

WYBRANE INTERAKCJE LEKÓW Z ŻYWNOSCIĄ U OSÓB STARSZYCH

Selected drug-food interactions among elderly people

lic. ADRIAN KWAŚNY, mgr BARTOSZ KULCZYŃSKI

Katedra Technologii Żywności Człowieka
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

Streszczenie

Interakcje leków to istotny klinicznie problem występujący u osób starszych. Ze względu na prowadzone politerapie lekowe, interakcje mogą odbywać się na poziomie lek-lek, ale też lek-żywność. Najczęstszych interakcji należy doszukiwać się wśród chorób, na które pacjenci w wieku podeszłym zapadają najczęściej, tj.: nowotwory, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), niewydolność serca, choroba wieńcowa serca, otępienie, cukrzyca, nadciśnienie, osteoporoza, zaburzenia depresyjne i udary mózgu. Interakcje leków z żywnością mogą odbywać się na poziomie farmakokinetycznym oraz farmakodynamicznym, ale także synergistycznym i antagonistycznym. Bardzo często interakcje leków z żywnością dotyczą pacjentów stosujących diety bogatoresztkowe i bogatotłuszczowe. Zdarzają się również interakcje na poziomie metabolizmu leku. Zablockowanie cytochromu P450, odpowiedzialnego za metabolizm wielu ksenobiotyków, powoduje wzrost ich stężenia w krwiobiegu i doprowadza do licznych działań niepożądanych. Interakcje mogą powodować zarówno spadek stężenia leku i brak osiągnięcia efektu terapeutycznego, jak i zbyt duże stężenie leku, co uwidocznia działania niepożądane.

Słowa kluczowe: interakcje leków, interakcje lek-żywność, żywność, farmakokinetyka

Abstract

Drug interaction is an important clinical problem occurring among old people. On account of chosen combination therapy, this phenomenon can be connected to either drug-drug interactions or drug-food interactions. The most frequently observed interactions are seen among diseases which old people usually suffer from: tumours, chronic obstructive pulmonary disorder (COPD), heart failure, coronary heart disease, dementia, diabetes, hypertension, osteoporosis, depressive disorders and strokes. Drug-food interactions may occur not only on pharmacokinetic or pharmacodynamic level but also on synergistic or antagonistic one. Frequently seen are drug-food interactions associated with high-fiber or high-fat diets. Furthermore, drug metabolism interactions are also encountered. The inhibition of cytochrome P450, which is responsible for metabolism of xenobiotics, causes an increase of their concentration in blood and leads to numerous side effects. These interactions may result in a drop in drug levels and a lack of therapeutic effect as well as in increased drug levels and an intensification of side effects.

Key words: drug interactions, drug-food interactions, food, pharmacokinetics

Wprowadzenie

Na przełomie ostatnich lat zauważa się wzrost odsetka ludności powyżej 60. roku życia. Populacja w tym wieku w 2009 roku wyniosła aż 18,8%. Prognozy szacują, że w 2030 roku liczba ta wzrośnie aż do 27,98% [1].

Starzenie się, jako proces fizjologiczny, sprzyja występowaniu zjawiska wielochorobowości. Dobór leków

w gerii to niewątpliwe wyzwanie dla wszystkich lekarzy specjalistów, którzy zajmują się leczeniem osób starszych. Z roku na rok, ilość stosowanych leków u pacjentów w różnych grupach wiekowych wzrasta. W przypadku leczenia osób w wieku podeszłym, ze względu na ilość schorzeń, na które cierpią pacjenci, można mówić już o politerapii lekowej [2]. Z analiz wykonywanych na populacji europejskiej wynika, że

w grupie osób powyżej 65. roku życia, ponad 90% osób przyjmuje chociażby jeden lek, a średnio 50% osób deklaruje zażywanie powyżej 5 leków na dobę [3]. Tamblyn i wsp. wykazali, że ryzyko niewłaściwej kombinacji leków jest związane z ilością specjalistów, u których leczą się pacjenci geriatryczni [4]. Politerapie lekowe sprzyjają występowaniu interakcji farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych na poziomie lek-lek, ale również lek-żywność. Istotna jest zatem znajomość mechanizmów możliwych interakcji oraz odpowiednia edukacja pacjentów, bądź też ich opiekunów, co do związku między przyjmowanymi lekami a posiłkami.

