

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Nikola Bišćan i Bruna Burić

PROCJENA PRIKLADNOSTI TERAPIJE ANALGETICIMA KOD PACIJENATA
SMJEŠTENIH U DOMOVIMA ZA STARIJE OSOBE

U Zagrebu, 2023.

Ovaj rad izrađen je u Centru za primijenjenu farmaciju na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Maje Ortner Hadžiabdić i predan je na Natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2022./2023.

Popis kratica korištenih u radu

WHO - *World Health Organization*

IASP - *International Association for the Study of Pain*

NSAIL - nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *Non-steroid antiinflammatory drugs, NSAID*)

COX - ciklooksigenaza (eng. *cyclooxygenase*)

ATK – anatomsko-terapijsko-kemijski

CYP – citokrom P450

AGS - Američko gerijatrijsko društvo (engl. *American Geriatrics Society*)

PRISCUS - *Priorisierung und Validierung von Informationsquellen zu Arzneimitteln mit Schwerpunkt auf älteren Menschen.*

STOPP i START - *Screening Tool in Older Persons for Potentially Inappropriate Prescriptions and the Screening Tool to Alert Doctors to the Right Treatment*

RACGP - *Royal Australian College of General Practitioners*

IPP - inhibitor protonske pumpe

interRAI - *International Resident Assessment Instrument*

LTCF - *Long-Term Care Facilities*

SmPC - *Summary of product characteristics*

CNS - centralni nervni sustav (engl. *central nervous system*)

HALMED - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

UN - Ujedinjeni narodi (engl. *United Nations*)

SADRŽAJ RADA

| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1. 1. Farmakoterapija pacijenata starije životne dobi | 1 |
| 1.1.1. Posebnosti farmakoterapije pacijenata starije životne dobi | 1 |
| 1.1.2. Fiziološki procesi povezani sa starenjem i njihov utjecaj na farmakoterapiju | 2 |
| 1.1.3. Doziranje lijekova u pacijenata starije životne dobi | 4 |
| 1.2 Bol i terapija boli gerijatrijskih pacijenata | 5 |
| 1.2.1. Akutna bol | 5 |
| 1.2.2. Kronična bol | 6 |
| 1.3. Dostupne farmakoterapije boli | 7 |
| 1.3.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi | 7 |
| 1.3.2. Opioidni analgetici | 8 |
| 1.4. Alati i smjernice za procjenu prikladnosti terapije kod pacijenata starije životne dobi | 10 |
| 1.5. Depreskripcija kao odgovor na neprikladnu terapiju osoba starije životne dobi | 13 |
| 2. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI ISTRAŽIVANJA | 15 |
| 3. ISPITANICI I METODE | 16 |
| 3.1. Ispitanici | 16 |
| 3.2. Kriteriji za procjenu prikladnosti analgetske terapije | 20 |
| 3.3. Statističke metode | 24 |
| 4. REZULTATI | 26 |
| 4.1. Opći i sociodemografski podatci ispitanika | 26 |
| 4.2. Farmakoterapija | 30 |
| 4.3. Bol | 31 |
| 4.4. Prikladnost terapije analgeticima | 33 |
| 4.5. Povezanost prikladnosti primjene analgetika s varijablama od značaja | 41 |
| 5. RASPRAVA | 43 |
| 6. ZAKLJUČCI | 50 |
| 7. ZAHVALA | 51 |
| 8. LITERATURA | 52 |
| 9. SAŽETAK | 58 |

| | |
|--------------------------|-----------|
| 10. SUMMARY | 60 |
| 11. PRILOZI..... | 62 |

1. UVOD

1. 1. Farmakoterapija pacijenata starije životne dobi

1.1.1. Posebnosti farmakoterapije pacijenata starije životne dobi

Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*, WHO) upozorava na rastući trend u broju osoba čija životna dob premašuje 60 godina, posebice u razvijenim zemljama. U 2019. godini ovaj broj na globalnoj razini iznosio je 1 bilijun, a WHO smatra da će se do 2050. godine udvostručiti (Svjetska zdravstvena organizacija 2022). Nedvojbeno se može zaključiti da će trend starenja globalne populacije dovesti i do povećane potražnje i utilizacije primarne zdravstvene skrbi. Uz ovaj zaključak, važno je sagledati posebnosti i izazove u farmakoterapiji ove dobne skupine.

Zbog multimorbiditeta, s kojima se gerijatrijska populacija često suočava, česta je i potreba za upotrebom većeg broja lijekova, što predstavlja dodatno opterećenje zdravstvenom sustavu, a može predstavljati i problem u procesu optimizacije terapije, posebice ukoliko se govori o politerapiji. Politerapija se definira kao farmakoterapija koja uključuje pet ili više lijekova, a smatra se da je prisutna u 20 – 40 % pacijenata starije populacije (Shetty i Woodhouse 2012; Le Couteur DG 2004). Da uporaba većeg broja lijekova predstavlja velik terapijski izazov, podupire činjenica da rizik od neželjenih događaja prouzrokovanih lijekovima raste od 15 % kod monoterapije do čak 35 % kod primjene četiri ili više lijekova (Le Couteur DG 2004). Stoga, može se očekivati da će velik broj pacijenata, koji borave u domovima za starije, s vremenom razviti neželjene reakcije na lijekove, bile one prepoznate ili ne (Katzung 2020).

Važan farmakoterapijski problem gerijatrijske populacije je i propisivanje potencijalno neprikladnih lijekova, odnosno lijekova čija bi se upotreba trebala izbjegavati zbog vjerojatnosti pojave neželjenih učinaka ili manjka dokaza o njihovoj učinkovitosti, ukoliko postoje sigurnije ili jednako sigurne terapijske alternative (Fick D.M. 2012). U dostupnoj literaturi navedeno je da učestalost potencijalno neprikladnih lijekova kod pacijenata, koji borave u domovima za starije osobe, iznosi između 34,90 i 90,00 %, ovisno o korištenim kriterijima i geografskoj lokaciji (Morin i ostali 2016; Díez R 2022; Storms i ostali 2017; Riester i ostali 2022).

1.1.2. Fiziološki procesi povezani sa starenjem i njihov utjecaj na farmakoterapiju

Starenje ljudskog organizma prate brojne, uglavnom ireverzibilne, fiziološke promjene. Ove fiziološke promjene nedvojbeno predstavljaju terapijski izazov, jer mogu utjecati na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijeka.

Farmakokinetika opisuje utjecaj organizma na lijek, te obuhvaća procese apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije lijeka. Apsorpcija, odnosno prodiranje lijeka kroz biološke membrane, uglavnom je neometana procesima starenja. Međutim, određene životne navike povezane sa starenjem, poput promjene prehrambenih navika, mogu utjecati na brzinu i opseg apsorpcije nekih lijekova (Holford 2020). Na distribuciju, odnosno raspodjelu lijekova po organizmu, kod osoba starije životne dobi utječe niz fizioloških promjena koje uključuju smanjenje ukupne količine vode u organizmu, smanjenje ukupne tjelesne mase praćeno povećanjem količine masnog tkiva u odnosu na tjelesnu masu, smanjen minutni volumen srca, smanjen dotok krvi do jetre i bubrega, smanjenje koncentracije serumskog albumina... Općenito, može se reći da kod starijih osoba hidrofilniji lijekovi imaju smanjen volumen distribucije, dok lipofilniji lijekovi imaju povećan volumen distribucije (Duraković i Vitezić 2013). Proces metabolizma, odnosno biotransformacije, odvija se uglavnom u jetri, a zatim i u bubrezima, krvnoj plazmi, mukozni gastrointestinalnog trakta te u plućima. Metabolizam lijekova u jetri može se podijeliti na dvije faze. Prva faza, odnosno metabolizam prvog prolaza, uključuje procese poput hidroksilacije, N-dealkilacije, N-demetilacije, sulfoksidacije, nitroredukcije i hidrolize te je usporena procesima starenja. To može utjecati na farmakokinetiku nekih lijekova, primjerice benzodiazepina i propranolola. Na drugu fazu, koja uključuje konjugaciju, uglavnom ne utječu procesi starenja (Duraković i Vitezić 2013). Zanimljivo je i da zatajenje srca može dovesti do smanjenog metabolizma određenih lijekova. Razlog tome je što kod zatajenja srca dolazi do smanjene perfuzije jetre, što može znatno smanjiti sposobnost jetre da metabolizira lijekove (Holford 2020). Eliminacija, odnosno izlučivanje lijeka iz organizma, odvija se pretežito putem bubrega procesom glomerularne filtracije, tubularne ekskrecije ili na oba načina. Smatra se da se, iako postoje interindividualne razlike u bubrežnoj aktivnosti kod starijih, može reći da ona generalno opada (Shetty i Woodhouse 2012). Zbog ovog razloga, potrebno je prilagoditi doze različitih lijekova kod pacijenata starije životne dobi. Prilagodba doze s obzirom na bubrežnu funkciju kod starijih može se učiniti primjenom *Cockcroft-Gaultove* formule, koja je primjenjiva na bolesnike od 40 do 80 godina. Navedena formula glasi:

$$eCrCl \text{ (mL/min)} = F \times (140 - \text{dob}) \times TT \text{ (kg)} / \text{serumski kreatinin (}\mu\text{mol/L)}$$

Pri čemu je: eCrCl= klirens kreatinina kod starijih, F= faktor korekcije (1,23 za muškarce, 1,04 za žene) i TT= tjelesna težina. No, valjalo bi naglasiti da ova formula daje samo procjenu populacijske srednje vrijednosti klirensa kreatinina te da njezin rezultat ne mora odgovarati pojedinačnom bolesniku (Marriott, Cockwell, i Stringer 2012)

