



## XI. KONGRES in 141. SKUPŠČINA SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA STAROST, STARANJE IN SKRIB ZA STARE

Ljubljana, 15. in 16. oktober 2004

# DRUŽBENI IN MEDICINSKI VIDIKI FARMAKOTERAPIJE V STAROSTI

SOCIAL AND CLINICAL ASPECTS OF PHARMACOTHERAPY IN OLD AGE

Jože Drinovec

Krka d.d. Novo mesto, Dunajska 65, 1000 Ljubljana

Prispelo 2004-08-09. sprejeto 2004-09-16; ZDRAV VESTN 2004; 73: 757-61

**Ključne besede:** farmakoterapija; zdravila; starost; polimorbidnost; polifarmakoterapija

**Izvleček** – Izhodišča. Starejše prebivalstvo ima več simptomov in bolezenskih znakov zaradi pogostejše zbolelosti. Zato tudi pogosteje uporablja zdravila, tako tista na recept kot brez recepta. V Sloveniji so v letu 2003 zavarovanci, mlajši od 65 let, povprečno dobili 5,5 recepta, starejši od 65 let pa 19,4 recepta. 4811 zavarovancev je v letu 2003 dobilo recept za 10 učinkovin, 160 zavarovancev pa za 18 ali več učinkovin. V starosti pride do naslednjih fizioloških sprememb, ki so pomembne za farmakoterapijo: poveča se količina maščobnega tkiva, zmanjša se količina telesne vode, volumen plazme, koncentracija albuminov v serumu, pomembno se zmanjšuje ledvična funkcija, predvsem glomerulna filtracija.

Zaključki. Osnovna priporočila za farmakoterapijo v starosti vključujejo zmanjšanje hkratnega jemanja zdravil, če je le mogoče, na 4. Odmerek večine zdravil je približno 1/2 do 2/3 tiste, ki jo jemlje človek s povprečno telesno maso srednje starosti.

## Uvod

Z naraščanjem starega prebivalstva se povečuje pogostnost kroničnih bolezni, s tem pa tudi potreba po kroničnem zdravljenju z zdravili, tako s tistimi na recept kot brez recepta. Zaradi neredke hkratne zbolelosti več organov in spremenjene odzivnosti za zdravila je farmakoterapija zahtevnejša, več je zapletov, tudi takšnih, ki zahtevajo specialistično, celo bolnišnično obravnavo (1).

Literatura s tega področja je bogata tako v svetu kot pri nas predvsem na ravni preglednih člankov in epidemioloških podatkov. V zadnjih letih v Sloveniji nismo mogli najti usmerjenih tečajev za zdravnike za izpopolnjevanje na področju medicinske skrbi za stare. Nekaj več je te skrbi med medicinskimi sestrami. Malo je lastnih izsledkov, pa tudi učbeniki niso prav bogati s temi poglavji (2-5).

S starostjo se spreminja tudi patologija ljudi. Zanesljive podatke imamo na voljo pretežno iz ZDA. V letu 1994 so ugotov-

**Key words:** pharmacotherapy; drugs; old age; polymorbidity; polypharmacotherapy

**Abstract** – Background. Older population has more symptoms and disease signs as elderly people are more prone to illnesses. That is why they take both prescribed and unprescribed drugs more frequently. In 2003 Slovenian insured persons younger than 65 received on average 5.5 prescriptions while those above 65 received 19.4 prescriptions. During the same year 4,811 insured persons received a prescription for 10 drugs and 160 of them for 18 or more drugs. There are many physiological changes that accompany aging and are important for pharmacotherapy. For example, body fat increases while total body water, plasma volume and serum albumin concentration decrease. There is also a significant decrease of kidney function, most notably seen in glomerular filtration rate.

Conclusions. Basic recommendations for pharmacotherapy in old age include a decrease in simultaneous drug consumption, if possible to the value of 4. Recommended dose for majority of drugs would be 1/2 to 2/3 of the one taken by a man of average age having an average body mass.

ljali, da se javljajo boleznj srca v starosti 70 let pri moških v 25% in pri ženskah v 16%, hipertenzija pri moških v 43% in ženskah v 47%, rak pri moških v 21% in pri ženskah v 16%, sladkorna bolezen pri moških v 14% in ženskah v 13%, artrozo pa so ugotovili pri moških v 49% in ženskah pri 62%, osteoporozo pri ženskah v 12%, katarakto pri moških v 16% in ženskah v 24% (6).

