

# Yaşlılarda Drogların Etkilerini Değiştiren Özellikler

Lütfiye Eroğlu

Özellikle gelişmiş ülkelerde yaşlı bireylerin, diğer deyişle 65 yaş üstündeki yaş grubunun sayısı giderek artmaktadır. Genel nüfus içinde yoğunlukları A.B.D.'de 1978'de % 11 olan bu yaş grubunun 2030 yılında % 17'ye ulaşacağı beklenmektedir. Yine bu ülkede reçetelerin % 25'i yaşlı popülasyon için yazılmakta ve sağlık için yapılan harcamaların büyük bölümü bu yaş grubuna gitmektedir (1). Henüz gelişmekte olan ülkeler bölümünden çıkmaya çalışan ülkemizde ise bu durum biraz daha farklıdır. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü verilerine göre 1980 yılı nüfus sayımında 65 yaş ve üstündeki birey sayısı % 2.1 iken 1985 yılı nüfus sayımında bu oran % 2.73'tür.

"Nasil ve niçin yaşılanıyoruz?" İlk insandan günümüze dek sesli/sessiz sorulan bu sorunun yanıtı henüz verilebilmiş değildir. Ancak bilinen, yaşlanmanın genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle hücreden reçetelere kadar uzanan kısmen programlanmış "hiyerarşik" bir olay olduğudur (2).

Yaşlı bireyler, drogların insanlardaki etkilerini bilimsel olarak inceleyen klinik farmakolojinin de özel ilgi alanını oluşturmaktadır. Bu nedenle günümüzde "geriatrik farmakoloji" kavramı yerleşmiştir. Yaşlılara sunulan tedavinin kalitesini ve güvenilirliği yükseltmeyi amaçlayan bu bilim dalı pek çok sorunlar ile karşı karşıyadır. Bunların başında yaşlıda genellikle birden çok hastalığın bir arada seyretmesi, ekonomik ve sosyal koşulların yeterli olmaması, drogların istenmeyen etkilerine karşı daha duyarlı olmaları yer almaktadır (3). Bütün bu faktörler yaşlıda drogların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştirmekte ve yaşlıların tedavisine özel bir yaklaşımı gerekli kılmaktadır.

## Yaşlılarda Drogların Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri

İlaçlar oldukça karmaşık olan etkilerini başlıca üç aşamada göstermektedirler. Bu aşamaların sonunda, bulunduğu ilaç biçiminden serbestlenen drog/etkin madde hedef doku ve hücreleri etkileyerek farmakolojik etkilerini oluşturmaktadır.

### Farmasötik Faz

Drogların emilime hazır duruma gelme aşamasıdır. Droglar, ilaç adı verilen kullanıma hazır çeşitli farmasötik biçimlerde bulunurlar.

Drog, farmakolojik etkisini gösterebilmesi için uygulandığı yerde bulunduğu ilaç biçiminden serbestlenmeli ve çözünmelidir. Uygulandığı yerde beden sıvılarında çözünmüş drog/etkin madde miktarı, o ilacın farmasötik yararlılık derecesini vermektedir. Yaşlılarda gastrik salgıların ve hareketlerin azalması, ağız yolu ile alınan tablet, kapsül gibi farmasötik biçimlerin parçalanıp, drogların (etkin maddenin) salıverilmesini ve çözünmesini geciktirmektedir (4). Diğer yandan tükürük salgısının azalması ve yaşlılarda sıklıkla rastlanan özofageal hareket bozuklukları, tabletlerin yutulmasını güç-

leştirilmekte, hatta onların özofageal mukozaya yapışarak lokal travma oluşturmalarına neden olmaktadır (5).

Kasiçi uygulamada da hücre dışı sıvı miktarının azlığından ve doku perfüzyonunun yetersiz olmasından ötürü yine drogların emilimi yavaş olmaktadır.

Yaşlılarda keratinleşmiş hücrelerin artması, deri hidrasyonunun azalması, yerel uygulamada transdermal preparatların drog serbestlenmesinin gecikmesine neden olmaktadır (4).