Farmakodinamika, odnosno utjecaj organizma na lijek, također je pod utjecajem molekularnih i staničnih procesa povezanih sa starenjem. Gruba podjela farmakodinamičkih promjena uključuje promjene vezane uz homeostazu organizma te promjene koje su sekundarni uzrok alteracija ciljnih mjesta djelovanja lijeka (Shetty i Woodhouse 2012). Promjene vezane uz homeostazu mogu biti povezane s povećanim rizikom od padova, oslabljenim kognitivnim sposobnostima, smanjenom funkcijom visceralnih mišića (odnosno povećanim rizikom od razvoja konstipacije, urinarne inkontinencije i sl.), oslabljenom termoregulacijom... Stoga, izrazito je važno poznavati ove promjene, prvenstveno pri primjeni lijekova koji djeluju na središnji živčani sustav, te pri primjeni alfa blokatora, beta blokatora, opioda i dr. Zbog modifikacija na ciljnom mjestu djelovanja lijeka, dolazi do promijenjenog, odnosno smanjenog, odgovora na pojedine lijekove (Shetty i Woodhouse 2012), primjerice na lijekove koji utječu na α_2 i β adrenoceptore, jer se njihova osjetljivost smanjuje sa starenjem. Posebno je važno pojačano pratiti bolesnike na terapiji lijekovima uske terapijske širine, kao što su varfarin i digoksin, te po potrebi prilagođavati dozu (Shetty i Woodhouse 2012).

S obzirom da starenje ljudskog organizma prate različite fiziološke promjene, koje mogu utjecati na farmakokinetičke i farmakodinamičke karakteristike mnogih lijekova, stariji pacijenti podložniji su neželjenim učincima terapije koje primaju (Katzung 2020). Štoviše, procjenjuje se da upravo ova dobna skupina ima četiri puta veću vjerojatnost da će biti hospitalizirana zbog nekog neželjenog događaja prouzrokovanog primjenom lijekova, a čak polovica ovih događaja može se spriječiti (McLean i Le Couteur 2004). Stoga, može se zaključiti da, uz omjer rizika i dobiti potrebne terapije, procesi starenja također igraju važnu ulogu u izboru, dozi i učestalosti doziranja lijeka (Katzung 2020).

1.1.3. Doziranje lijekova u pacijenata starije životne dobi

Česta preporuka navedena u literaturi za optimizaciju terapije gerijatrijske populacije je prilagodba doze lijeka. No, važno je napomenuti da prilagodba doze lijeka ne prolazi bez kliničkih komplikacija te može predstavljati nove farmakoterapijske probleme.

Velik broj smjernica za uporabu lijekova kod starijih osoba savjetuje da, prilikom propisivanja, treba koristiti minimalnu dozu potrebnu za ostvarenje terapijskog učinka (Rochon 2023). Iako je smanjenje terapijske doze najčešći način prilagodbe terapije kod ove dobne skupine, postavlja se pitanje u kojoj mjeri ono ima utjecaj na učinkovitost terapije. Zbog manjka kliničkih ispitivanja na osobama starije životne dobi, ovo pitanje i dalje ostaje neodgovoreno (Le Couteur DG 2004).

Osim smanjenja, moguće je i povećanje terapijske doze zbog izostanka ili smanjenja željenog učinka lijeka, primjerice potreba za primjenom veće doze širokospektralnih antimikrobnih lijekova zbog imunosupresije uzrokovane starenjem organizma, iako je poznato da ovaj terapijski postupak može pridonijeti razvitku antimikrobne rezistencije (Le Couteur DG 2004).

Važno je napomenuti da raspored doziranja lijekova također ima ishod na utjecaj liječenja. Kod pacijenata starije životne dobi postoji mogućnost nedovoljne adherencije, posebice ukoliko je riječ o farmakoterapiji koja uključuje veći broj lijekova (Gellad, Grenard, i Marcum 2011). Nedovoljnoj adherenciji, osim broja lijekova, kod starijih doprinose i komorbiditeti, kognitivne sposobnosti, sociodemografski čimbenici te psihosocijalni profil i zdravstvena uvjerenja (Gellad, Grenard, i Marcum 2011). Stoga, pojednostavljenje rasporeda doziranja izrazito je važno, ne samo pacijentima, već i zdravstvenom osoblju koje skrbi za pacijente u bolnicama i domovima za starije (Rochon 2023).

1.2 Bol i terapija boli gerijatrijskih pacijenata

Bol se općenito opisuje kao nelagodno emocionalno ili osjetilno iskustvo koje može biti povezano s pravim ili potencijalnim oštećenjem tkiva (IASP 2020). Najpoznatija je podjela po duljini trajanja boli na akutnu i kroničnu, no, dodatno, postoje i podjele s obzirom na patofiziologiju, etiologiju, intenzitet i anatomsku lokaciju.

Iako je opće poznato da se može javiti kod svih dobnih skupina, primijećeno je da je bol vrlo zastupljen i klinički značajan problem, kojeg se susreće ponajviše kod pacijenata starije životne dobi (Domenichiello i Ramsden 2019). Svakako, osim kliničkog rizika, bol ovoj ranjivoj skupini može predstavljati i rizik od narušavanja kvalitete života te ograničavanja neovisnosti u svakodnevnom funkcioniranju. Bol je kod gerijatrijske populacije nerijetko neadekvatno tretirana zbog niza razloga, od kojih su glavni pogrešno shvaćanje da je bol očekivan simptom starenja te strah pacijenata i/ili pružatelja zdravstvene skrbi od neželjenih učinaka ili interakcija s već postojećom farmakoterapijom (Katzung 2020). Smatra se da je uspješno liječenje boli zahtjevno te da počiva na pažljivoj procjeni izvora i intenziteta boli, uglavnom pomoću neke od dostupnih brojčanih ili verbalnih ocjenskih skala boli (Katzung 2020). Svakako, prilikom procjene boli kod starijih osoba u obzir treba uzeti da se kod te dobne skupine bol može prezentirati i atipičnim simptomima, pogotovo kod pacijenata s oštećenim kognitivnim funkcijama (Cavalieri 2005). Kod pacijenata s demencijom, na prisustvo boli mogu ukazivati razdražljivost, promjene u funkcionalnom statusu, promjene u hodu i socijalna izolacija (Cavalieri 2005).

1.2.1. Akutna bol

Akutna bol smatra se normalnim, fiziološkim odgovorom na štetan podražaj koji može ili ne mora biti izazvan akutnim medicinskim stanjem te je nerijetko popraćen narušavanjem zdravlja i tjelesnog integriteta (Majerić-Kogler 2014). Klinički gledano, s obzirom da se akutna bol uglavnom očituje kao odgovor na traumu ili upalu i ima reparativnu ulogu, postavlja se pitanje je li zdravstveno ispravno u potpunosti eliminirati ju ili ju je prikladnije kontrolirati dovoljno da ne predstavlja prevelik problem za pacijenta (Puljak i Sapunar 2014). Istovremeno treba imati na umu da, ukoliko nije adekvatno liječena, akutna bol može postati važan čimbenik u razvoju snažnog

stresnog odgovora i različitih teških komplikacija, a, osim toga, može trajno utjecati i na ukupnu kvalitetu života bolesnika i zdravstvenu potrošnju (Puljak i Sapunar 2014).

Kada se govori o akutnoj boli gerijatrijske populacije, postoji nekoliko problema koji se s njom povezuju. Prvo, smanjenje kognitivnih funkcija može otežati sposobnost lokalizacije boli. Drugo, problemi depresivno-anksiozne prirode mogu igrati važnu ulogu u prijelazu akutne boli u kroničnu. Treće, starenje i akutna bol mogu negativno utjecati na normalnu fiziologiju sna (Schuler i ostali 2004).

1.2.2. Kronična bol

Međunarodno društvo za proučavanje boli (eng. *International Association for the Study of Pain*, IASP) definira kroničnu bol kao bol koja je prisutna ili se javlja u ponavljajućim intervalima dulje od 3 mjeseca te se smatra da pogađa oko 20 % ljudi diljem svijeta (IASP 2020). Za razliku od akutne boli, ova bol u gotovo svim slučajevima zahtijeva zdravstvene intervencije, a sama terapija takve boli pruža trenutno olakšanje simptoma, dok se patofiziološki procesi konstantno odvijaju te se tijelo ne vraća u homeostatsko stanje (Loeser i Melzack 1999).

Kronična bol kod gerijatrijskih pacijenata visoko je prevalentna pojava koja, osim što smanjuje kvalitetu života pojedinca, predstavlja i znatno opterećenje zdravstvenom sustavu. Ova vrsta boli smatra se važnim rizičnim čimbenikom koji može dovesti do ubrzanog razvoja demencije, ali i do prerane smrti, što posljedično predstavlja potencijalnu poveznicu, odnosno potencijalne sličnosti, u mehanizmima razvitka demencije i kronične boli (Domenichiello i Ramsden 2019). Osim demencije, postoje istraživanja koja povezuju kroničnu bol i depresiju kod pacijenata starije životne dobi, što je najčešće potkrijepljeno činjenicom da je neuroinflamacija prisutna u mehanizmima razvoja oba stanja (Zis i ostali 2017).