Starejše prebivalstvo uporablja več zdravil kot mlajše, ker imajo več simptomov zaradi bolezni. Tudi sicer se starejši nagibajo k večji porabi zdravil (7). Leta 1988 so Američani porabili 27,1 milijarde dolarjev za zdravila na recept in 14,8 milijarde dolarjev za tista brez recepta. Starejši bolniki, ki jih je bilo 12% prebivalstva, so porabili 35% zdravil na recept. Podobno so v Veliki Britaniji porabili 30% zdravil. Stranski učinki zdravil so pri starejšem prebivalstvu 2- do 3-krat pogostejši kot pri mlajšem (8). Pri prebivalstvu, ki je starejše od 65 let, se predvsem povečuje poraba zdravil za srce in žilje, osrednje živčevje ter analgetikov (9).

Tudi slovenski zdravniki napišemo največ receptov starejšim bolnikom. Prepričan pa sem, da naše znanje o fizioloških spremembah v starosti, patologiji in geriatrični farmakoterapiji ni prenosorazmerno s številom napisanih receptov in količino porabljenih zdravil. Razumljivo je, da se z večjo zbolevnostjo povečuje tudi poraba zdravil. Zahtevnost zdravljenja starejše populacije je večja, potrebno je več znanja, pa tudi vestnosti, nadzora ter individualnega dela z bolniki, njihovimi svojci ter več sodelovanja s farmacevtom.

## Epidemiologija, farmakoepidemiologija in farmakoekonomika v starosti

Kronična zbolevnost med 1000 prebivalci različnih starosti v ZDA je prikazana v razpredelnici 1.

Razpr. 1. Kronična zbolevnost na 1000 prebivalcev v različnih starostnih obdobjih (modif. po 10).

Bolezen	< 45 let	45-64 let	> 65 let
Artroza	30	241	481
Hipertenzija	129	244	372
Naglušnost	37	141	321
Srčna bolezen	31	134	295
Sladkorna bolezen	9	57	99
Motnje vida	19	48	79
Možganska žilna bolezen	1	16	43
Zaprte	11	19	60

Štirje od petih starih ljudi imajo vsaj eno kronično bolezen. V raziskavi med 242 starimi ljudmi so ugotovili, da je imelo več kot 40% sodelujočih med 4 in 7 boleznimi, povprečno 3,7 simptoma na enega. Tesnejša je bila korelacija med simptomi in boleznimi ter med jemanjem zdravil in boleznimi kot pa s starostjo. Starejši ljudje torej ne tožijo o simptomih preprosto zato, ker so stari (7).

Večina starejšega prebivalstva živi doma, v lokalni skupnosti, samostojno. V ZDA jih živi v domovih za stare le okrog 4%. Delež tistih, ki niso sposobni sami skrbeti zase in za svoje normalne dnevne dejavnosti, se zmanjšuje. Leta 1982 je bilo med starejšimi od 65 let takšnih 24%, leta 1994 pa 21,3%. Glavni razlog za invalidnost, nesamostojno življenje med starejšimi so kronične bolezni. Leta 1996 je bilo v ZDA zaradi kroničnih bolezni 80% hospitalnih dni, 69% sprejemov in 83% porabljenih zdravil na recept. Pogostnost kroničnih bolezni pa je največja pri starejših od 65 let. Vsaj ena kronična bolezen bremeni 9 od 10 starejših prebivalcev (88%), zaradi dveh ali več kroničnih bolezni trpi 7 od desetih (69%) (1, 11, 12).

Na sliki 1 je prikazan delež prebivalstva s kognitivnimi motnjami v različnih starostih.

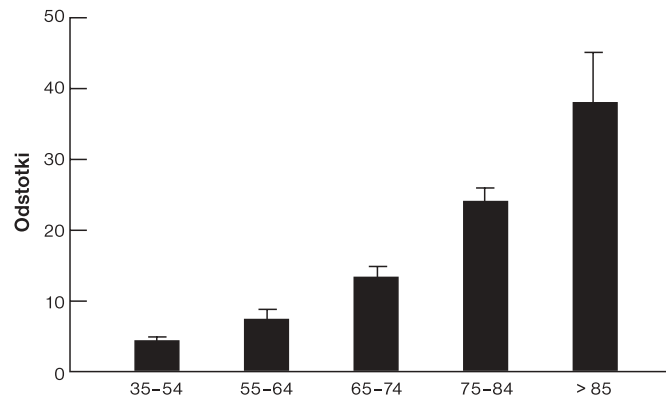
Število receptov letno na prebivalca v različnih starostnih obdobjih v Angliji je prikazano na sliki 2.