Farmakoterapia osób w podeszłym wieku

Z uwagi na wiele czynników, zasady farmakoterapii u pacjentów w wieku podeszłym są bardzo restrykcyjne i wymagają dużej ostrożności. Zmiany wynikające z fizjologicznego procesu starzenia, takie jak wzrost pH żołądkowego, osłabienie funkcji trzustki, opóźnienie opróżniania żołądka czy wydłużenie pasażu jelitowego, mogą wpływać na absorpcję wielu preparatów leczniczych. Zmiany, wymienione powyżej, mogą mieć wpływ na farmakokinetykę leku [5].

Zmiany w farmakokinetyce leków u osób starszych

Farmakokinetyka to obszar farmakologii, zajmujący się zmianami stężenia leku w ustroju oraz jego metabolitów [6]. Zmiany farmakokinetyczne u osób starszych mogą zachodzić na etapie wchłaniania leku, jego dystrybucji, przemian oraz wydalania z organizmu.

Zmiany występujące w przewodzie pokarmowym osoby starszej, takie jak alkalizacja soku żołądkowego, obniżenie wydolności trzustki, pogrubiona błona mięśniowa jelita grubego, powodują zmiany w absorpcji czynnej preparatów leczniczych. Wydłużony pasaż jelitowy może powodować dłuższy kontakt leku ze śluzówką jelita, stąd też mogą wystąpić cechy zwiększonego wchłaniania substancji czynnej z przyjmowanego preparatu. U osób starszych, w procesie starzenia następuje również zanik kosmków jelitowych, dlatego też można spodziewać się gorszego wchłaniania preparatów leczniczych [7].

Istotne różnice między pacjentami w wieku podeszłym a osobami młodszymi można zauważyć na etapie dystrybucji leku. U osób starszych wzrasta ilość tkanki tłuszczowej w organizmie, co ma swoje konsekwencje w dystrybucji leków lipofilnych. Zwiększeniu ulega ryzyko kumulacji preparatów leczniczych w tkance tłuszczowej. Przykładami takich leków mogą być *amiodaron*, *werapamil* czy *oksazepam*. Spadek zawartości wody w organizmie osób starszych, wynikający z fizjologicznego procesu starzenia się,

skutkuje szybszym osiągnięciem stężenia maksymalnego leku we krwi i przyspieszeniem efektu leczniczego. Przykładami leków, które mogą zwiększać swoje stężenie, są leki hydrofilne, takie jak *propranolol*, *digoksyna* czy *teofilina* [6, 7].

Równie istotnym elementem wpływającym na farmakokinetykę jest wydalanie leków z organizmu. Spadek zdolności przesączania kłębuszkowego, który w procesie starzenia występuje u osób starszych, może przyczyniać się do zaburzeń w wydalaniu ksenobiotyków z organizmu. Leczenie *inhibitorami konwertazy angiotensyny*, czy też *ranitydyną*, *furosemidem* czy *digoksyną*, może skutkować wyższym stężeniem leku we krwi, niżeli zakładano w planowanej terapii, ze względu na złe wydalanie preparatu leczniczego z organizmu [8].

Ważnym problemem jest również pogorszenie funkcji wątroby. U osób starszych krążenie w wątrobie jest upośledzone, a także zmniejsza się masa tego organu. Na skutek tych zmian dochodzi do obniżenia zdolności metabolizmu leku, co związane jest ze spadkiem aktywności enzymów (konkretnie izoenzymów cytochromu P450). Do leków, które mogą ulegać takim zmianom, zaliczamy m.in. *fuwoksaminę*, *omeprazol* czy *werapamil* [7].