1.3. Dostupne farmakoterapije boli

Trenutno dostupne farmakoterapije boli uključuju prvenstveno nesteroidne protuupalne lijekove, NSAIL (eng. *Non-steroid antiinflammatory drugs*, NSAID) te brzodjelujuće i kratkodjelujuće opioidne analgetike. Osim njih, koriste se i drugi farmakološki agensi, koji uglavnom služe kao pomoćna terapija kod različitih vrsta boli.

No, s obzirom da je percepcija boli vrlo subjektivan osjećaj, kvantifikacija terapije boli vrlo je složen postupak (Breivik i ostali 2008). Uspješna terapija boli kod pacijenata starije životne dobi počiva na multimodalnom pristupu, koji uključuje optimalno planiranje tehnike analgezije i farmakoterapije, edukaciju bolesnika, procjenu rizičnih čimbenika te provođenje učinkovite fizikalne rehabilitacije, ukoliko je ona primjenjiva (Majerić-Kogler 2014).

1.3.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAIL možemo podijeliti u nekoliko skupina: derivate propionske kiseline (npr. ibuprofen, ketoprofen, naproksen), derivate pirolalkanolične kiseline (tolmetin), derivate fenilalkanoične kiseline (flurbiprofen), derivate pirazolona (fenilbutazon), derivate feniloctene kiseline (diklofenak), derivate indola (indometacin) oksikame (meloksikam i piroksikam), fenamate (meklofenaminska kiselina) te prolijek naftiloctene kiseline, odnosno nabumeton (Negm i Furst 2020).

Vidljivo je da postoje razlike u kemijskim strukturama NSAIL-a, a one uzrokuju pojavnost različitih farmakokinetičkih svojstava. No, postoje i određene osobine koje su zajedničke svim predstavnicima ove skupine, poput opsežnog metabolizma, vezanja za proteine plazme te izlučivanja putem bubrega i djelomično preko žuči uz reapsorpciju u crijevu (Negm i Furst 2020). Stoga, kod određenih oštećenja i bolesti jetre i bubrega, postoji i povećan rizik od povećanja koncentracije ovih lijekova te, posljedično, rizik od povećane incidencije nuspojava (Mimica Matanović 2014b).

Što se tiče njihove farmakodinamike, analgetski učinak ostvaruje se inhibicijom enzima ciklooksigenaze, odnosno COX-1 i COX-2, za koje lijekovi ove skupine pokazuju različit stupanj selektivnosti. Neka zajednička neželjena djelovanja ove skupine lijekova prvenstveno pogađaju gastrointestinalni sustav, urogenitalni sustav i jetru, te se u nekim slučajevima mogu očitovati i kao toksičnost za navedene organe. Osim toga, mogu imati određene neželjene učinke na središnji živčani sustav, pluća, kardiovaskularni sustav te krv i krvotvorne organe. Poseban oprez potreban je kod pacijenata, koji u svojoj terapiji sadrže antihipertenzive, zbog moguće interakcije ove dvije skupine lijekova, što posljedično dovodi do smanjenja terapijskog učinka antihipertenziva (Mimica Matanović 2014a). Također, važno je napomenuti da NSAIL povećavaju kardiovaskularni rizik, a u većini zemalja izdano je i upozorenje da upotreba ovih lijekova povećava rizik od razvitka srčanog i moždanog udara (Negm i Furst 2020).

Kod starijih pacijenata, NSAIL se moraju primjenjivati s posebnim oprezom zbog ranije navedenih štetnih učinaka, posebice kod pacijenata kod kojih je bubrežna funkcija već prethodno narušena, zbog mogućeg pokretanja “začaranog kruga” gdje nakupljanje NSAIL-a dodatno oštećuje bubrežnu funkciju, što onda rezultira većim nakupljanjem tih lijekova u organizmu (Negm i Furst 2020).

1.3.2. Opioidni analgetici

Opioidni analgetici skupina su lijekova analgetskog učinka, koji djeluju na skupinu receptora spregnutih s G-proteinima, odnosno na μ , δ i κ opioidne receptore. Ime su dobili po opiju, suhom ekstraktu dobivenom iz soka glavice biljnih vrsta *Papaver somniferum L* i *Papaver album L*, koji su bogati spojevima iz skupine alkaloida te se primjenjuju zbog izazivanja osjećaja euforije i analgezije (Mimica Matanović 2014a).

Ta se skupina može podijeliti na prirodne i polusintetske alkaloidne derivate opija, sintetske surogate, opioidima slične lijekove, čiju aktivnost blokira neselektivni antagonist nalokson, te neke endogene peptide. S obzirom na djelovanje na opioidne receptore, opioidne lijekove možemo

podijeliti na potpune agoniste, djelomične agoniste i antagoniste. Također, osim u načinu djelovanja, postoje i razlike u afinitetu vezanja na ove receptore.

Što se tiče njihove farmakokinetike, većina ih se dobro apsorbira nakon peroralne, mukozne, subkutane ili intramuskularne primjene. Uglavnom se metaboliziraju do polarnih metabolita (glukuronida) te, kao takvi, izlučuju urinom uz manje količine nepromijenjenog, odnosno nemetaboliziranog lijeka. Važno je napomenuti da, kod lijekova ove skupine koji se metaboliziraju preko izoenzima citokroma CYP2D6, treba voditi računa o postojanju genskog polimorfizma za ovaj gen, zbog mogućnosti nastanka potentnijeg metabolita (Mimica Matanović 2014a). Primjerice, kodein se putem ovog enzima demetilira u morfin, pa osobe koji su brzi metabolizatori CYP2D6 ne bi smjeli primjenjivati kodein zbog mogućeg toksičnog učinka morfina (Mimica Matanović 2014a).

Kod farmakodinamike opioidnih analgetika, najvažnije je napomenuti da, zbog njihovog djelovanja na μ -podskupinu opioidnih receptora, postoji mogućnost razvitka tjelesne ovisnosti o lijeku, što može dovesti do simptoma ustezanja ili apstinencije kod naglog prekida terapije ili primjene antagonista (Schumacher, Basbaum, i Naidu 2020). Sam mehanizam razvoja tolerancije i fizičke ovisnosti o opioidima, nažalost, nije dovoljno poznat. Osim tjelesne ovisnosti, nakon 2 do 3 tjedna učestale primjene uobičajenih terapijskih doza razvija se i tolerancija na opioide, odnosno, uz ponovnu primjenu lijeka, javlja se postupno smanjenje učinka, zbog čega se javlja potreba za primjenom viših doza lijeka kako bi se ostvario željeni učinak (Mimica Matanović 2014a). Također, važan problem kod primjene opioidnih analgetika je i psihička ovisnost, odnosno adicija, koja se očituje u patološkoj potrebi pojedinca za nagradom i olakšanjem kroz korištenje supstancije, u ovom slučaju opioidnog analgetika, a popraćena je i nemogućnošću dosljedne apstinencije. No, važno je napomenuti da se, unatoč riziku od stvaranja psihičke i fizičke ovisnosti, ni pod kakvim okolnostima ne smije uskratiti adekvatno olakšanje boli (Schumacher, Basbaum, i Naidu 2020).

Opioidni analgetici kod starijih osoba pokazuju varijabilnost farmakokinetičkih svojstava, a poznato je da su stariji pacijenti osjetljiviji na respiracijske učinke ovih lijekova, zbog čega je potreban oprez prilikom njihove primjene. No, bez obzira na sve nepoželjne faktore vezane uz ovu

skupinu lijekova, pokazano je da se opioidni analgetici propisuju manje nego što bi trebalo, osobito pacijentima kod kojih je potrebna snažna analgezija kronične boli (Schumacher, Basbaum, i Naidu 2020).

1.4. Alati i smjernice za procjenu prikladnosti terapije kod pacijenata starije životne dobi

Prilikom propisivanja lijekova za starije pacijente, kliničari bi uvijek trebali uzeti u obzir promijenjene fiziološke parametre u starijoj životnoj dobi te načela racionalne farmakoterapije (Vrdoljak i Borovac 2015). U ovom procesu važno je poštovati paradigmu konzervativnog propisivanja. Ta paradigma dobro je sažeta u nekoliko Schiffovih principa. Po Schiffu, prije propisivanja lijekova, odgovoran kliničar trebao bi razmotriti:

- A. nefarmakološke alternative
- B. potencijalne uzroke nastale bolesti
- C. korištenje preventivnog pristupa u liječenju
- D. korištenje funkcije vremena kao dijagnostičkog alata u kliničkoj prosudbi
- E. primjenu relativnog malog broja dobro poznatih lijekova
- F. izbjegavanje mijenjanja lijekova ili provociranja sindroma ustezanja
- G. početak terapije jednim lijekom kada je god to moguće
- H. predviđanje potencijalnih nuspojava i informiranje pacijenta o njima
- I. oprez pri propisivanju novih lijekova na tržištu
- J. vođenje drugim principima koji nisu želje i preferencije pacijenta
- K. uračunavanje slabe adherencije pacijenta kao razlog neuspjeha terapije.

Primjenom navedenih principa moguće je, umjesto ekscesivnog propisivanja, postići racionalno propisivanje lijekova (Vrdoljak i Borovac 2015). Smanjenju broja propisanih lijekova može pridonijeti i sistematično utvrđivanje pacijentovih dijagnoza te strategije racionalnog upravljanja terapijom. Redovita revizija propisane terapije kod starijih je bolesnika nužna radi sprečavanja politerapije, praćenja učinkovitosti terapije te evaluacije potrebe za određenim lijekom (Royal Australian College of General Practitioners 2019c).