### Farmakokinetik Faz

Bedenin drogların etkilediği fazdır. Drogların emilim, dağılım, metabolizma (biyotransformasyon) ve atılım aşamalarını kapsamaktadır. Kandaki drog/etkin madde yoğunluğu ile zaman arasındaki ilişkiyi belirlemekte ve etki edebilecek drog miktarını/biyoyararlanımı vermektedir (Tablo 1).

**Emilim ve biyoyararlanım:** Drog, yerel etki amacıyla uygulanmamış ya da doğrudan damar içine injekte edilmemiş ise, etki yerine ulaşması için, uygulama yerinden kan veya lenf dolaşımına geçmeli, diğer deyişle emilmelidir.

Fizyolojik koşullar emilimin hız ve miktarını büyük ölçüde değiştirebilirler. Yaşlılarda gastrik sekresyon, hareket ve kan akımının azalmasının yanısıra, mide boşalma süresinin uzaması, emilim alanlarının daralması, aktif transport olaylarının yetersizliği emilimi olumsuz yönde etkilemekle birlikte genelde ortaya çıkan durum ağız yolu ile kullanılan drogların emilim miktarından çok emilim hızının azaldığı yönündedir (3,4,6). Yaşla birlikte mide ortamının göreceli daha az asid yöne kayması penisilinler gibi zayıf asidik drogların biyoyararlanımlarını artırabilir (3,6). Biyoyararlanım artışı özellikle hepatik klirensi yüksek olan droglardan, diğer deyişle karaciğeri ilk geçişte hızla metabolize olan (*first pass effect*) droglarda büyük boyutlarda olmaktadır (4,6). Hepatik klirensi yüksek olan drogların karaciğerde enzimatik yıkımları karaciğere olan kan akımına bağlıdır. Yaşlılarda azalan karaciğer kan akımı, bu drogları ilk geçişte yıkımdan korumaktadır (6,7).

**Dağılım:** Dağılım, drogların sistemik dolaşımdan organlara ve periferik dokulara taşınmasıdır. Bu olayı belirleyen drogların fiziksel-kimyasal özellikleri (lipid/su dağılım oranı, iyonizasyon derecesi, plazma proteinlerine ve dokulara bağlanırlığı) ve bedeninin işlevleridir. Yaşla birlikte değişen beden işlevleri arasında drog dağılımını etkilemeleri açısından başlıca üçü çok önemlidir: beden bölmelerinin oranı, organ ve dokulara olan kan akım hızı ve plazma proteinlerinin drog bağlama yeteneği (6).

Yaşla birlikte yağ dokusunun beden ağırlığına oranı genç erişkinlere göre erkeklerde % 18'den % 36'ya, kadınlarda % 33'ten % 48'e ulaşmaktadır. Aynı zamanda total beden sıvısı anlamlı derecede düşmektedir (6). Sonuçta, genç erişkin dozu uygulandığında lipidde çözünürlüğü fazla olan drogların dağılım hacmi arttığından serum düzeyleri düşerken, suda çözünür drogların dağılım hacmi küçülecek ve serumdaki düzeyleri yükselecektir (4). Örneğin, suda çözünürlüğü fazla olan di-

Tablo 1. Yaşlılarda Farmakokinetik Özellikler

<b>EMİLİM</b>	Gastrik sekresyon ↓ Gastrik hareketler ↓ Mide boşalma süresi ↑ Gastrik kan akımı ↓ Emilim alanı ↓ Mukoza destek doku ↑ Submukoza amiloid miktarı ↑
Ağız yolu ile verilen drogların emilim miktarı fazla değişmeden emilim hızı azalır	
<b>DAĞILIM</b>	Toplam vücut sıvısı ↓ Yağ miktarı ↑ Hücre katı madde miktarı ↓ Organ/dokulara olan kan akımı ↓ Kan beyin engeli ↓ Serum albümin düzeyi ↓ Serum $\alpha_1$ glikoprotein düzeyi ↑
Yağda çözünür drogların dağılım hacmi artarken, suda çözünen droglarınki azalır. Özellikle hasta yaşlılarda drogların plazma albumine bağlanması azalır.	
<b>BIYOTRANSFORMASYON</b>	Karaciğer kitlesi ↓ Karaciğer kan akımı ↓ Mikrozomal oksidasyon reaksiyonları ↓ Mikrozomal olmayan faz II reaksiyonları ? Enzim induksiyonu ↓ ? Çevresel etkenler, diyet
Karaciğere olan kan akımının azalması ile karaciğeri ilk geçişte büyük ölçüde metabolize olan ( <i>first pass effect</i> ) drogların biyoyararlanımı artar. Bazı drogların metabolizmaları yavaşlar.	
<b>BÖBREKLERDEN ATILMA</b>	Glomerül filtrasyon hızı ↓ Böbrek kan akımı ↓ Tubuler işlevler ↓
Glomerül filtrasyon/tubuler sekresyon ile atılan drogların plazma yarılanma ömürleri uzar.	