Rodzaj interakcji leków z żywnością

Interakcje leków z żywnością mogą odbywać się na różnych poziomach. Żywność może mieć wpływ na każdy z etapów farmakokinetyki leku (tj. wchłanianie, dystrybucja, metabolizm i wydalanie) [9], a także farmakodynamikę. Problem interakcji leków z żywnością u osób starszych może być nasilony ze względu na fizjologiczne osłabienie mechanizmów farmakologicznych, co bezpośrednio wynika z fizjologicznego procesu starzenia się [10]. Wyróżniamy również synergistyczne i antagonistyczne oddziaływania leków z żywnością. Działania synergistyczne polegają na nasileniu działania leku poprzez składnik zawarty w pożywieniu. Mogą one doprowadzić do zbyt wysokiego stężenia leku w organizmie oraz do wystąpienia nasilonych działań niepożądanych. Działanie antagonistyczne pojawia się wówczas, gdy składnik żywności oraz lek posiadają przeciwstawne efekty. W tym przypadku mamy do czynienia z brakiem osiągnięcia efektu terapeutycznego, ze względu na nieosiągnięcie przez substancję leczniczą wymaganej dawki terapeutycznej [10].

Interakcje leków z żywnością, stosowanych w jednostkach chorobowych powszechnie występujących u osób w wieku podeszłym

Według Physician's Guide to Nutrition in Chronic Disease Management for Older Adults, najczęstszymi schorzeniami występującymi u osób starszych

są: nowotwory, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), niewydolność serca, choroba wieńcowa serca, otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze krwi i osteoporoza [11]. Pacjenci często chorują również na zaburzenia depresyjne oraz doznają udarów mózgu. Poniżej omówiono wybrane interakcje leków z żywnością, uwzględniając najczęściej występujące w geriatricznej schorzenia.

Niewydolność serca oraz nadciśnienie tętnicze

Niewydolność serca charakteryzuje się zgrupowaniem objawów wynikających z uszkodzenia mięśnia sercowego, które zaburzają jego naturalne funkcjonowanie [7]. W takim przypadku minutowa pojemność serca oraz niedostateczne ciśnienie krwi uniemożliwiają normalne funkcjonowanie organizmu.

Nadciśnienie tętnicze to jednostka chorobowa, w której obserwujemy okresowy lub przewlekły wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Według badania Polakowskiej i wsp., częstość nadciśnienia wzrasta wraz z wiekiem. Wśród badanych osób w grupie wiekowej mężczyzn od 65 do 74 lat, częstość nadciśnienia tętniczego wynosiła aż 64%. Rozwój tej choroby, we wspomnianej grupie wiekowej, dotyczył aż 71% kobiet [12].

Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, w schorzeniach wyżej omówionych, zalecane jest stosowanie leków, takich jak: *inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE)* i *beta-adrenolityki*, *antagoniści receptora mineralokortykoidowego/aldosteronowego*, *antagoniści receptora angiotensynowego*, *iwabradyna*, *digoksyna* i inne *glikozydy naparstnicy*, *skojarzenie hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu*. Zaleca się również suplementację kwasami tłuszczowymi z grupy omega-3 [13].

Niektóre z wymienionych leków mogą wchodzić w interakcje na poziomie lek-żywność, co zostało przedstawione poniżej.

Inhibitory konwertazy angiotensyny, w ujęciu niewydolności serca, służą poprawie tolerancji wysiłku fizycznego, skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze krwi oraz zapobiegają ponownym incydentom sercowym, takim jak zawały serca i niestabilna dławica piersiowa. Ich działanie polega na hamowaniu konwertazy angiotensyny, co prowadzi do spadku poziomu angiotensyny II we krwi, odpowiedzialnej za wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Leki tej grupy powodują zatem zwiększenie stężenia angiotensyny I, mającej wpływ na stężenie tlenu azotu, który reguluje napięcie naczyń krwionośnych [9]. Ksenobiotyki te, ze względu na dużą lipofilność, wchodzą w interakcje farmakokinetyczne z posiłkami bogatymi w tłuszcze, co może spowodować zmniejszenie stężenia leku we krwi, poprzez zmniejszenie jego wchłaniania na skutek tworzenia