Važan temelj racionalnog propisivanja kod pacijenata starije životne dobi daju i razni alati za procjenu prikladnosti terapije (Vrdoljak i Borovac 2015). Trenutno dostupni alati su eksplicitni, implicitni ili miješanog karaktera. Eksplicitni alati, poput *Beers* te STOPP i START kriterija, vrlo su jasno definirani te pomažu pri brzom i jednostavnom donošenju odluka. Međutim, u taj proces donošenja odluka nije uključena složenost situacije pojedinog pacijenta. Ovi alati omogućuju usporedbu liste lijekova pacijenta s listom potencijalno neprikladnih lijekova te provjeru duplikacije terapije, interakcija komorbiditeta i lijekova i potrebe za promjenom terapije u određenim medicinskim stanjima (Halli-Tierney, Scarbrough, i Carroll 2019). Implicitni alati, poput Indeksa prikladnosti terapije (eng. *Medication Appropriateness Index*) uzimaju više vremena jer traže procjenu liječnika, ali uračunavaju kompleksnost pojedinog pacijenta. Implicitni su alati ograničeni znanjem, iskustvom i stavovima liječnika te se smatraju manje pouzdanim od eksplicitnih alata. Iako je deset pitanja u procjeni Indeksa prikladnosti terapije vrlo izravno, liječniku i dalje može biti vremenski izazovno primijeniti ovaj alat na svaki propisani lijek (Halli-Tierney, Scarbrough, i Carroll 2019).

1991. godine Mark Beers je, konsenzusom panela stručnjaka koristeći Delphi metodu, razvio kriterije procjene prikladnosti propisivanja starijima. *Beers* kriteriji sadrže popis lijekova koji bi pacijentima starijima od 65 godina mogli predstavljati veći rizik nego korist. Američko gerijatrijsko društvo (engl. *American Geriatric Society*, AGS) primijenilo je ove kriterije i prilagodilo ih listi dostupnih lijekova u Sjedinjenim Američkim Državama s namjerom unaprjeđenja propisivanja za starije te redukcijom nuspojava i nepotrebnih troškova (Halli-Tierney, Scarbrough, i Carroll 2019).

Sličan je proces primijenjen i na listu dostupnih lijekova u Njemačkoj, pa je danas PRISCUS lista temelj racionalnog propisivanja lijekova starijim pacijentima u toj državi (Vrdoljak i Borovac 2015). *Beers* kriteriji su, zajedno sa STOPP i START te kriterijima za procjenu prikladnosti lijekova Europske unije PIM-7, korišteni za izradu liste potencijalno neprikladnih lijekova te alternativnih rješenja za liječenje boli i upale prilagođenih brazilskom tržištu lijekova (Motter, Hilmer, i Paniz 2019). *Beers* kriteriji također su sastavni dio brojnih kliničkih smjernica za

propisivanje lijekova za pacijente starije životne dobi, primjerice *RACGP Aged care clinical guide (Silver Book)*.

Američko gerijatrijsko društvo i dalje koristi *Beers* kriterije za navođenje kliničara o lijekovima koje bi u određenim situacijama trebalo izbjegavati kod pacijenata starije životne dobi (Croke 2020). Ciljevi su unaprijediti izbor lijekova koji se propisuju, educirati liječnike i pacijente te pomoći u evaluiranju kvalitete skrbi te trendova propisivanja lijekova u starijih pacijenata (Croke 2020). Inačica *Beers* kriterija iz 2019. svrstava potencijalno neprikladne lijekove u pet kategorija (Croke 2020) :

1. lijekovi koje treba izbjegavati kod većine starijih pacijenata
2. lijekovi koje bi trebalo izbjegavati kod starijih pacijenata s određenim medicinskim stanjima
3. lijekovi koje bi trebalo primjenjivati s oprezom zbog koristi koje bi mogle anulirati rizike
4. lijekovi koji su u međusobnoj interakciji
5. lijekovi kojima treba prilagoditi doziranje ovisno o bubrežnoj funkciji.

U verziji *Beers* kriterija iz 2019., neki su lijekovi isključeni s liste potencijalno neprikladnih lijekova. Primjerice, isključeni su blokatori H₂ histaminskog receptora, zato što su dokazi protiv njihove upotrebe vrlo slabi, a panel stručnjaka nije htio ograničavati alternativu IPP-ovima, za koje postoje jaki dokazi da povisuju rizik od infekcije bakterijom *Clostridium difficile* te od fraktura. U ažuriranim *Beers* kriterijima iz 2019. na popis neprikladnih lijekova uvedeno je mnoštvo novih lijekova. Primjerice, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina uvršteni su na listu lijekova koje je potrebno primjenjivati s oprezom u pacijenata koji u anamnezi imaju padove ili frakture, budući da povećavaju rizik od tih događaja. Od uvrštenih interakcija između lijekova, izdvaja se interakcija opioida s benzodiazepinima, pregabalinom i gabapentinom zbog povećanog rizika od depresije disanja (Croke 2020).

Irski istražitelji također su prepoznali važnost neprikladnog propisivanja lijekova u starijih osoba te prema tome razvili i validirali *Screening Tool in Older Persons for Potentially Inappropriate*

Prescriptions and the Screening Tool to Alert Doctors to the Right Treatment, danas poznatije kao STOPP i START kriterije. Ova je studija provedena na Sveučilišnoj bolnici u Corku (Vrdoljak i Borovac 2015). Danas se *Beers* te STOPP i START kriteriji koriste komplementarno u navođenju kliničara prilikom propisivanja lijekova starijim pacijentima (Vrdoljak i Borovac 2015). Vrlo je važno napomenuti da svi kriteriji propisivanja imaju svoja ograničenja i nisu zamjena za dobru kliničku praksu (Royal Australian College of General Practitioners 2019c).

1.5. Depreskripcija kao odgovor na neprikladnu terapiju osoba starije životne dobi

Depreskripcija je proces ukidanja određenog neprikladnog lijeka pod nadzorom zdravstvenog djelatnika, s ciljem nadzora politerapije i poboljšanja ishoda za pacijente (Royal Australian College of General Practitioners 2019a). Različite smjernice često daju upute kako uvesti određeni lijek u terapiju, ali ne i za njegovu depreskripciju. Racionalna depreskripcija jednako je važna kao i racionalno propisivanje lijekova (Halli-Tierney, Scarbrough, i Carroll 2019). Prilikom depreskripcije, nužno je razmotriti perspektivu pacijenta i zdravstvenog skrbnika o terapijskim ciljevima (Halli-Tierney, Scarbrough, i Carroll 2019). Depreskripcija traži djelovanje multidisciplinarnog tima, koji uključuje liječnike obiteljske medicine, ljekarnike te zdravstvene stručnjake raznih specijalnosti (Royal Australian College of General Practitioners 2019a). Potencijalna korist od depreskripcije uključuje smanjenje incidencije neželjenih učinaka i lijek-lijek interakcija, poboljšanje funkcionalnog statusa i kvalitete života pacijenta, pojednostavljenje režima liječenja, smanjenje troškova za pacijenta i zdravstveni sustav te smanjenje medikacijskih pogrešaka (Royal Australian College of General Practitioners 2019a).

Lijekovi, koje pacijent koristi, trebali bi redovito biti kontrolirani kako bi se osiguralo da je terapija u skladu s ciljevima skrbi pacijenta (Liacos, Page, i Etherton-Beer 2020). Značajni događaji, poput padova, primitka u bolnicu ili dom za starije, trebali bi predstavljati “okidač” za evaluaciju trenutne terapije. Prisutnost sindroma krhkosti, smanjenje kognitivnih sposobnosti ili funkcionalnog statusa pacijenta također bi trebali pokrenuti proces evaluacije lijekova u terapiji (Liacos, Page, i Etherton-Beer 2020).

Poželjno je izraditi plan postupnog ukidanja lijeka, posebice za lijekove koji zahtijevaju postepeno ukidanje, poput opioida ili benzodiazepina (Royal Australian College of General Practitioners 2019a). Prilikom svakog posjeta kliničaru u procesu depreskripcije također bi, u suradnji s pacijentom, trebalo izraditi plan daljnjih intervencija. Postoji nekoliko izvora, koje liječnici mogu koristiti na licu mjesta, kako bi utvrdili prikladnost propisane terapije. Primjerice, mrežna stranica *MedStopper* omogućuje korisniku da upiše listu lijekova, koje pacijent koristi, te daje prijedloge koje bi se lijekove moglo ukinuti iz terapije, na koji način i koje parametre je potrebno pratiti (Halli-Tierney, Scarbrough, i Carroll 2019).

Svi sudionici uključeni u proces zdravstvene skrbi o pacijentu, uključivo i samog pacijenta te njegovu obitelj, važni su sudionici u procesu depreskripcije. Važno je pacijente educirati o depreskripciji kao mjeri koja za cilj ima unaprijediti kvalitetu života i izbjeći nepotrebno liječenje i njegove neželjene učinke (Royal Australian College of General Practitioners 2019a). Većina je pacijenata voljna prestati s terapijom, ako im je objašnjeno da je to moguće te da lijek više nije potreban i od njega nema dugoročne koristi (Liacos, Page, i Etherton-Beer 2020). Potencijalni rizici procesa te detaljan plan ukidanja lijekova treba biti jasno objašnjen pacijentu i njegovoj obitelji. Također je važno osvijestiti pacijenta kako je depreskripcija neizostavan dio kvalitetne zdravstvene skrbi (Royal Australian College of General Practitioners 2019a).

