endogenego jest:

- ścieżenie naskórka,
- wygładzenie granicy skórno-naskórkowej,
- zmniejszenie ilości komórek Langerhansa (odpowiedzialnych za procesy obronne skóry),
- zmniejszenie ilości komórek barwnikowych - melanocytów,
- zmniejszenie ilości włókien sprężystych i kolagenu.

W rezultacie skóra staje się cienka, wiotka, pofałdowana, sucha i mniej odporna na urazy.

Proces endogenego starzenia się skóry nasilają czynniki zewnętrzne, środowiskowe, z których najważniejszym jest promieniowanie ultrafioletowe. Do innych zewnątrzpochodnych czynników przyspieszających proces starzenia się skóry należą:

- wolne rodniki,
- warunki klimatyczne (mróz, wiatr),
- niedobory witamin w diecie,
- używki.

Zmiany morfologiczne i biochemiczne w skórze oraz gorszy przepływ krwi przez tkanki, może upośledzać wchłanianie przez skórę leków, zwłaszcza hydrofilnych. Problem ten dotyczy również leków wchłanianych z tkanki podskórnej i mięśniowej. Dlatego w tej grupie wiekowej należy unikać podawania iniekcji domięśniowych z powodu ryzyka powstania jałowych nacieków, związanych z gorszym wchłanianiem leków [2,4].

Zmiany fizjologiczne związane ze starzeniem się w zakresie dystrybucji leków

Dystrybucja leków w ustroju zależy od właściwości fizykochemicznych wpływających na rozpuszczalność w wodzie lub tłuszczach oraz stopnia wiązania z biał-

kami. Inne rozmieszczenie wchłoniętej substancji leczniczej w organizmie pacjentów w wieku podeszłym mogą być spowodowane przez:

- zmniejszenie ogólnej masy tkanek,
- wzrost tkanki tłuszczowej (u mężczyzn z 18 do 36% i u kobiet z 33 do 45%),
- zanik tkanki mięśniowej,
- fizjologiczną utratę wody (o 17% między 20 a 80 rokiem życia),
- zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała (*Lean Body Mass - LBM*), na którą składają się masa komórkowa, tzw. woda pozakomórkowa i międzykomórkowa tkanka łączna (o 19% u mężczyzn i 12% u kobiet).
- zmniejszenie liczby erytrocytów,
- zmniejszenie pojemności minutowej serca (o 1% rocznie po 30 roku życia),
- zmniejszenie przepływu krwi przez tkanki i narządy miękkie (wątroba, nerki)
- zmiany ilości frakcji białek, z którymi łączą się leki (zmniejszenie stężenia albumin, zwiększenie stężenia kwaśnej α 1-glikoproteiny).

Zmiany ilościowe organizmu towarzyszące procesowi starzenia (wzrost wraz z wiekiem zawartość tkanki tłuszczowej) powodują wzrost objętości dystrybucji leków lipofilnych (amidaron, amitryptylina, barbiturany, benzodiazepiny, haloperidol, lidokaina, tolbutamid werapamil), co z kolei zwalnia ich metabolizm. Prowadzi to najpierw do opóźnionego efektu stosowania tych leków, a później ich kumulacji.

Gromadzenie się leków w tkance tłuszczowej oraz wydłużony biologiczny okres półtrwania może zwiększać niebezpieczeństwo kumulacji tych leków w organizmie i powodować częstsze występowanie objawów niepożądanych. Typowym przykładem jest poranna senność po stosowaniu benzodiazepin, najczęściej uznawana przez pacjentów za efekt nieodpowiedniej ilości snu. Brak znajomości opisanego zjawiska może prowadzić do nieuzasadnionego zwiększenia dawek leków nasennych [2,4].

Natomiast zmniejszenie objętości wody całkowitej w organizmie oraz beztłuszczowej masy ciała, w tym masy mięśniowej, powoduje zmniejszenie objętości dystrybucji większości często stosowanych leków, przede wszystkim hydrofilnych. Następstwem tej zmiany jest wzrost stężenia tych leków we krwi i niebezpieczeństwo nasilenia ich toksyczności.

Problem ten pojawia się podczas stosowania antybiotyków (zwłaszcza aminoglikozydów), acebu-

tololu, atenololu, propranololu, sotalolu, cymetydyny, teofiliny, digoksyny, morfiny i soli litu. Dodatkowo u starszych pacjentów na zwiększenie toksyczności leków wpływa często odwodnienie spowodowane zmniejszeniem podaży płynów lub stosowaniem leków moczopędnych. U osób starszych ze względu na zmniejszenie objętości dystrybucji alkoholu wzrasta ryzyko zatrucia tym środkiem.