goksinin yaşlılara erişkin dozunda uygulanması zehirlenmelere neden olacaktır (5).

Yaşlanma ile birlikte organ ve dokulara olan kan akımı azalmaktadır (4,8). Yirmibeş yaşından sonra kalp atım hacmi her yıl için % 0.75-1 oranında azalırken, bu azalma her yıl için beyinde % 0.35-0.5, karaciğerde % 0.3-1.5, böbrekte % 1.1-1.9, kas dokusunda % 1.3 ve splanknik alanda % 0.65 dolaylarında olmaktadır (6). Diğer yandan normalde düşük olan yağ dokusu kan akımı (3.2 ml/dakika/100 gr doku), yağ dokusunun artışına koşut olarak giderek azalmaktadır (6). Bu özellikler drogların dokulara dağılım fazının (alfa faz) uzamasına neden olmaktadır (4,6).

Drogların pek çoğu değişik oranlarda plazma proteinlerine bağlanırlar. Farmakolojik olarak aktif olan, drogların plazma proteinlerine bağlanmamış bölümüdür.

Plazmada bulunan proteinler başlıca albumin ve  $\alpha_1$  asid glikoproteindir. Pek çok patofizyolojik etken, drogların plazma proteinlerine bağlanırlığını değiştirmektedir. Bu etkenlerin içinden "yaş"ı belirlemek pek kolay olmamaktadır. Başlıca asidik drogları bağlayan albuminin düzeyi, renal ve hepatik yetersizliklerde, strese, travmada, yanıklarda, bes-

lenme bozukluklarında, romatoid artritte vb. durumlarda azalmakta, bazik drogları bağlayan  $\alpha_1$  asid glikoprotein miktarı ise romatoid artrit, myokard infarktüsü, ülseratif kolit ve malign hastalıkların akut döneminde artmaktadır (9). Genelde benimsenen, yaşla birlikte plazma albumin düzeyinin azaldığı,  $\alpha_1$  asid glikoprotein düzeyinin ise arttığıdır (5,9).

Plazma proteinlerinde yaşla birlikte gelişen değişikliklerin klinik açıdan önemi, sayılı droglar için geçerlidir. Plazma proteinlerinin droglu bağlama özelliklerinin azalması, bir yandan plazmada etki edebilecek drogların miktarının yükselmesine neden olurken, diğer yandan da droglu eliminasyona hazır duruma getirmektedir. Bu nedenle, özellikle güvenlik sınırları dar, ya da yaşamsal işlevleri etkileyen droglar açısından plazma proteinlerine bağlanmada değişiklik büyük önem kazanmaktadır.

Yaşlılarda bu tür drogları kullanırken ve aynı proteine bağlanan diğer drogları tedaviye eklerken, tedavi, doz ve droglu seçimi açısından değerlendirilmelidir.

**Metabolizma (Biyotransformasyon):** Drogların büyük bir bölümü karaciğerde metabolik değişime uğradıktan sonra bedeni terk etmektedir. Metabolizma reaksiyonları faz I (oksidasyon, redüksiyon, hidroliz) ve faz II (konjügasyon) olmak üzere iki ana grupta toplanmaktadır. Drogların hepatik klirensi, başlıca karaciğerde bulunan drogları metabolize edici enzimlerin aktivitelerine ve karaciğere olan kan akımına bağlıdır. Renal işlevler için kreatinin klirensi oldukça iyi bir gösterge iken, karaciğer işlevini belirleyecek sağlıklı bir gösterge bulunmamaktadır. Bununla birlikte, yaşlılarda karaciğer kitlesinin ve karaciğere olan kan akımının azalmasının yanı sıra bazı enzim sistemlerinin aktivitelerinin düşmesi bu yaş grubunun drogları erişkine göre farklı metabolize ettiklerini işaret etmektedir (5).