Ljekarnik može biti od velike pomoći pri identifikaciji lijekova koje bi trebalo ukinuti iz terapije. Pokazalo se da konzultacija s ljekarnikom o depreskripciji smanjuje neprikladno propisivanje u starijih pacijenata. Nakon određivanja depreskripcijskih ciljeva, iznimno je važno odrediti redoslijed kojim se lijekovi ukidaju. Preporuča se najprije ukinuti lijekove, čije ukidanje ne dovodi do sindroma ustezanja, kako bi se osigurala uspješnost procesa. Također je preporučeno istovremeno ukidati najviše tri lijeka, uz oprez da se indikacije i simptomi ustezanja lijekova ne preklapaju, kako bi se eventualna pojava sindroma ustezanja ili relapsa bolesti mogla povezati s određenim lijekom (Liacos, Page, i Etherton-Beer 2020).

2. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti racionalnost primjene analgetika u osoba starije životne dobi smještenih u domovima za starije.

Specifični ciljevi istraživanja:

1. Utvrditi učestalost propisivanja analgetika u osoba starije životne dobi, koje su smještene u domovima za starije na području tri regije Republike Hrvatske (Grad Zagreb, Dalmacija i Slavonija).
2. Procijeniti učinkovitost terapije analgeticima u osoba smještenih u domovima za starije osobe i utvrditi udio bolesnika s prikladnom kontrolom boli.
3. Procijeniti prikladnost terapije analgetika koristeći smjernice za depreskripciju i alate za utvrđivanje potencijalno neprikladnih lijekova u osoba starije životne dobi.
4. Utvrditi povezanost neprikladne primjene analgetika s ishodima liječenja (doživljajem vlastitog zdravlja i utilizacijom zdravstvene skrbi)

3. ISPITANICI I METODE

Ovaj znanstveni rad proveden je u sklopu istraživanja pod nazivom “Racionalna farmakoterapija kod pacijenata starije životne dobi, medikacijske pogreške i usluge kliničkog farmaceuta u dugotrajnoj skrbi pacijenata”, a u sklopu programa „*Grant Schemes at CU*” (reg. No. CZ.02.2.69/0.0/0.0/19_073/0016935), START/MED/093 projekta, (glavna istraživačica Ingrid Kummer, univ. mag. pharm., Farmaceutski fakultet u Hradec Královéu, Karlovo Sveučilište u Pragu (Češka Republika)). Hrvatska je jedna od pet europskih zemalja koje su sudjelovale u navedenom projektu. Istraživanje je osmišljeno kao multicentrično, opservacijsko, presječno istraživanje. Prema izračunu snage istraživanja, utvrđeno je da je uzorak od 225 ispitanika dovoljan za procjenu prevalencije neprikladnog propisivanja u domovima za starije s 95% intervalom pouzdanosti i marginom pogreške od 6,4% (tj. s točnošću $\pm 6,4\%$), kada konzervativno pretpostavljena prevalencija neprikladnog propisivanja iznosi 50%.

3. 1. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 225 ispitanika starijih od 65 godina, koji borave u domovima za starije u tri različite hrvatske regije (Grad Zagreb, Slavonija i Dalmacija) (75 ispitanika u svakoj regiji). Kriterij uključivanja u istraživanje bio je dugotrajni boravak u domu (najmanje tri mjeseca) te da ne postoji plan za otpust na kućnu njegu ili premještaj u bilo koji drugi institucionalizirani oblik skrbi. Pacijenti koji primaju palijativnu skrb s predviđenim preživljenjem manjim od 12 mjeseci te pacijenti koji su na intenzivnoj njezi ili s akutnim pogoršanjem stanja nisu bili uključeni u istraživanje. Istraživanje također nije obuhvatilo osobe koje boluju od teške demencije. Provedbu istraživanja odobrilo je Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada (PEER) Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (27. ožujka 2023., klasa: 004 01/23-03/ 01, ur. broj: 251-62-03-23-11) i Etičko povjerenstvo Karlovog Sveučilišta u Republici Češkoj (2. lipnja 2022., br. UKFaF/297850/2022).

Prikupljanje podataka

Podaci o ispitanicima prikupljeni su temeljem razgovora te medicinskih zapisa koje je ispitanik priložio prilikom ispitivanja. Intervju s ispitanikom je trajao oko 45 minuta. Podatci su prikupljeni pomoću prethodno validiranog upitnika, koji je razvijen za sveobuhvatnu gerijatrijsku procjenu osoba koje borave u ustanovama dugotrajne skrbi (InterRAI upitnik) (interRAI 2020). Za korištenje upitnika dobivena je dozvola od organizacije InterRAI (interRAI je suradnička mreža istraživača i praktičara u više od 35 zemalja posvećenih poboljšanju skrbi za osobe s invaliditetom ili medicinski kompleksne osobe). Upitnik je za potrebe ovog istraživanja preveden na hrvatski jezik metodom dvostrukog prijevoda i prilagođen nakon pilot ispitivanja na 10 starijih osoba koje žive u domovima za starije. Podatci su prikupljeni u razdoblju od 2. kolovoza 2022. do 13. studenog 2022. godine.

Dijelovi upitnika, koji su korišteni za potrebe ovog znanstvenog rada, opisani su u nastavku (interRAI 2020):

1. **Sociodemografske karakteristike-** Prikupljeni su podatci o dobi, spolu i bračnom statusu
2. **Bolesti i dijagnoze-** prikupljeni su podatci o dijagnozama ispitanika prema niže navedenim kategorijama i bolestima:
 - a. **Koštano mišićni sustav** (prijelom kuka u proteklih 30 dana ili drugi prijelom u proteklih 30 dana)
 - b. **Neurološki sustav-demencija** (Alzheimerova bolest, demencija Levyjevih tjelešaca, vaskularna demencija...)
 - c. **Neurološki sustav-drugo** (multipla skleroza, epilepsija, Parkinsonova bolest, kvadriplegija, paraplegija, hemiplegija, afazija, ALS...)
 - d. **Intelektualne poteškoće/ razvojni invaliditet** (Downov sindrom, poremećaj iz spektra autizma i druge intelektualne poteškoće)
 - e. **Kardiovaskularni ili dišni sustav** (koronarna bolest srca, fibrilacija atriya, zatajenje srca, KOPB...)
 - f. **Psihijatrijske bolesti** (anksioznost, depresija, shizofrenija, PTSP...)
 - g. **Infektivne bolesti** (tuberkuloza, HIV/AIDS, kronični hepatitis, infekcija bakterijom *Clostridium difficile*...)

- h. **Druge bolesti** (novotvorina, šećerna bolest tipa 1 ili tipa 2, kronična bubrežna bolest)

3. Zdravstveno stanje

- a. **Padovi**- Vremenski intervali u kojima su se pratili padovi su bili: “u proteklih 30 dana”, “31- 90 dana” i “91 - 180 dana”. Ukoliko su padovi bili prisutni, utvrđen je i njihov broj.
- b. **Pad sa značajnim posljedicama u proteklih 90 dana** (lomovi, potres mozga, subduralni hematoma, unutarnje krvarenje...)
- c. **Učestalost problema**- procijenjena je učestalost navedenih problema u posljednja tri dana
 - i. **Ravnoteža** (poteškoće pri ustajanju i kod okretanja, vrtoglavica, nestabilan hod)
 - ii. **Kardiovaskularni ili dišni sustav** (bol u prsima ili poteškoće s iskašljavanjem sekreta)
 - iii. **Psihijatrijski problemi** (deluzije, halucinacije ili poremećaji misaonih procesa)
 - iv. **GI status** (refluks, zatvor-bez stolice u posljednja tri dana te tvrda stolica ili otežano pražnjenje crijeva, proljev, povraćanje)
 - v. **Problemi sa spavanjem** (poteškoće s usnivanjem, nemir, prerano buđenje ili isprekidan san, previše sna)
 - vi. **Drugo** (Vrućica, gastrointestinalno ili urogenitalno krvarenje, periferni edemi)
- d. **Dispneja (kratkoća daha)**- procijenjena je prisutnost ovog problema kod ispitanika i razina fizičke aktivnosti pri kojoj se problem javlja
- e. **Umor**- procijenjen je stupanj nemogućnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti zbog manjka energije
- f. **Simptomi boli**
 - i. **Učestalost boli**
 1. Oznaka 0-bez boli
 2. Oznaka 1- bol je prisutna, ali ne u posljednja 3 dana
 3. Oznaka 2-simptomi boli prisutni 1-2 od posljednja 3 dana

4. Oznaka 3- simptomi boli prisutni svakodnevno u posljednja 3 dana

ii. Najjača bol koju je korisnik iskusio

1. Oznaka 0-bez boli
2. Oznaka 1-blaga
3. Oznaka 2-umjerena
4. Oznaka 3-jaka
5. Oznaka 4-periodi vrlo jake boli

iii. Postojanost boli

1. Oznaka 0- bez boli
2. Oznaka 1- jedna epizoda u posljednja 3 dana
3. Oznaka 2- povremeno
4. Oznaka 3- stalno

iv. Probijajuća bol-korisnik je iskusio iznenadnu bol u posljednja 3 dana

1. Oznaka 0-ne
2. Oznaka 1-da

v. Kontrola boli- prikladnost trenutne terapije u kontroli boli (stajalište ispitanika)

1. Oznaka 0-nema problema s boli
2. Oznaka 1- intenzitet boli je prihvatljiv za korisnika;
3. Oznaka 2-bol je odgovarajuće kontrolirana terapijom
4. Oznaka 3- bol je odgovarajuće kontrolirana terapijom kada ju ispitanik koristi
5. Oznaka 4-bol nije odgovarajuće kontrolirana iako ispitanik koristi propisanu terapiju
6. Oznaka 5- ispitanik ne koristi propisanu terapiju te bol nije odgovarajuće kontrolirana

g. Pogoršanje stanja

- i. Stanje ili bolest utječe na kognitivni status, svakodnevne aktivnosti (ADL), raspoloženje ili ponašanje (varira, neizvjesnog tijeka, pogoršava se)
- ii. Korisnik ima akutne epizode boli, probijajuću bol ili ponavljajuće kronične probleme