Zmieniony proces dystrybucji leków w wieku podeszłym może być również konsekwencją zmieniających się wraz z wiekiem ilości poszczególnych frakcji białek, z którymi łączą się leki. Upośledzona zdolność syntezy albumin u osób starszych i nasilony katabolizm białek powoduje zmniejszenie stężenia albumin o ok. 10-20%. Spadek stężenia albumin, z którymi wiążą się przede wszystkim leki o charakterze kwaśnym (NLPZ, sulfonamidy, fenytoina, furosemid, warfaryna, pochodne sylfonylomocznika) jest przyczyną zwiększenia wolnej, czyli czynnej farmakologicznie frakcji leku. Wzrost stężenia w surowicy wymienionych leków może nasilać ich działanie oraz być powodem zwiększonej toksyczności oraz pojawienia się objawów niepożądanych. Należy również pamiętać, że hipoalbuminemia może być również spowodowana chorobami współistniejącymi (niewydolność wątroby, nerek, serca, niektóre nowotwory) z podeszłym wiekiem.

Natomiast leki o charakterze zasadowym (lidokaina, β -blokery, chinidyna, trójcykliczne antydepresanty) wiążą się głównie z kwaśną α 1-glikoproteiną. Stężenie tego białka wzrasta w podeszłym wieku oraz w chorobach tego okresu (proces nowotworowy, niewydolność nerek, niewydolność serca, zawał mięśnia serca, zakażenia). W celu zapobiegania groźnym następstwom terapeutycznym podczas stosowania leków wiążących się w znacznym stopniu z kwaśną α 1-glikoproteiną należy monitorować stężenie tego białka w surowicy krwi oraz w zależności od jego stężenia modyfikować dawkowanie tych leków.

Należy również brać pod uwagę możliwość konkurencji dwóch leków o białko wiążące i ewentualne wypieranie leku z połączeń z białkiem, przy włączeniu do prowadzonej terapii

leków silnie wiążących się z białkami (NLPZ, sulfonamidy, penicyliny półsyntetyczne, leki psychotropowe, benzodwiazepiny, trójcykliczne leki antydepresyjne). Leki o dużym powinowactwie do wiązania z białkami wypierają z połączeń inne wcześniej związane preparaty, co powoduje wzrost ich stężenia w organizmie. Mechanizm ten jest niezależny

od wieku, jednak u osób starszych w związku z jednoczesnym stosowaniem wielu różnych leków może mieć istotne znaczenie kliniczne [2,7].

Zmiany fizjologiczne związane ze starzeniem się w zakresie metabolizmu leków

Wraz z wiekiem zmianie ulega również metabolizm leków, czyli wszystkie przemiany biochemiczne leku w organizmie, zachodzące z reguły z udziałem różnych układów enzymatycznych zawartych w wątrobie, przewodzie pokarmowym, płucach, nerkach, w obrębie skóry i innych tkankach. Procesy biotransformacji leków obejmują:

- reakcje I fazy (reakcje utleniania, redukcji, hydrolizy),
- reakcje II fazy: reakcje sprzęgania (z kwasem glukuronowym, siarkowym, glutaminowym, glicyną, aminokwasami, grupą metylową), acetylację, alkilację.

Zmieniony w procesie starzenia metabolizm wątrobowy leków jest wynikiem:

- zmniejszonej masy wątroby,
- zmniejszonego przepływu wątrobowego, zmniejszonej aktywności enzymów mikrosomalnych biorących udział w procesach I fazy (najwięcej zmian dotyczy enzymów warunkujących proces utleniania);
- zmniejszenia stężenia niektórych enzymów osoczowych.

Upośledzenie wszystkich wyżej wymienionych procesów powoduje u osób starszych zmniejszenie klirensu wątrobowego i wydłużenie biologicznego okresu półtrwania leków, które metabolizowane są całkowicie lub głównie w wątrobie podczas reakcji I fazy działających na:

- ośrodkowy układ nerwowy (np. barbiturany, pochodne benzodiazepiny),
- na układ sercowo-naczyniowy (np. amlodypina, enalapryl, nifedypina, propranolol),
- NLPZ (np. fenylbutazon, paracetamol, piroksikam),
- leków antyastmatycznych (np. teofilina),
- niektórych antybiotyków (np. erytromycyna).

Brak istotnych zmian w procesach metabolicznych II fazy oznacza, iż korzystniej jest stosować leki metabolizowane w reakcjach sprzęgania, np. z pochodnych benzodiazepin - oksazepam, lorazepam, temazepam.

Należy pamiętać, że zmieniony metabolizm wątrobowy u pacjentów w wieku podeszłym stwarza większe możliwości do wzajemnego oddziaływania równocześnie podawanych leków, czyli interakcji [4,8].

Zmiany fizjologiczne związane ze starzeniem się w zakresie wydalania leków

Usuwanie leków z organizmu może odbywać się różnymi drogami:

- przez nerki z moczem (zależne od przesączania kłębkowego, biernej resorpcji zwrotnej i aktywnego wydalania),
- przez wątrobę z żółcią,
- przez przewód pokarmowy z kałem,
- przez gruczoły potowe z potem,
- przez płuca z wydychanym powietrzem,
- przez gruczoły mleczne z mlekiem.