Odstotek starejših ljudi, ki so jemali posamezna zdravila brez recepta v predhodnem mesecu, je prikazan na sliki 3.

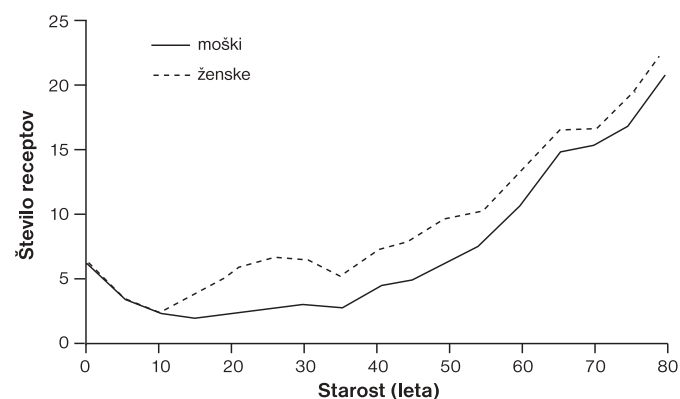
Zdravila, ki so jih najpogosteje jemali v domovih za stare, so prikazana v razpredelnici 2.

Razpr. 2. Zdravila, ki so jih najpogosteje jemali oskrbovanci domov za stare v odstotkih (modif. po 9).

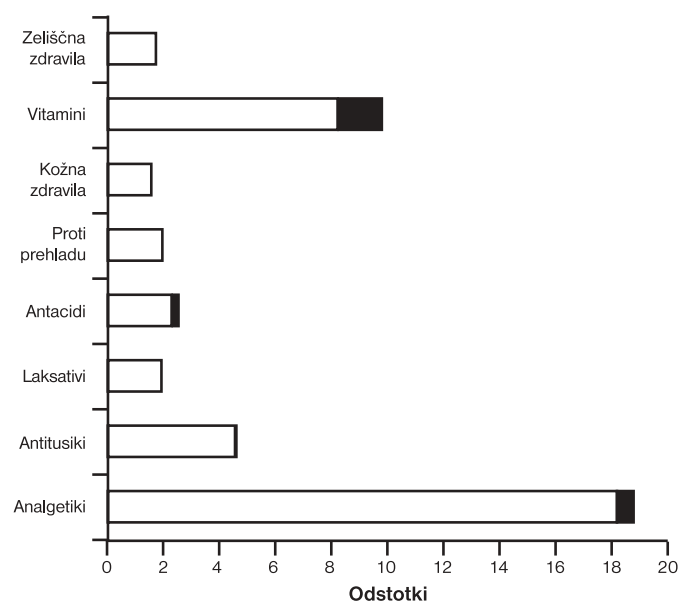
Zdravilo	%
Psiotropna zdravila	65
Diuretiki	36
Arteriovaskularna zdravila	35
Analgetiki	27
Gastrointestinalna zdravila	31
Vitamini	20
Bronhodilatatorji	10
Antiparkinsoniki	10
Lokalna kožna zdravila	6
Antibiotiki	7
Hipoglikemiki	2,3



Sl. 1. Odstotek prebivalstva s kognitivnimi motnjami v različnih starostnih obdobjih (modif. po 10).