**Faz I reaksiyonları:** Bu reaksiyonlar oksidasyon redüksiyon ve hidroliz sonucu droglu molekülünde polar grupların oluşmasını sağlarlar. En önemli basamak oksidasyondur ve karaciğer parenkim hücrelerinde bulunan "*microsomal mixed function oxydase*" enzim sistemi ile gerçekleştirilir. Genel olarak benimsenen, bu enzim sisteminin yaşla birlikte gerilediğidir (5,7). Ancak bütün mikrozomal enzimler, yaşla aynı oranda gerilememektedirler (5).

**Faz II reaksiyonları:** Bu reaksiyonlar droglu/metabolite bedende bulunan endojen bir maddenin (glukuronik asid, asetil, sulfat, glisin vb) bağlanması ile kimyasal yapıya suda çözünürlük kazandırma ilkesine dayanmaktadır. Yaşlanma ile birlikte genel olarak faz II, diğer deyişle konjügasyon reaksiyonlarında önemli bir azalma olmadığı benimsenmektedir (7). Ancak yaşlı popülasyonda yavaş asetüleyicilerin sıklığı erişkine göre daha fazladır.

Sonuçta, yaşlanma ile birlikte gerek karaciğere olan kan akımının azalması, gerekse bazı enzimlerin aktivitelerinde düşüş, bazı drogların biyoyararlanımlarının artmasına, bazıların metabolizmalarının azalmasıyla plazma yarılanma ömürlerinin uzamasına neden olabilir (5,7).

**Hepatik enzim induksiyonu:** Bu yaş grubunda enzim induksiyonuna ilişkin çalışmalar sınırlıdır. Ancak bütün dumanın enzim induksiyonu yapıcı etkisinin erişkine göre daha az olduğu bildirilmektedir (6).

Biyotransformasyon, diğer deyişle drogların enzimatik yıkımının hastalık, diyet ve çevre faktörleri ile de değişmesi "yaş"ın rolünün belirlenmesini güçleştirmektedir. Yaşlılarda sıklıkla görülen aşırı sigara, alkol ve kafeinli içecek tüketimi-

**Tablo 2. Yaşlılarda Renal İşlevlerin Yetersizliğine Bağlı Olarak Drog Birikimi ve Klinik Sonuçları**

Lityum:	Santral sinir sisteminde, böbrekte toksik etki, ADH sendromu
Digoksin:	Kardiyak toksisite, konfüzyon, kusma
Aminoglikozidler:	Ototoksisite, renal toksisite
Simetidin:	Sedasyon, jinekometri, konfüzyon
Kotrimoksazol:	Kemik iliği toksisitesi
Tetrasiklin:	Renal toksisite

mi de drogların metabolizma hızlarını değiştirebilir.

**Böbrekten atılma:** Yaşlanma sonucu, intakt nefron kaybı ile birlikte glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon işlevlerinde önemli azalmalar olmaktadır (7,10,11). Yaşlı bireylerde (65 yaşın üstü) glomerüler filtrasyon hızındaki düşüş % 50'ye kadar ulaşabilmektedir (3,10). İkincil olarak yaşlılarda sıklıkla görülen hipotansiyon, hipertansiyon, dehidratasyon, kalp yetmezliği durumları da böbrek işlevlerini olumsuz yönde etkilemektedirler (6,10,12).

Böbrek işlevlerinde görülen bu genel gerileme, değişimden böbrekler yolu ile atılan aminoglikozid antibiyotikler ve penisilin bedenden eliminasyonunun gecikmesine neden olur (8). Bu, özellikle doza bağlı oto- ve nefrotoksisite gösteren aminoglikozid antibiyotiklerin yaşlılarda kullanımında önemle dikkate alınmalıdır (Tablo 2). Diğer yandan erişkinlik döneminde sık analjezik droglar kullananlarda böbrek işlevleri daha hızlı gerilemektedir (10). Böbrek işlevlerinin durumunu saptamak için yalnızca plazma kreatinin düzeyinin ölçülmesi yanılgıya neden olmaktadır. Çünkü plazma kreatinin düzeyinin yükselmesi yaşlılarda kreatinin yapımındaki azalma ile maskelenebilmektedir (11).