się kompleksów leku z kwasami tłuszczowymi. Powoduje to znaczny spadek lub całkowite wykluczenie efektów terapeutycznych. Drugim rodzajem interakcji, którym mogą ulegać *inhibitory ACE*, są ich synergistyczne oddziaływania z sódem. U osób starszych dieta niskosodowa może skutkować zaburzoną funkcją nerek, związaną z ich słabym ukrwieniem. Podobne działania niepożądane może powodować stosowanie inhibitorów enzymu konwertazy. Sumowanie się tych działań może istotnie zwiększyć ryzyko upośledzenia funkcji nerek, prowadząc do niewydolności tego narządu [10].

Leki *beta-adrenolityczne* to leki, które wykazują antagonizm wobec receptorów β_1 i β_2 adrenergicznych. Efektem ich działania są m.in.: zwolnienie rytmu serca, rozkurcz naczyń krwionośnych oraz obniżenie ciśnienia krwi. Z powodzeniem stosowane są u dużej grupy osób, u których wystąpiły incydenty sercowo-naczyniowe, w tym u osób starszych. W przypadku wybranych spośród tej grupy leków (*propranolol*, *metoprolol*, *karwedilol*, *betaksolol*) [14], mogą występować interakcje z tłuszczami pochodzącymi z pożywienia. Substancje czynne, zawarte w wymienionych beta-adrenolitykach, wykazują właściwości lipofilne. W interakcji z pożywieniem wysokotłuszczowym może dochodzić do wzrostu stężenia leku we krwi i wystąpienia działań niepożądanych, takich jak bradykardia oraz zaburzenia przewodnictwa serca. Na skutek wzrostu wchłaniania, beta-blokery mogą osiągnąć nawet kilkukrotnie wyższe stężenia, gdy podawane są z posiłkami charakteryzującymi się wysoką zawartością tłuszczów [10].

Iwabradyna to substancja, która poprzez spowolnienie spoczynkowej depolaryzacji mięśnia sercowego na skutek zablokowania kanałów wężła zatokowo-przedsionkowego, stosowana jest w celu zmniejszenia częstości skurczów serca [15]. U osób starszych obserwuje się stosowanie terapii ziołowej, prowadzonej we własnym zakresie. W leczeniu *iwabradyną* może dojść do interakcji z ziołami dziurawca. Oba te składniki metabolizowane są przy użyciu cytochromu P450. Interakcja pomiędzy lekiem, a związkami zawartymi w surowcu roślinnym, może doprowadzić do indukcji układu enzymatycznego CYP3A4 i spadku stężenia leku we krwi, obniżając jego działanie terapeutyczne [10].

Digoksyna to glikozyd uzyskiwany z *naparstnicy wiełnistej*. Stosowany jest głównie w leczeniu niewydolności serca. Jego działanie, polega na zwiększeniu siły i szybkości skracania włókien mięśniowych i powoduje wzrost siły mięśnia sercowego. [16] Glikozyd ten może wchodzić w interakcje z solami magnezu zawartymi w pożywieniu. Stosowanie

digoksyny powoduje utratę magnezu z krwi. Niedobór tego jonu może nasilać toksyczne oddziaływanie *digoksyny* na ustrój człowieka [10].

Dieta wysokobłonnikowa na skutek adsorpcji *digoksyny* może powodować zaburzenia jej wchłaniania. Niskie stężenie substancji leczniczej skutkuje brakiem osiągnięcia efektu terapeutycznego [17].