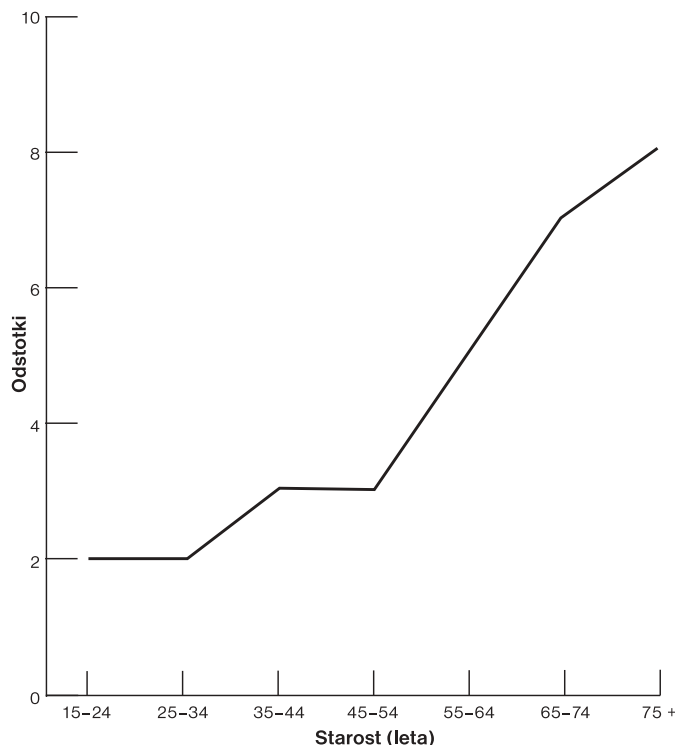


Sl. 2. Število izdanih receptov na prebivalca, ločeno po spolu, v Angliji v letu 1989 (modif. po 13).



Sl. 3. Odstotek starejših ljudi, ki so jemali posamezna zdravila brez recepta v predhodnem mesecu (modif. po 9).

Pogostnost stranskih učinkov zdravil v odvisnosti od starosti je prikazana na sliki 4 (modif. po 10).



Sl. 4. Odstotek bolnikov s stranskimi učinki zdravil v odvisnosti od starosti.

Če odstotek stranskih učinkov korigiramo na število zdravil v uporabi, se pogostnost stranskih učinkov ne povečuje. Z večanjem števila zdravil, ki jih starejši bolnik jemlje hkrati, se povečuje možnost njihove škodljive interakcije, kar je prikazano na sliki 4. Bistveno se povečuje možnost negativnih medsebojnih učinkov zdravil, kadar je teh več kot 4, še posebej pa, če bolnik jemlje hkrati 10 zdravil ali več.

V Sloveniji imamo na Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije zelo natančne podatke o porabi zdravil, predvsem tistih na recept. Za starostnike so podatki prikazani na sliki 6 in v razpredelnicih 3, 4 in 5.

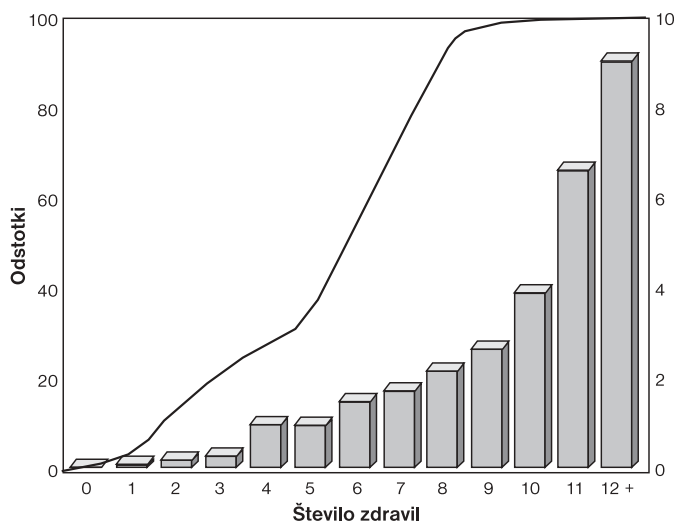
V vseh starostnih skupinah je število receptov večje pri ženskah kot pri moških, razen od 0-4, od 5-9 in od 75-79. Povprečno število receptov na prebivalca v starosti do 65 let je bilo 5,5 recepta, nad starostjo 65 let pa 19,4 recepta.

Skupno je bilo izdanih 14.035.514 receptov. Pri 3,37% receptov ni bilo možno identificirati zdravila ali osebe po spolu.

Skupno število receptov je bilo 1.294.736, število teh zavarovancev pa 229.964.

V obdobju januar-marec 2004 je bilo skupno število receptov 1.294.736, pri 229.964 zavarovancih, to je približno 80% vseh prebivalcev, starih več kot 65 let.

Racionalnost farmakoterapije, njeni etični vidiki in farmakoekonomika so še najbolj preučeni pri antibiotikih, antihipertenzivih, trombolitikih in statinih. Starost sama ne more biti razlog za neuporabo zdravljenja. Upoštevati je treba enako dostopnost, vpliv na kakovost življenja, angažiranje zasebnih sredstev. Presenetljivo pa je pri najhujši bolezni navadno farmakološki ukrep stroškovno najbolj (najhitreje) učinkovit, to pa je pogosto pri starostnikih (15).