Diğer yandan yaşlılarda yetersiz protein alımını zayıf bazik drogların idrardan geri emilimini artırabilir.

#### Farmakodinamik Faz

Yaşlılarda droglara karşı yanıtın değişmesi hedef doku/organ ya da hücrelerde duyarlılık değişiklikleri ve homeostazi sürdürmekteki güçlük ile açıklanmaktadır (4,7). Yaşla birlikte alfa adreno-reseptörlerde önemli bir değişiklik olmazken beta adreno-reseptörlerin duyarlılığının azaldığı, sonuçta beta reseptör agonist ve antagonistlerine yanıtın daha düşük olduğu bildirilmektedir (7,12). Beta reseptörlerde duyarlılık azalışının reseptör sayısındaki değişikliklerden çok, hücre içi adenilat siklaz aktivitesinin düşmesinden kaynaklandığı öne sürülmektedir (4).

Bazal gangliyonlarda kolinerjik reseptörlerin sayısının azaldığı, diğer yerlerde değişmediği belirtilmektedir (12). Kolinerjikle karşı yanıt yaşlanma ile artarken, atropin vb. antikolinerjiklerin terapötik etkinliği azalmaktadır (12).

Diğer yandan yaşlılarda ciddi bir fizyolojik değişiklik de beden homeostazi sürdürme yeteneğinin azalmasıdır. Claude Bernard yaşam için "milieu interieur"un değişmezliğini koşul olarak öne sürerken, George Sacher (2) de "milieu interieur"un değişkenliğinin yaşamın sınırlı olmasını belirlediğini ifade etmektedir. Yaşlı bireylerde kan glikoz düzeyinin, kan pH'sının, kan basıncının ve oksijen tüketiminin homeostazının sürmesi düzenli biçimde olmamaktadır. Sonuçta, drogların postüral dengesizlik, postüral hipotansiyon, hipotermi, idrar retansiyonu, idrar tutamama, mental konfüzyon

**Tablo 3. Yaşlılarda Drog Toksisitesini Artıran Risk Faktörleri**

Yaşlanma	
Hastalıklar:	Ağrı, böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, demans, dehidratasyon, selim prostat hipertrofisi, ortostatik hipotansiyon, glokom
Psikososyal etkenler:	Bağımlı kişilik, kompleks reçete düzeni

gibi istenmeyen bazı etkileri belirgin biçimde ortaya çıkarmaktadır (Tablo 3).

Diğer yandan yaşlılar, antikolinerjikler, barbitüratlar, metildopa, benzodiazepin, varfarin, heparin ve mörfin gibi drogların toksik etkilerine de daha duyarlıdır. Yaşla birlikte gerileyen immunolojik işlevler de hastalıklar ile başa çıkmayı zorlaştırmaktadır (12).

#### Yaşlılarda Drogların Etkisini Değiştiren Diğer Etkenler

Yaşla birlikte değişen fizyolojik koşulların yanı sıra, tedaviyi düzenleyen hekimin bilgi ve ilgisi ve hastanın uyumu tedavinin başarısını etkilemektedir. Yaşlı bazen aşırı, bazen de yetersiz tedavi ile karşı karşıya kalmaktadır (4) (Tablo 4).

Yapılan araştırmalara göre yaşlı hastalara pratik olarak düzenli kullanamayacakları kadar çok ilaç yazılmaktadır. Pek çok ilaç arasında kaybolan yaşlı birey, çok kez kendisi için birinci derecede önem taşıyan ilacı, örneğin antibiyotiği almayı unutabilmekte, ama vitamini kullanmaktadır. Diğer yandan bu uygulama ilaçların istenmeyen etkilerinin görülme sıklığını da artırmaktadır. Gerçekten gençlerde ortalama % 3 olan drogların istenmeyen etki sıklığı yaşlılarda % 21'e ulaşmaktadır (3).