Często stosowanym lekiem w leczeniu niewydolności serca oraz niewydolności nerek są *diuretyki pętlowe*. Są to leki silnie moczopędne, które działają poprzez hamowanie zwrotnej resorpcji jonu chlorkowego w pętli Henlego. Jednym ze skutków ubocznych stosowania *furosemidu*, należącego do grupy *diuretyków pętlowych*, jest hipokaliemia. Nasilenie występowania takiego stanu może zostać spotęgowane w wyniku spożywania lukrecji, która dodawana jest w produkcji m.in. wyrobów cukierniczych, herbat owocowych, słodzonych napojów, kompotów, marynat [9].

Z kolei jednoczesne stosowanie *furosemidu* i spożywanie żywności wysokotłuszczowej może powodować upośledzone jego wchłanianie. Mechanizm tego działania prawdopodobnie oparty jest na wypieraniu *diuretyków pętlowych* z albumin przy pomocy kwasów tłuszczowych. Dochodzi wówczas do spadku stężenia substancji czynnej i braku działania leczniczego [10].

Zaburzenia depresyjne

U osób starszych obserwuje się wysoką częstość występowania zaburzeń depresyjnych, które definiowane są jako zespoły objawów depresyjnych, występujących w przebiegu chorób afektywnych [18]. Wystąpieniu zaburzeń depresyjnych sprzyjać może również obniżenie funkcji poznawczych. W leczeniu objawów wspomnianych zaburzeń stosowana jest *imipramina*. Jest to trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny, hamujący zwrotny wychwyt serotoniny i noradrenaliny. Z reguły trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne są dobrze wchłaniane z przewodu pokarmowego, a ich metabolizm odbywa się w wątrobie. U osób starszych, stosujących dietę wysokobłonnikową, może dochodzić do zmniejszenia wchłaniania leku na skutek wiązania z włóknem pokarmowym. Należy zatem stosować odpowiednie przerwy między podażą leku a posiłkami bogatoresztkowymi [19].

Odwrotny efekt może nastąpić w wyniku przyjęcia leków z tej grupy z posiłkami bogatotłuszczowymi. Zwiększone wchłanianie leku na skutek rozpuszczenia w emulgowanych przez kwasy żółciowe tłuszczach, może powodować szereg działań niepożądanych. Nie zaleca się zatem przyjmowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych z żywnością bogatą w lipidy, taką jak np. jajka smażone, bekon, czy masło [10].

Udary mózgu

Następstwa udarów mózgu są jedną z głównych przyczyn niesprawności osób starszych, a miażdżycza naczyń mózgowych jedną z przyczyn otępienia [20]. Lekiem stosowanym w tych stanach chorobowych jest *warfaryna*, czyli organiczny związek chemiczny, pochodna kumaryny o działaniu przeciwzakrzepowym. Jest ona antagonistą witaminy K, w rezultacie hamuje tworzenie aktywnej jej formy. Zniesienie lub osłabienie działania leku może powodować dieta obfitująca w produkty bogate w witaminę K (np. kapusta, kalafior, soczewica, szpinak). Nastąpić mogą interakcje powodujące nawet zawał serca, zakrzepy czy też udary mózgu. Nie należy ich jednak całkowicie eliminować z diety pacjentów leczonych *warfaryną*, lecz ograniczyć podaż w okresie przyjmowania leku, by uniknąć poważnych skutków mogących mieć wpływ na krzepliwość krwi [21].

Drugim, często stosowanym lekiem przeciwzakrzepowym, jest kwas acetylosalicylowy. Aspiryna, poprzez hamowanie agregacji płytek krwi, wpływa na hamowanie jej krzepnięcia. Związek zdolny jest ulegać synergizmowi z kofeiną. Podany jednocześnie z napojami, które w swoim składzie zawierają ten alkaloid, wykazuje działanie synergistyczne [10].