Brak jest danych o wpływie procesu starzenia na wydalanie leków z żółcią.

Procesowi starzenia towarzyszy pogorszenie funkcji nerek - po 40 roku życia funkcja spada średnio o 1% rocznie. Jest to wynikiem różnych zmian, zarówno strukturalnych, jak i czynnościowych w obrębie układu moczowego. Zaburzenia wydalania leków drogą nerkową u pacjentów w wieku podeszłym są rezultatem:

- obniżenia liczby i wymiarów nefronów,
- zmniejszenia masy nerek, co wiąże się z postępującą już od czwartej dekady życia powolną utratą ich czynnego mięszu, głównie w obrębie kory,
- spadkiem przepływów nerkowych (1% rocznie po 20 roku życia), jako następstwo miażdżycowego zwężenia światła naczyń, zmniejszenia rzutu minutowego serca. Przepływ maleje z ok. 1200 ml/min w 3-4 dekadzie do około 600 ml/min w 8 dekadzie życia,
- obniżeniem filtracji kłębuszkowej (0,5% rocznie po 20 roku życia),
- zmniejszenia klirensu kreatyniny,
- zmniejszenia cewkowego wydalania i reabsorpcji (0,5% rocznie po 20 roku życia).

Z wiekiem dochodzi również do upośledzenia wielu mechanizmów adaptacyjnych ustroju, odpowiedzialnych za utrzymanie prawidłowego bilansu wodno-elektrolitowego i zakwaszania moczu. Na opisane zmiany wynikające z samego procesu starzenia się nerek nakładają się, (potęgując je) zmiany hemodynamiczne, hormonalne i metaboliczne spowodowane

częściej występującymi w wieku podeszłym chorobami, takimi jak: nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej czy stwardnienie tętnic nerkowych [2,4,9].

Na skutek upośledzonej (niekiedy nawet o 50%) czynności nerek zmniejsza się klirens nerkowy wielu leków wydalanych tą drogą: antybiotyków aminoglikozydowych, penicylin leków moczopędnych (furosemid, amilorid, hydrochlorotiazyd, triamteren), pochodnych sulfonilomocznika, enalaprylu, kaptoprylu, lizynoprylu, digoksyny. Zmniejszenie przesączania kłębuszkowego stwarza konieczność redukcji dawek leków wydalanych przez nerki albo drogą filtracji kłębuszkowej, albo wydzielenia cewkowego.

Poznane na podstawie badań zaburzenia farmakokinetyki i farmakodynamiki leków stosowanych przez osoby w wieku podeszłym są podstawą do formułowania orientacyjnych wskazówek terapeutycznych, według których u pacjentów:

- w wieku 65–75 lat - należy zmniejszyć dawki leków o 10%,
- w wieku 75–85 lat - należy zmniejszyć dawki leków o 20%,
- w wieku > 85 lat - należy zmniejszyć dawki leków o 30%.

Optymalna farmakoterapia chorych w wieku podeszłym powinna być ukierunkowana na leczenie rozpoznanej choroby, eliminację lub redukcję objawów oraz ograniczenie efektów niepożądanych farmakoterapii, poprzez stosowanie leków tylko w sytuacjach, gdy to konieczne oraz stałą kontrolę tego leczenia [2,10].

Adres do korespondencji:

Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu,
ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań

Piśmiennictwo

1. Grodzicki T, Kocemba J, Skalska A. Geriatria z elementami gerontologii ogólnej. Gdańsk: Via Medica; 2006.
2. Orzechowska – Juzwenko K. Farmakologia Kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne; 2006.
3. Wieczorowska–Tobis K, Grześkowiak E. Farmakoterapia geriatryczna. Czasopismo Aptekarskie 2008; 2(170): 12-15.
4. Galus K. Geriatria. Wybrane zagadnienia. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2007.
5. Gryglewska B. Zagrożenia farmakoterapii w wieku podeszłym. Program edukacyjny Kolegium lekarzy Rodzinnych w Polsce.
6. Herman ZS. Farmakologia kliniczna niektórych grup wiekowych. W: Farmakologia kliniczna. Chodera A, Herman ZS (red.). Warszawa: PZWL; 1997: 89-100.
7. Herman ZS. Farmakologia a procesy starzenia się organizmu. W: Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Kostowski W, Herman ZS (red.). Warszawa: PZWL; 2003: 697-709.
8. Drzewoski J, Bodalska-Lipińska J. Różnice farmakoterapii niemowląt i ludzi w wieku podeszłym. W: Wybrane zagadnienia z farmakologii klinicznej i farmakoterapii. Łódź: Fundacja Akademii Służby Zdrowia; 1994: 39-49.
9. Pędich W, Szreniawski Z. Farmakoterapia geriatryczna. Warszawa: PZWL; 1998.
10. Gajewska-Meszeros S, Meszeros J. Farmakoterapia w wieku podeszłym. Niedocenione zagrożenia. Terapie i Leki 1995; 23: 185-94.