Yaşlılar çoğunlukla birden çok hastalık ile karşı karşıya kaldıklarından drog etkileşimlerine çok açıktırlar. Bu nedenle yaşlılar için reçete düzenlerken, hekim önerdiği drogları, birbirleri ile etkileşimleri açısından iyice değerlendirmelidir. Madalyonun diğer yüzü, yaşlı hastanın yakınmalarını (örneğin idrar tutamama) fazla ciddiye almadan "tüm hastalıklar için bir ilaç" düşüncesi içinde gereken tedavinin uygulanamamasıdır (13).

**Tedavinin gereğinden uzun sürmesi:** Tedaviye başlamak kadar, tedaviyi gerekli noktada durdurmak da önemlidir. Hipnotikler, diüretikler, psikotrop droglar indikasyon biter bitmez kesilmelidir (4).

**Dozajın ve doz aralıklarının iyi düzenlenmesi:** Yaşlının değişen farmakokinetik özelliklerine göre doz ve doz aralıkları

**Tablo 4. Yaşlılarda Drog Kullanımında Sorular**

Drog gerekli mi?
Doğru drog seçildi mi?
Dozaj uygun mu?
Drogun istenmeyen etkileri nelerdir?
Drogun farmasötik biçimi uygun mu?
Reçete uygulanabilecek mi?

ları düzenlenmeli, hasta yaşlarda drogların birikmesi, toksik etkilerin ortaya çıkması önlenmelidir (4,7).

Yaşlılarda dozun bireyselleştirilmesi diğer yaş gruplarından çok daha önemli olmakla birlikte bazı genel yaklaşımlar yapılabilir. Yaşlılar için tedaviye erişkin dozunun yarısı ile başlanabilir. Yükleme dozu da organ ve dokuların yanıt verirliliğinin değişikliği gözönüne alınarak düşük tutulmalıdır.

**Drog seçimi:** Genel farmakolojik kavramlar çerçevesi içinde, yaşlılarda seçilen drogun yarar/zarar ve yarar/maliyet oranları yüksek olmalıdır. Yeni drogların kullanımından ola-

bildiğince kaçınılmalıdır. Çünkü yeni droglar ancak erişkinlerde denenerek tedaviye verilmektedir. Oysa risk grubu içinde olan yaşlılarda droglara karşı beklenmedik reaksiyonların çıkma olasılığı çok yüksektir (4,7).

**Hastanın Uyumu:** Yaşlılarda uyumun yetersiz olması tedaviyi zorlaştıran diğer bir sorundur. Hekim hastaya verdiği ilaçların kullanım biçimlerini olabildiğince ayrıntılı olarak anlatmalı ve ayrıca kutuların üstüne yazılmasını sağlamalıdır. En etkin yöntemin, hastanın hekimi görmeye geldiğinde kullandığı ilaçları birlikte getirmesi olduğu bildirilmektedir (4).

### Kaynaklar

1. Meyers BRK, Wilkinson P. Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in the elderly: implications for selection and dosage. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 385.
2. Hayflick L. Theories of biological aging. *Exp Gerontol* 1985; 20: 145.
3. Friedel RO. Pharmacokinetics in the geropsychiatric patient. In: Lipton MA, DiMascia A, Killam KF, eds. *Psychopharmacology: A Generation of Progress*. New York: Raven Press, 1978.
4. Swift CG. Prescribing in old age. *Br Med J* 1988; 296: 913.
5. Teragaskics BF, Stevenson IH. Pharmacokinetics in old age. *Br Med Bull* 1990; 46: 9.
6. Ritschel WA. Pharmacokinetic changes in the elderly. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1987; 9: 161.
7. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. *N Engl J Med* 1989; 321: 303.
8. Judge G, Caird FI. *Drug treatment of the elderly patient*. Pitman Medical, Ment 1978.
9. Wallace SM, Verbeeck RK. Plasma protein binding of drugs in the elderly. *Clin Pharmacokinet* 1987; 12: 41.
10. Brocklenwst JC. *Textbook of geriatric medicine and gerontology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1978.
11. Reidenberg MM. Drug therapy in the elderly: The problem from the point of view of a clinical pharmacologist. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 677.
12. Lany PP. Age-associated pharmacodynamic changes. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1987; 9: 153.
13. Avorn J. Pharmacology and geriatric practice: A case study in technology nontransfer. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 674.