- iii. Završna faza bolesti ili preostalo manje od 6 mjeseci života
- h. **Doživljaj vlastitog zdravlja-** ispitanici su mogli odgovoriti s: “odlično”, “dobro”, “prosječno” ili “loše”
- i. **Pušenje ili alkohol**
- 4. **Lijekovi-** prikupljena je potpuna medikacijska povijest
- 5. **Liječenje i postupci**
 - a. **Posljednje bolničko liječenje** (je li ispitanik bio hospitaliziran u proteklih mjesec dana i kada se hospitalizacija dogodila)
 - b. **Hospitalizacije i posjete hitnoj službi**
 - i. **Akutna skrb u bolnici s boravkom preko noći**
 - ii. **Broj operacija s općom anestezijom u posljednjih 90 dana**
 - iii. **Broj posjeta hitnoj službi**
 - c. **Broj posjeta liječniku u proteklih 14 dana**

3. 2. Kriteriji za procjenu prikladnosti analgetske terapije

U svrhu procjene prikladnosti analgetske terapije, izrađena je lista kriterija, koja se temelji na relevantnim dokazima i dostupnim alatima za identifikaciju potencijalno neprikladnih lijekova - START i STOPP alata (O’Mahony i ostali 2014), *Beers* liste lijekova (Samuel 2015) te aktualnim smjernica za liječenje boli u bolesnika starije životne dobi (UpToDate 2023; Agencija za lijekove i medicinske proizvode-HALMED; Royal Australian College of General Practitioners 2019b; „Guidance on the management of pain in older people“ 2013). To je rezultiralo s 14 kriterija za NSAIL (Tablica 1) i 13 kriterija za opioidne analgetike (Tablica 2). Terapija svakog ispitanika je procijenjena prema navedenim kriterijima te je određen ukupan broj kriterija za neprikladnost terapije NSAIL-ima i opioidnim analgeticima prisutnih u pojedinog ispitanika.

Tablica 1. - Kriteriji za procjenu prikladnosti terapije NSAIL-ima

| Broj kriterija | Opis kriterija |
|-----------------------|--|
| N1 | Neprikladno je propisivati bilo koji lijek, koji nema indikaciju temeljenu na dokazima (O'Mahony i ostali 2014) |
| N2 | Treba izbjegavati kroničnu primjenu (duže od 7 dana) neselektivnih NSAIL (acetilsalicilna kiselina u većoj dnevnoj dozi od 325 mg, diklofenak, diflunisal, etodolak, fenoprofen, ibuprofen, ketoprofen, meklofenamat, mefenamička kiselina, meloksikam, nabumeton, naproksen, oksaprozin, piroksikam, sulinidak i tolmetin) bez upotrebe IPP-a ili mizoprostola (O'Mahony i ostali 2014) |
| N3 | Neprikladno je duplicirati bilo koju terapiju (O'Mahony i ostali 2014) |
| N4 | U kombinaciji s IPP-om ili mizoprostolom liječenje može trajati 8 tjedana jer je to preporuka za maksimalno prikladno trajanje liječenja IPP-om (O'Mahony i ostali 2014) |
| N5 | Neprikladno je koristiti NSAIL bez primjene IPP-a ili mizoprostola ako pacijent ima gastrički ili duodenalni ulkus u povijesti bolesti (Samuel 2015) |
| N6 | U potpunosti bi se trebao izbjegavati indometacin (Samuel 2015) |
| N7 | Izbjegavati primjenu NSAIL-a u kombinaciji s oralnim ili parenteralnim kortikosteroidima zbog mogućnosti razvoja ulkusa i gastrointestinalnog krvarenja (Samuel 2015; O'Mahony i ostali 2014) |
| N8 | Izbjegavati primjenu NSAIL-a u kombinaciji s inhibitorima trombina, inhibitorima faktora Xa i varfarinom zbog povećanog rizika od krvarenja (Samuel 2015; O'Mahony i ostali 2014) |

| | |
|-----|---|
| N9 | Izbjegavati primjenu NSAIL-a u kombinaciji s antiagregacijskim lijekovima bez primjene IPP-a ili mizoprostola zbog povećanog rizika od peptičkog ulkusa (O'Mahony i ostali 2014) |
| N10 | Izbjegavati primjenu NSAIL-a kod bolesnika sa simptomatskim zatajenjem srca te koristiti <i>s oprezom</i> kod pacijenata s asimptomatskim srčanim zatajenjem (Samuel 2015) |
| N11 | Izbjegavati COX-2 selektivne NSAIL ako bolesnik ima bilo kakvu kardiovaskularnu bolest (O'Mahony i ostali 2014) |
| N12 | Neprikladna je primjena lijeka u dozi većoj od definirane maksimalne dnevne doze za starije osobe (UpToDate 2023; Agencija za lijekove i medicinske proizvode-HALMED.) |
| N13 | Ukoliko bol nije kontrolirana, lijek treba biti primijenjen u definiranoj maksimalnoj dnevnoj dozi za starije osobe (Agencija za lijekove i medicinske proizvode-HALMED; UpToDate 2023) |
| N14 | Zbog mogućeg povećanja rizika od akutnog oštećenja bubrega ili daljnjeg narušavanja bubrežne funkcije, potrebno je izbjegavati upotrebu NSAIL-a kod kronične bubrežne bolesti, gdje je klirens kreatinina < 30 mL/min (Samuel 2015) |

Za ispitanike, koji su u terapiji imali paracetamol, primjenjivali su se samo kriteriji N1, N3, N6, N12 i N13. Za ispitanike koji su u terapiji imali NSAIL, koji se primjenjuje po potrebi, nisu se primjenjivali kriteriji N2, N4, N12 i N13.

Tablica 2. Kriteriji za procjenu prikladnosti terapije opioidnim analgeticima

| Broj kriterija | Opis kriterija |
|-----------------------|--|
| O1 | Neprikladno je propisivati bilo koji lijek, koji nema indikaciju temeljenu na dokazima (O'Mahony i ostali 2014) |
| O2 | Neprikladno je duplicirati bilo koju terapiju (O'Mahony i ostali 2014) |
| O3 | U slučaju kroničnih napadaja ili epilepsije trebalo bi izbjegavati tramadol jer može smanjiti razdoblje između napadaja (Samuel 2015) |
| O4 | Tramadol se ne smije koristiti u kombinaciji s lijekovima koji djeluju na serotoninški sustav (Royal Australian College of General Practitioners 2019b) |
| O5 | Opioide bi trebalo izbjegavati, ako pacijent ima povijest padova ili prijeloma, budući da mogu dovesti do ataksije, smanjene psihomotorne funkcije, sinkope i novih padova osim ako se ne radi o akutnoj teškoj boli (npr. zamjena kuka) (Samuel 2015) |
| O6 | Zbog povećanog rizika od padova, treba izbjegavati primjenu opioidnih analgetika s 2 ili više CNS-aktivna lijeka (antipsihotici, benzodiazepini, nebenzodiazepini, hipnotici koji djeluju na benzodiazepinski receptor, triciklički antidepresivi, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina) (Samuel 2015) |
| O7 | Trebalo izbjegavati redovito korištenje opioida, bez primjene laksativa, zbog mogućnosti razvoja kronične konstipacije (O'Mahony i ostali 2014) |

| | |
|-----|---|
| O8 | Treba izbjegavati transdermalnu primjenu jakih opioida (morfn, oksikodon, fentanil, buprenorfin, diamorfin, tramadol, metadon, petidin, pentazocin) u prvoj liniji za umjereno jaku bol (2. Stupanj WHO analgezijske ljestvice) (O'Mahony i ostali 2014) |
| O9 | Po WHO analgezijskoj ljestvici, slabe opioide (kodein i dihidrokodein) treba koristiti za umjerenu bol. U slučaju problema s nuspojavama razmotriti nižu dozu potentnijeg opioida poput morfina („Guidance on the management of pain in older people“ 2013) |
| O10 | Neprikladna je primjena lijeka u dozi većoj od definirane maksimalne dnevne doze za starije osobe (Agencija za lijekove i medicinske proizvode-HALMED; UpToDate 2023) |
| O11 | Ukoliko bol nije kontrolirana, lijek treba biti primijenjen u definiranoj maksimalnoj dnevnoj dozi za starije osobe (UpToDate 2023; Agencija za lijekove i medicinske proizvode-HALMED) |
| O12 | U starijih je osoba preporučeno primjenjivati dugodjelujuće opioide („Guidance on the management of pain in older people“ 2013) |
| O13 | Ako pacijent ima nagle napadaje boli, neprikladno je primjenjivati dugodjelujuće opioide bez kratkodjelujućih opioida za napadaje (O'Mahony i ostali 2014) |

Za ispitanike, koji su opioidni analgetik primjenjivali po potrebi, nisu se primjenjivali kriteriji O7, O10 i O11.