Choroba wieńcowa serca

Pacjenci w wieku podeszłym wykazują większą zdolność do tworzenia złożeń naczyniowych, ze względu na wzrost stężenia fibrynogenu we krwi oraz niektórych czynników krzepnięcia. W wyniku wzrostu stężenia cytokin prozapalnych, głównie interleukiny 6, dochodzi do nasilenia mechanizmów prozakrzepowych [22, 23]. Pacjenci w wieku podeszłym powszechnie cierpią na takie jednostki chorobowe jak hipercholesterolemia i hiperlipidemia. Jednym ze stosowanych leków jest *lowastatyna*, należąca do grupy statyn. Lek ten metabolizowany jest przy udziale cytochromu P450 i może wchodzić w interakcje z antyoksydantami zawartymi w soku z grejpfruta, takimi jak naringenina, kampferol czy furanokumaryny. Substancje te blokują metabolizm leku przy udziale układu CYP3A4, co skutkuje znacznym wzrostem stężenia leku w krwioobiegu i prowadzi do uwidocznienia szeregu działań niepożądanych, takich jak: biegunka, wzdęcia, miopatia czy bóle brzucha [24, 25].

Cukrzyca typu II

Cukrzyca to choroba metaboliczna, która charakteryzuje się podwyższeniem stężenia glukozy we krwi. Choroba ta stwarza wiele istotnych wyzwań dla lekarzy opiekujących się osobami w wieku podeszłym. Cukrzyca stanowi poważny problem i jest wyzwaniem zarówno dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, jak i specjalis-

tów. Szacuje się, że 25-30% osób powyżej 65. roku życia cierpi na cukrzycę [26].

Ważnym lekiem w leczeniu cukrzycy jest *metformina*, która poprzez zwiększenie odpowiedzi komórek na insulinę wykazuje działanie hipoglikemizujące. Lek ten przyczynia się również do zmniejszenia syntezy glukozy w wątrobie. Badanie przeprowadzone przez Sambol i wsp. wykazało, że maksymalne stężenie *metoforminy* we krwi w dawce 850 mg jest opóźnione o 37 minut, gdy jest ona podawana wraz z posiłkiem, dlatego w tym przypadku zaleca się jej stosowanie w trakcie jedzenia [27].

Innym lekiem, stosowanym w farmakoterapii cukrzycy typu II, jest *akarboza*. Związek ten to inhibitor glukozydaz, hamujący końcowe etapy trawienia sacharydów. Efektem jego działania jest spowolnienie wchłaniania glukozy do krwi, co zmniejsza jej poposiłkowy poziom [9]. *Akarboza* może wchodzić w interakcje z produktami zawierającymi sacharozę. W wyniku nasilenia fermentacji węglowodanów w jelicie grubym może dochodzić do biegunek i ogólnego dyskomfortu ze strony przewodu pokarmowego [28].

Podsumowanie

Interakcje leków z żywnością to istotny kliniczny problem w leczeniu osób starszych. Należy odpowiednio edukować pacjentów oraz ich opiekunów, by ryzyko interakcji na poziomie lek-lek oraz lek-żywność było jak najmniejsze. W trakcie fizjologicznego procesu starzenia zachodzą nieodwracalne zmiany w przewodzie pokarmowym, co może skutkować istotnymi zmianami w farmakokinetyce leków, obejmującymi wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i wydalanie ksenobiotyków. Najczęściej występujących interakcji u osób starszych można doszukiwać się w takich jednostkach chorobowych, jak nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, choroba wieńcowa, udary mózgu, cukrzyca, zaburzenia depresyjne. Interakcje leków z żywnością mogą powodować zarówno interakcje wynikające ze zbyt dużego stężenia substancji leczniczej we krwi, jak i osłabienia jej działania na skutek nieosiągnięcia dawki terapeutycznej. Zarówno jedne, jak i drugie, mogą okazać się groźnymi dla życia działaniami niepożądanymi w terapii osób starszych.