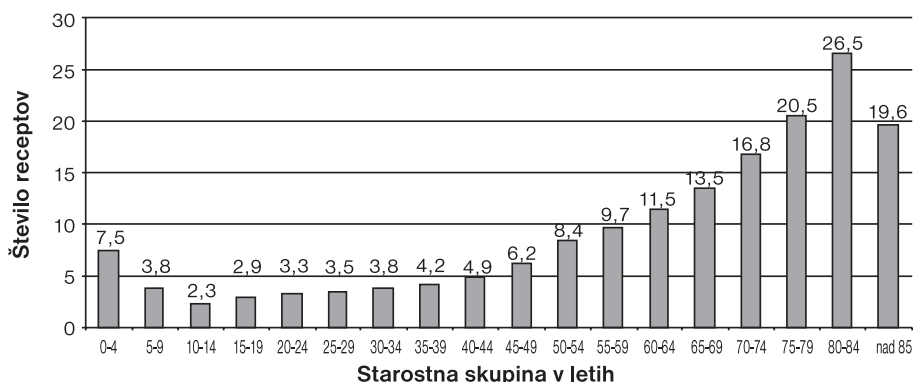


Sl. 5. Pogostnost škodljivih interakcij med zdravili, izražena v %, v odvisnosti od števila zdravil, ki jih bolnik jemlje sočasno (modif. po 14).

Razpr. 3. Število dnevno definiranih odmerkov najpogosteje uporabljenih zdravil v starosti nad 65 let v letu 2003 (po podatkih Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije).

ACT klasifikacija	65-69 let	70-74 let	75-79 let	80-84 let	Nad 85 let
A02B	918.847	897.430	623.852	332.695	153.532
A10	2.120.615	1.894.314	1.006.918	552.157	172.203
B01	2.817.669	2.965.771	2.196.361	1.178.424	539.690
C02	708.695	534.834	371.290	174.970	48.787
C03	1.412.405	1.198.883	1.204.259	735.805	414.119
C09	7.911.719	7.427.546	4.722.371	2.296.038	860.390
J01	263.158	243.827	172.201	99.202	58.754
NO2	326.530	244.736	245.562	138.412	78.989
RO3	1.865.716	2.286.600	1.768.145	288.112	226.057

A02B - antiulcusni pripravki  
 A10 - insulini in antidiabetiki  
 B01 - antitrombotiki  
 C02 - antihipertenzivi  
 C03 - diuretiki  
 C09 - zaviralni angiotenzinske konvertaze in antagonisti angiotenzina  
 J01 - sistemske protimikrobne učinkovine  
 NO2 - analgetiki  
 RO3 - antiastmatiki



Sl. 6. Število receptov na prebivalca v Sloveniji po starostnih skupinah (po podatkih Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije).

Razpr. 4. Število zavarovancev v Sloveniji, starih več kot 65 let, in njihova razporeditev po številu zdravilnih učinkovin, ki so jih prejeli v prvih treh mesecih leta 2004.

Število zdravilnih učinkovin	Število zavarovancev
1	28.398
2	35.247
3	36.623
4	33.400
5	27.805
6	21.437
7	15.753
8	10.877
9	7.690
10	4.811
11	3.106
12	1.891
13	1.203
14	739
15	404
16	278
17	142
18 in več	160

Razpr. 5. Nekatere kombinacije zdravil, ki lahko pomenijo škodljive interakcije oz. eno zdravilo preprečuje škodljivi učinek drugega.

Kombinacija	Število oseb
Antiulkusni pripravki (A02B), antitromotiki brez acetilsalicilne kisline (B01)	4.949
Antiulkusni pripravki (A02B), acetilsalicilna kislina (B01AC06, N02BA01, N02BA51)	6.662
Acetilsalicilna kislina (B01AC06, N02BA01, N02BA51), diuretiki (C03)	12.383
Diuretiki (C03), analgetiki (N02)	9.828
Pripravki za zdravljenje astme (R03), zaviralci beta adrenergičnih receptorjev (C07)	1.853
Acetilsalicilna kislina (B01AC06, N02BA01, N02BA51), zaviralci angiotenzinske konvertaze (C09A, C09B)	24.064
Analgetiki (N02), zaviralci angiotenzinske konvertaze (C09A, C09B)	15.779

Antibiotično zdravljenje pri starostnikih ima nekaj specifičnosti. Ta vključuje izbor antibiotika, način dajanja, po možnosti 1-krat dnevno, ter upoštevanje njegove interakcije z drugimi zdravili. Pri empirični uporabi antibiotikov je koristen podatek o rezistenci bakterij v okolju (16).