3. 3. Statističke metode

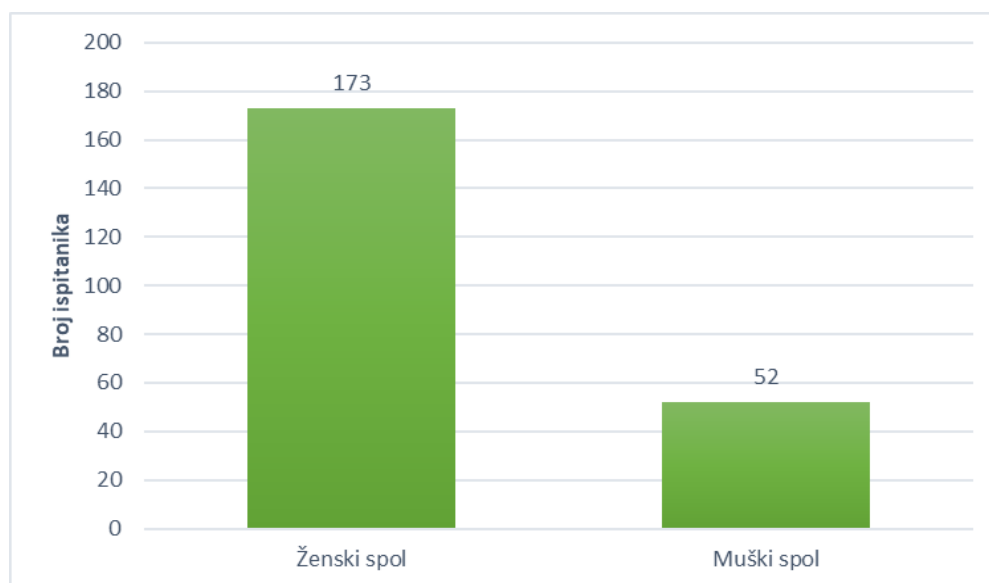
Za prikaz rezultata i statističku obradu podataka korišteni su računalni programi MS *Excel* 2016, *Microsoft office* (Microsoft, SAD), *Canva* (Canva Pty Ltd, Australija) i IBM SPSS verzija 20.0 (Armonk, NY: IBM Corp., 2011). Opisni parametri analizirani su frekvencijskim tablicama (broj i postotak), a numerički parametri deskriptivnom statistikom (aritmetička sredina i standardna devijacija). Za testiranje povezanosti utilizacije zdravstvene skrbi te doživljaja vlastitog zdravlja s ukupnim brojem kriterija po kojima je terapija analgeticima neprikladna korišten je Studentov t-

test. Statističko testiranje provedeno je na razini značajnosti od 95 %, odnosno razlika se smatrala statistički značajnom ukoliko je p-vrijednost bila manja od 0,05 ($\alpha = 0,05$). Rezultati dobiveni statističkom obradom prikazani su grafički i numerički (tablično).

4. REZULTATI

4.1. Opći i sociodemografski podatci ispitanika

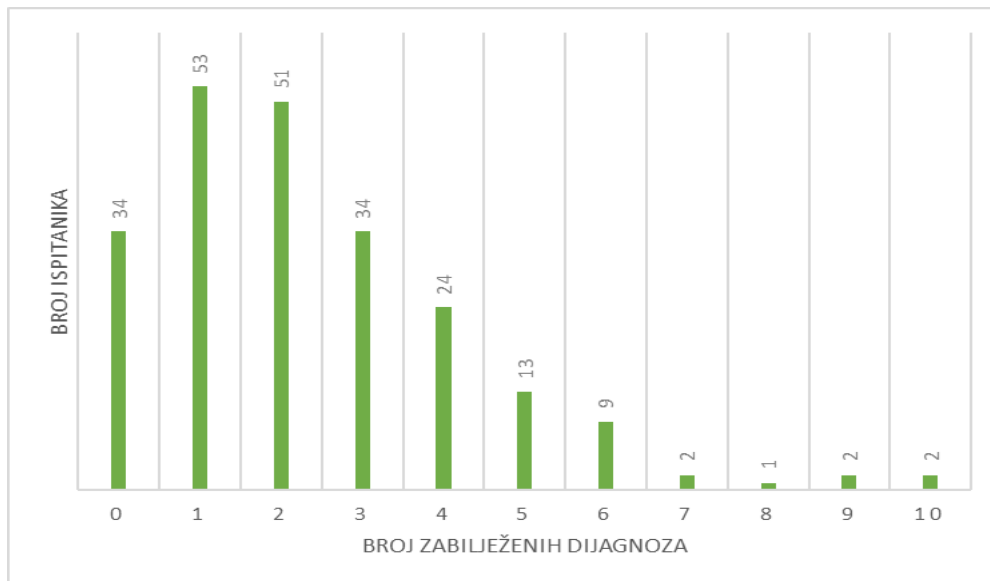
U svrhu ovog istraživanja analizirani su podatci prikupljeni od 225 ispitanika iz domova za starije osobe iz različitih dijelova Hrvatske (Grad Zagreb, Slavonija i Dalmacija), pri čemu je zastupljenost ispitanika iz svake regije iznosila 33,33 %. Od ukupno 225 ispitanika, veći udio, tj. 76,9 %, čini ženski spol (Slika 1). Najmlađi ispitanik imao je navršenih 65, a najstariji 98 godina. Prosječna dob ispitanika iznosila je $83,00 \pm 6,22$ godine.



Slika 1. Broj ispitanika prema spolu

Kod 191 ispitanika, odnosno 84,89 % ukupnog broja ispitanika, zabilježena je barem jedna dijagnoza (Slika 2). Najveći broj ispitanika ($n=78$) imao je dijagnozu iz skupine mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja. Anksiozni poremećaj bio je dijagnosticiran kod 93,56 % tih

ispitanika, odnosno njegova prevalencija iznosila je 32,44 % na cijelom uzorku. Nakon njega, druge najčešće dijagnoze bile su šećerna bolest (29,33 %) i depresija (25,78 %) (Tablica 3).



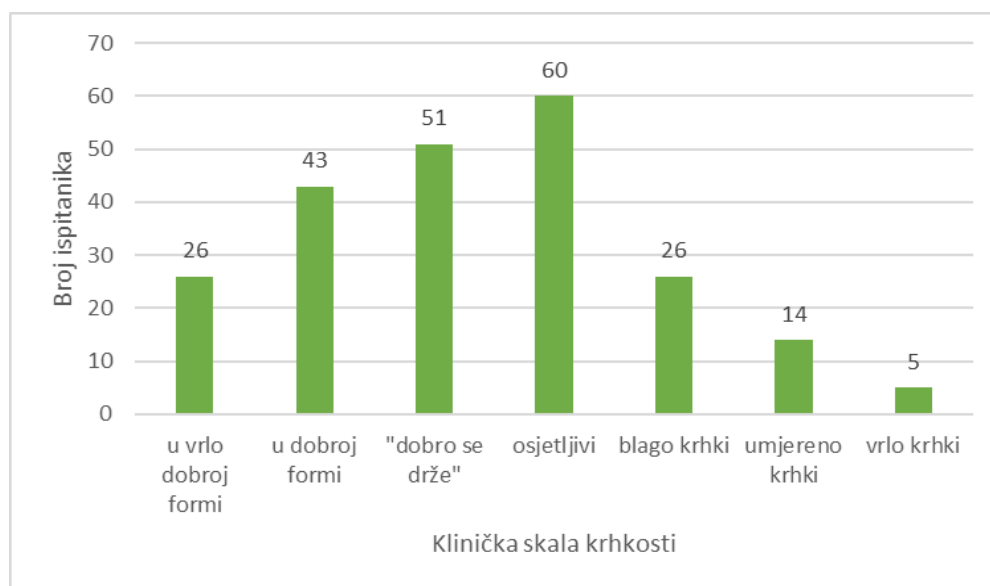
Slika 2. Grafički prikaz broja zabilježenih dijagnoza po ispitaniku

Tablica 3. Najčešće dijagnoze ispitanika

| Šifra dijagnoze | Dijagnoza | N (%) ispitanika |
|------------------------|---|-------------------------|
| F41.9 | Anksiozni poremećaj | 73 (32,44) |
| E14 | Šećerna bolest | 66 (29,33) |
| F32 | Depresija | 58 (25,78) |
| C00 – D48 | Neoplazme | 58 (25,78) |
| I48 | Fibrilacija atrija i undulacija | 45 (20) |
| I20 – I25 | Ishemijske bolesti srca | 41 (18,22) |
| I60 – I69 | Cerebrovaskularne bolesti | 38 (16,89) |
| A00 – B99 | Određene infekcijske i parazitske bolesti | 20 (8,89) |
| I50 | Insuficijencija srca | 19 (8,44) |
| N18 | Kronično bubrežno zatajenje (insuficijencija) | 17 (7,56) |

| | | |
|-------|--|-------------|
| J44.9 | Kronična opstruktivna plućna bolest, nespecificirana | 13 (5,78) |
| | Ostalo | < 13 (5,78) |