Dane do korespondencji:

mgr Bartosz Kulczyński
Katedra Technologii Żywnienia Człowieka
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu
ul. Wojska Polskiego 31, 61-624 Poznań
tel.: (061) 8487326
fax: (061) 8487430
e-mail: bartosz.kulczynski@up.poznan.pl

Konflikt interesów – brak

Piśmiennictwo

1. GUS. Rocznik Demograficzny, Warszawa 2010.
2. Biercewicz M, Szrajda J, Haor B, Kędziora-Kornatowska K: Polipragmazja istotnym zagadnieniem w opiece nad pacjentem w wieku podeszłym. *Prob Pielęg* 2012; 20(1):102-105.
3. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA: Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States. *JAMA* 2002; 287:337-344.
4. Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M, Laprise R: Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. *CMAJ* 1996; 154:1177-1184.
5. Jabłecka A., Korzeniowska K., Smolarek I: Farmakokinetyka leków w wieku podeszłym. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118:43-6.
6. Hermann TW: Farmakokinetyka: teoria i praktyka. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
7. Borzym A: Zasady farmakoterapii w wieku podeszłym. *Post N Med* 2011; 1(24):671-675.
8. Wong YWJ, Ewing BJ, Thyrum PT: Multiple pharmacokinetics of 'Seroquel' (quetiapine) in elderly psychotic patients. *Schizophr Res* 1997; 24:199-200.
9. Janiec W: Kompendium farmakologii, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
10. Jarosz M, Dzieniszewski J: Interakcje leków z żywnością i alkoholem. Wydawnictwo Medyczne Borgis Warszawa, 2004.

11. Schiano TD: A Physician's Guide to Nutrition in Chronic Disease Management for Older Adults. *Nutr Clin Pract* 2003; 18(1):101-101.
12. Polakowska M, Piotrowski W, Włodarczyk P: Program epidemiologiczny oceniający częstość nadciśnienia tętniczego w Polsce w populacji osób dorosłych - badanie PENT. Część I. Charakterystyka częstości i stopień kontroli nadciśnienia tętniczego. *Nadciśn Tętn* 2002; 6(3):157-166.
13. Grupy Robocze: Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *ESC* 2016.
14. Fedyk-Łukasik M: Leki beta-adrenolityczne w niewydolności serca u osób starszych. *Gerontol Pol* 2005; 13(1): 37-47.
15. Przybysz B, Serafin A, Filipiak KJ: Iwabradyna — alternatywa czy „wartość dodana” w stosunku do leków b-adrenolitycznych? *Forum Med Rodz* 2008; 2(1):65-75.
16. Indeks leków Medycyny Praktycznej 2006. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2006, s. 176-177.
17. Steward DE: High-fiber diet and serum tricyclic antidepressant levels. *J Clin Psychopharm* 1992; 12(6):438.
18. Bilikiewicz A: Depresja u ludzi w wieku podeszłym. *Lęk i Depresja* 1996; 1: 332-340 19.
19. Jefferson JW: Drug and diet interactions: avoiding therapeutic paralysis. *J Clin Psychiatry* 1998; 53(16):40-42.
20. Fidecki W, Wysokiński M, Wrońska I, Ślusarz R: Nieprawność osób starszych wyzwaniem dla opieki pielęgniarskiej. *Prob Pielęg* 2011; 19(1):1-4.
21. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R: Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005; 165(10):1095-106.
22. Lakatta EG: Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003; 107:490-497.
23. Willerson JT: Systemic and local inflammation in patients with unstable atherosclerotic plaque. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44:469-478.
24. Jarosz M, Dzieniszewski J: Uważaj, co jesz, gdy zażywasz leki. Interakcje między żywnością, suplementami diety a lekami. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
25. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, David Spence J: Grapefruit juice – drug interaction. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46(2):101-110.
26. Koalicja na rzecz walki z cukrzycą: Raport – społeczny obraz cukrzycy, 2010.
27. Sambol NC, Brookes LG, Chiang J, Goodman AM, Lin ET, Liu CY, Benet LZ: Food intake and dosage level, but not tablet vs solution dosage form, affect the absorption of metformin HCl in man. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42(4): 510-512.
28. Kostka-Trąbka E, Woron J: Interakcje leków w praktyce klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011.