Hipertenzija prizadeva več kot 67% starostnikov, diuretiki in kalcijevi antagonisti se zdijo najučinkovitejša zdravila. Tudi v najrazvitejšem svetu je bilo premalo napravljenega za preprečevanje hipertenzije z uporabo nefarmakoloških metod. Dоследno zdravljenje hipertenzije pa pomembno preprečuje razvoj demence (17).

Trombolitično zdravljenje po miokardnem infarktu je tudi pri starostnikih stroškovno učinkovito. Smrtnost je pri starejših od 75 let celo manjša kot pri tistih med 65 in 74 ter med 55 in 64. Pač pa je pri najstarejših bolnikih več možganskih krvavitev (18, 19).

Zdravljenje hiperholesterolemije s simvastatinom in verjetno tudi z drugimi statini v sekundarni preventivi je ekonomsko opravičljivo in klinično smiselno pri zadovoljvi kakovosti življenja (20, 21).

## Morfološke in fiziološke spremembe v starosti, pomembne za farmakoterapijo

Nekatere morfološke spremembe v starosti, ki so pomembne za farmakoterapijo, so prikazane v razpredelnici 6.

Razpr. 6. Nekatere morfološke spremembe v starosti, ki so pomembne za farmakoterapijo (modif. po 22, 23).

Sprememba v telesni sestavi	
Maščobno tkivo	povečano (35%)
Nemaščobno tkivo	zmanjšano (17%)
Celotna telesna voda	zmanjšana
Jetno tkivo	zmanjšano (29% pri moških, 11% pri ženskah)
Albumini v serumu	zmanjšana koncentracija

Fiziološke spremembe v starosti, ki so pomembne za farmakoterapijo, so prikazane v razpredelnici 7.

Razpr. 7. Fiziološke spremembe v starosti, pomembne za farmakoterapijo (modif. po 1, 23, 24).

Kardiovaskularne funkcije	
Minutni volumen	zmanjšan (70% tistega pri 30. letu)
Srčna rezerva	zmanjšana
Volumen plazme	zmanjšana (za 8%)
Utripni volumen	lahno zmanjšan
Srčna frekvenca	zmanjšana
Občutljivost miokarda za beta-adrenergično stimulacijo	zmanjšana
Baroreceptorska aktivnost	zmanjšana
Osrednje živčevje	
Krvni obtok v možganih	zmanjšan
Prebavila	
Krvni obtok v jetrih	zmanjšan
pH v želodcu	povečan
Praznjenje želodca	podaljšano
Krvni obtok v prebavilih	zmanjšam
Peristaltika	upočasnjena
Dihala	
Moč dihalnih mišic	zmanjšana
Podajnost prsne stene	zmanjšana
Alveolna površina	zmanjšana
Ledvice	
Glomerulna filtracija	zmanjšana
Pretok krvi v ledvicah	zmanjšam
Tubulna funkcija	zmanjšana
Reninski, angiotenzinski, aldosteronski sistem	
Renin v plazmi	zmanjšam
Aldosteron v urinu	zmanjšam
Simpatična inervacija jukstaglomerulnih celic	zmanjšana

Osnovne spremembe farmakokinetike zdravil v starosti so prikazane v razpredelnici 8.

Razpr. 8. Osnovne spremembe farmakokinetike v starosti (modif. po 1, 24, 25, 26).

Farmakokinetična faza	Farmakokinetični parameter
Absorpcija v prebavilih	- nespremenjena pasivna difuzija in biološka uporabnost za večino zdravil - zmanjšam aktivni transport in zmanjšana biološka uporabnost pri nekaterih zdravilih - zmanjšam učinek prvega prehoda in povečana biološka uporabnost
Distribucija	- zmanjšam volumen distribucije in povečana koncentracija vodotopnih zdravil - povečan volumen distribucije in podaljšana razpolovna doba v maščobah topnih zdravil - povečan ali zmanjšam delež za beljakovine nevezanega zdravila pri močno za beljakovine vezanih zdravilih
Metabolizem v jetrih	- zmanjšam očistek in podaljšana razpolovna doba nekaterih zdravil (faza 1 oksidacije) - zmanjšam očistek in podaljšana razpolovna doba zdravil z visoko ekstrakcijo
Izločanje preko ledvic	- zmanjšam očistek in podaljšana razpolovna doba zdravil, ki se odstranjujejo preko ledvic

Po 80. letu se lahko glomerulna filtracija pri zdravem starostniku zmanjša tudi za 50%, funkcija jeter pa je pri zdravem starostniku redko klinično pomembna za farmakoterapijo (3, 10, 27).

S starostjo se zmanjšuje gostota muskarinskih receptorjev v možganih, alfa 1 adrenergičnih v jetrih, opioidnih receptorjev v možganih ter receptorjev za parathormon v ledvicah. Gostota beta adrenergičnih receptorjev v srcu ostaja nespremenjena. Koncentracija receptorjev v starosti se zmanjša za androgene, estrogene, insulin, gonadotropin, benzodiazepine, dopaminergična zdravila, glukokortikoide, prolaktin in serotonin (1, 3, 10).

## Osnovna načela farmakoterapije v starosti

V starostnem obdobju se poveča pogostnost stranskih učinkov zdravil zaradi zbolewnosti več organov, polifarmakoterapije, sprememb v sestavi in delovanju organov (28, 29). Slabše je sodelovanje bolnika, več je napak pri zdravljenju, tako zaradi podvojenih odmerkov kot tudi izpuščenih. Pri predpisovanju zdravil v starosti je potrebno upoštevati tudi zdravila brez recepta in dodatke k hrani in nekatera živila, kot npr. grenivka, kar vse lahko vpliva na učinkovitost ali stranske učinke posameznega zdravila (30). Približno 30% kombinacij zdravil, ki jih jemljejo starostniki, je zelo tveganih. Med skupinami zdravil so to nesteroidni analgetiki, benzodiazepini, antiholinergiki in antihistaminiki. Med kombinacijami zdravil pa antiastmatiki in beta adrenergični blokatorji, varfarin in nesteroidni analgetiki, kalij in diuretik, ki zadržuje kalij (31, 32). Poenostavljeno lahko združimo priporočila za farmakoterapijo starostnika v naslednje točke (1, 33, 34).

1. Pri vsakem zdravilu je najpomembnejši premislek, ali bolnik-starostnik zdravilo potrebuje.
2. Po možnosti naj hkrati ne prejema več kot 4 zdravila. Pokazalo se je, da je sodelovanje bolnika zanesljivejše, če je uvedeno zdravljenje z vsemi zdravili hkrati, kot pa če uvajamo zdravila zaporedoma.
3. Če je le možno, naj bodo zdravila v najprimernejši obliki in v enkratnem dnevnom odmerku.
4. Izogibati se je treba intermitentnemu jemanju zdravil, npr. vsak drugi dan, 2-krat na teden in podobno.
5. Glede na telesno maso potrebujejo starostniki večinoma od 1/2 do 2/3 odmerka človeka v srednjih letih.
6. Zdravnikova, bolnikova in farmacevtova dokumentacija vseh na recept predpisanih zdravil in tistih brez recepta je osnova za smiselno kombiniranje zdravil in izogibanje škodljivim interakcijam.
7. Znanje, motiviranost in natančnost zdravnika in farmacevta bistveno zmanjša možnost terapevtske napake in škodljivih stranskih učinkov.
8. Občasno je potreben pregled farmakoterapije, prenehanje jemanja zdravila, ki ni bilo učinkovito, in preučitev morebitnih novih bolezenskih znakov ali simptomov, ki so lahko tudi posledica zdravljenja.

## Zahvala

Podatke ZZS je prijazno zbrala mag. Vita Samaluk, za kar se njej in prim. mag. Juriju Fürstu, dr. med., zahvaljujem.

## Literatura

1. Hanlon JT, Ruby CM, Shelton PS, Pulliam CC. Geriatrics. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Pharmacotherapy. A pathophysiologic approach. Stanford: Appleton & Lang, 1999: 52-61.
2. Ewing AB. Altered drug response in the elderly. In: Armour D, Cairns Ceds. Medicines in the elderly. London: Pharmaceutical Press, 2002: 15-27.
3. Ruiz JG, Lowenthal DT. Geriatric pharmacology. In: Munson PL, Mueller RA, Breese GR. Principles of pharmacology. New York: Chapman & Hall, 1995: 1717-26.
4. Poredoš P. Predpisovanje zdravil starostnikom z vidika klinične medicine. In: Mencej M ed. Uporaba zdravil v starosti. Ljubljana: Gerontološko društvo Slovenije, 1999: 27-33.
5. Drinovec J. Posebnosti farmakoterapije v starosti. In: Keber D. Posebnosti boleznih v starosti. XXXI. Tavčarjevi dnevi, Ljubljana, 8.-10. 11. 1989. Ljubljana: Medicinski razgledi, 1989: 29-35.
6. Crimmins EM. Trends in the health of the elderly. Ann Rev Public Health 2004; 25: 79-98.
7. Stewart RB. Drug use in the elderly. In: Delafuente JC, Stewart RB eds. Therapeutics in the elderly. Second edition. Cincinnati: Harwey Hhithney Books, 1995: 174-89.
8. Cusack BJ, Nielson CP, Vestal RE. Geriatric clinical pharmacology and therapeutics. In: Speight TM, Holford NHG eds. Avery's drug treatment. 4th edition. Auckland: Adis International Ltd., 1997: 173-223.
9. Jones D, Poole C. Medicine taking by elderly people: An overview. In: George CF, Woodhouse KW, Denham MJ, MacLennan WJ eds. Drug therapy in old age. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 1998: 1-22.
10. Abernethy DR. Drug therapy in the elderly. In: Atkinson AJ, Daniels CE, Dedrick RL, Grudzinskas CV, Markey SP eds. Principles of clinical pharmacology. San Diego: Academic Press, 2001: 307-17.
11. Avorn J. Medications and the elderly. In: Rowe JW, Besdine RW eds. Geriatric medicine. Boston: Little, Brown and Company, 1988: 114-21.
12. Huttin C. The use of prescription charges. Health Policy 1994; 27: 53-73.
13. Denham MJ, Barnett NL. Drug therapy and the older person. Drug Safety 1998; 19: 243-50.
14. Schwartz JB. Clinical pharmacology. In: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB, Ouslander JG eds. Principles of geriatric medicine and gerontology. New York: McGraw-Hill, 1999: 303-31.
15. Chadwick R, Levitt M. When drug treatment in the elderly is not cost effective. Drugs & Aging 1995; 7: 416-9.
16. Borrego F, Gleckman R. Principles of antibiotic prescribing in the elderly. Drugs & Aging 1997; 11: 7-18.
17. Primates P, Poulter NR. Hypertension management and control among English adults aged 65 years and older in 2000 and 2001. J Hypertens 2004; 22: 1093-8.
18. Ramanathan K, Ellis CJ, White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. Drugs & Aging 1996; 8: 237-44.
19. Straznicki IT, White HD. Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in the elderly. Coronary Artery Disease 2000; 11: 299-304.
20. Mungall MMB, Gaw A, Shepherd J. Statin therapy in the elderly. Drugs & Aging 2003; 20: 263-75.
21. Probstfeld JL. Use of lipid lowering agents in the prevention of cardiovascular disease. In: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ eds. Evidence-based cardiology. Second edition. London: BMJ Books, 2003: 130-45.
22. Le Couteur DG, McLean AJ. The aging liver. Clin Pharmacokinet 1998; 34: 359-73.
23. Millstein LG. Issues in geriatric labeling revisions. In: Moore SR, Teal TW. Geriatric drug use - Clinical and social perspectives. New York: Pergamon Press, 1985: 17-21.
24. Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clin Pharmacokinet 1998; 35: 49-64.
25. Burkhardt H, Gladisch R. Pharmakotherapie des älteren Menschen aus klinischer Sicht. Internist 2003; 44: 959-67.
26. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. Br J Clin Pharmacol 2003; 57: 6-14.
27. Jackson SHD. Pharmacodynamics in the elderly. J Roy Soc Med 1994; 87: Suppl 23: 5-7.
28. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. Br J Clin Pharmacol 2003; 57: 121-6.
29. Kennedy AG, Maclean CD. Clinical inertia: Errors of omission in drug therapy. Am J Health-Syst Pharm 2004; 61: 401-4.
30. Salzman C. Medication compliance in the elderly. J Clin Psychiatry 1995; 56: Suppl 1: 18-23.
31. Ennis KJ, Reichard RA. Maximizing drug compliance in the elderly. Postgraduate Medicine 1997; 102: 211-24.
32. Tamblin R. Medication use in seniors: challenges and solutions. Therapie 1996; 51: 269-82.
33. Michocki RJ, Lamy PP, Hooper FJ, Richardson JP. Drug prescribing in the elderly. Arch Farm Med 1993; 2: 331-4.
34. Novielli KD, Koenig JB, White E, Wertheimer A, Nash DB. Individualized prescribing for elderly. Philadelphia: The Pharmacy and Therapeutics Society, 2001: 1-29.