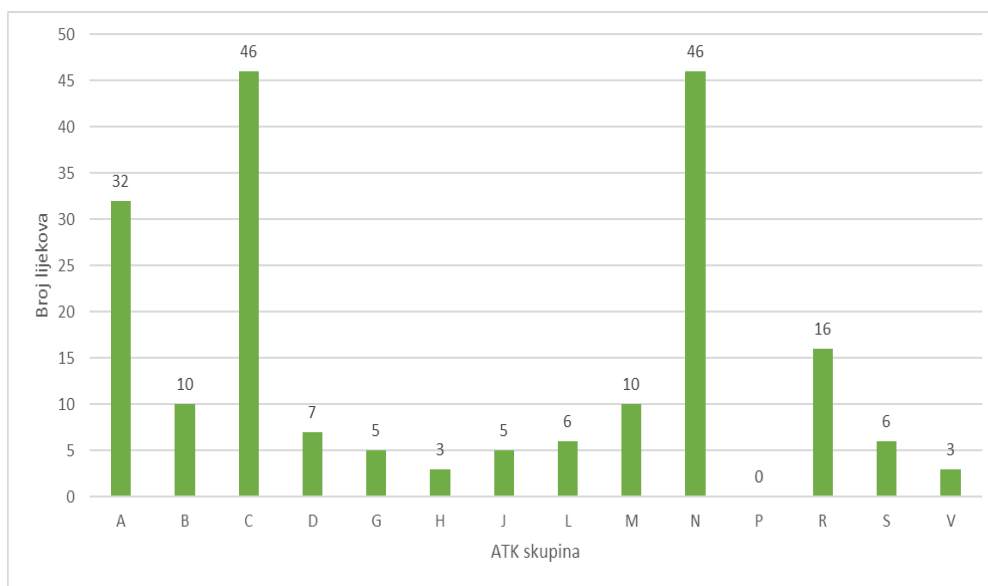
Prilikom procjene sindroma krhkosti, 53 % ispitanika procijenilo je da su u vrlo dobroj formi, dobroj formi ili da se “dobro drže”, odnosno da su im zdravstveni problemi dobro kontrolirani. Ostalih 105 ispitanika pripalo je u jednu od kategorija krhkosti koja im, do neke mjere, ograničava svakodnevne aktivnosti (Slika 3).



Slika 3. Procjena sindroma krhkosti ispitanika temeljem kliničke skale krhkosti

4.2. Farmakoterapija

Najčešće propisani lijekovi, prema ATK sustavu klasifikacije lijekova, u bolesnika uključenih u istraživanje bili su lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje te lijekovi s djelovanjem na živčani sustav (Slika 4). Najčešće korišten lijek bio je inhibitor protonske pumpe pantoprazol (34,22 %), a slijedili su beta blokator bisoprolol (33,77 %) i opioidni analgetik tramadol (32,44 %). Udio ispitanika kojima je propisan pojedini lijek prikazan je u Prilogu 1.

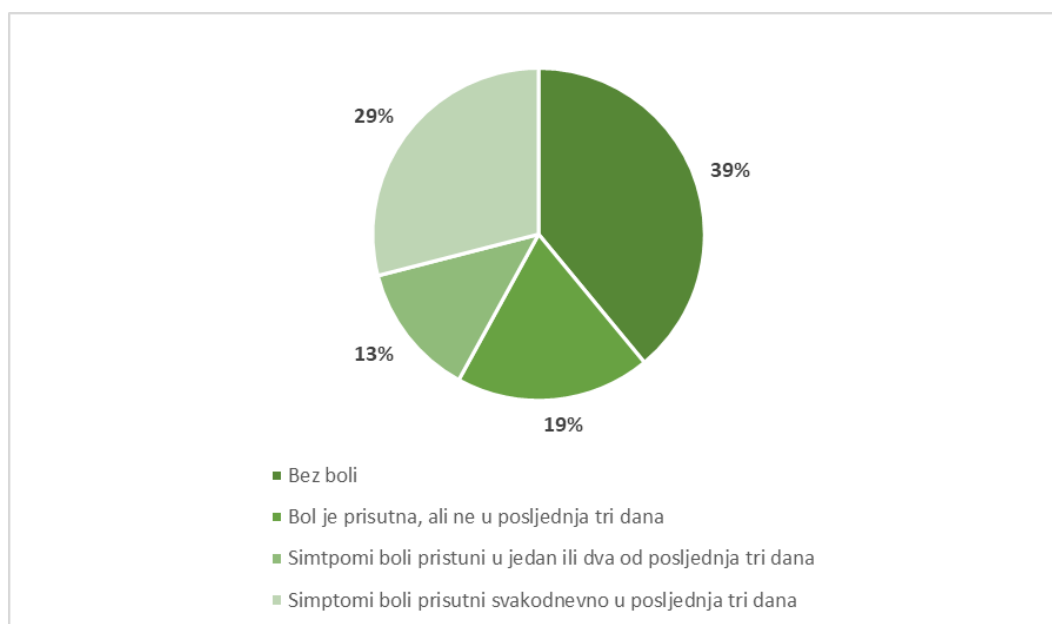


Slika 4. Broj različitih lijekova propisanih u terapiji ispitanika prema ATK sustavu klasifikacije lijekova

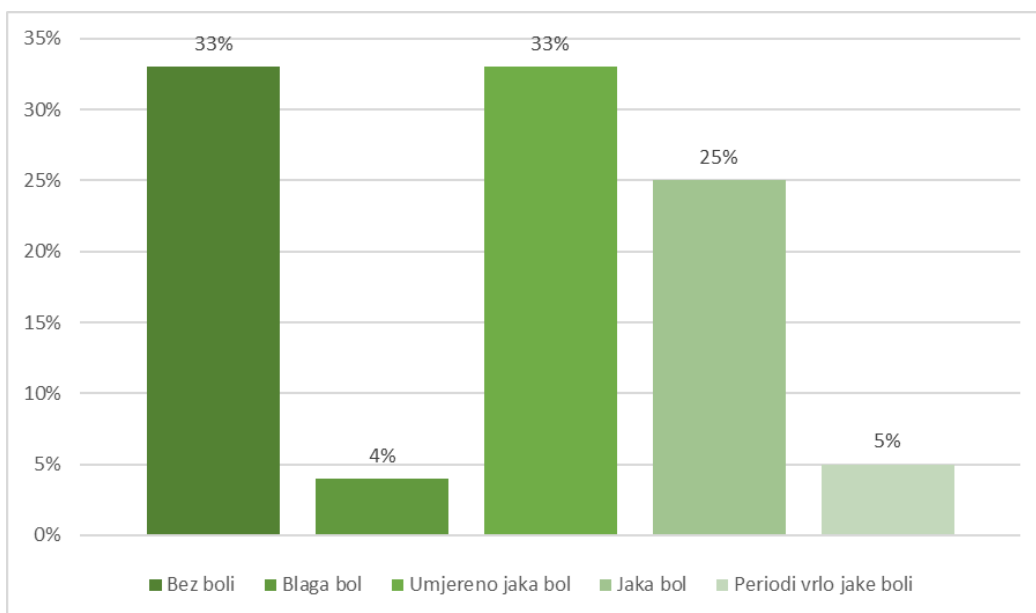
A – lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari; **B** – lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe; **C** – lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje; **D** – lijekovi s djelovanjem na kožu; **G** – lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni; **H** – lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem (izuzev spolnih hormona); **J** – lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima); **L** – lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori; **M** – lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav; **N** – lijekovi s djelovanjem na živčani sustav; **P** – lijekovi za liječenje infekcija uzrokovanih parazitima; **R** – lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa; **S**- lijekovi s djelovanjem na osjetila; **V** – različito

4.3. Bol

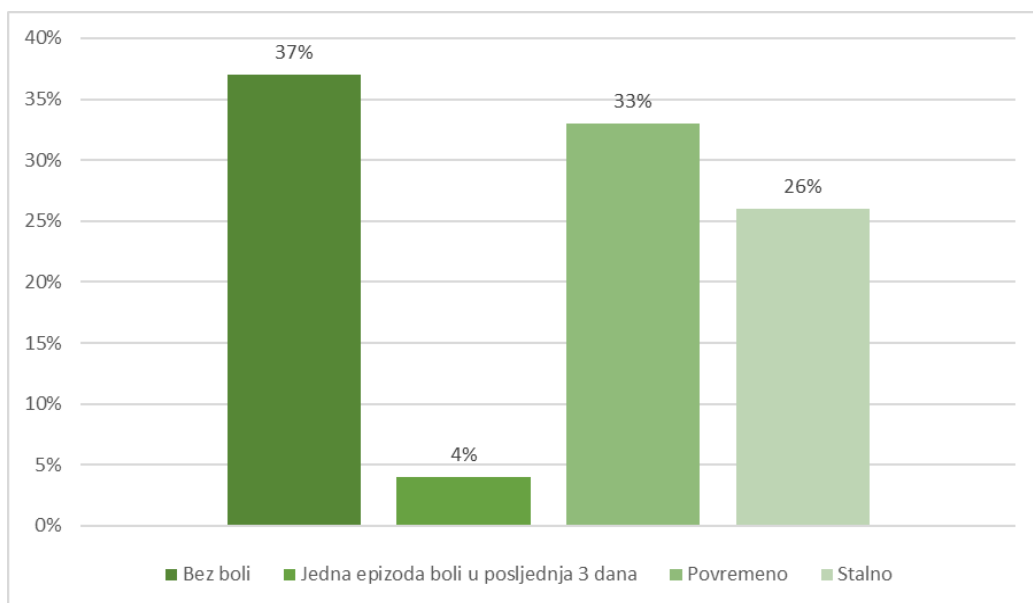
U trenutku prikupljanja podataka, 38,67 % ispitanika navelo je da se ne susreću sa simptomima boli, njih 18,67 % su iskusili bol, ali ne u posljednja 3 dana, a ostalih 42,67 % su iskusili bol barem jednom u posljednja 3 dana (Slika 5). Bol je, kod najvećeg broja ispitanika koji su ju prijavili, bila umjerenog intenziteta (Slika 6) te se javljala povremeno (Slika 7). Samo 6,22 % ispitanika, koji su osjećali bol u posljednja tri dana, prijavili su da je ona bila probijajuća (Slika 8).



Slika 5. Učestalost boli u posljednja 3 dana



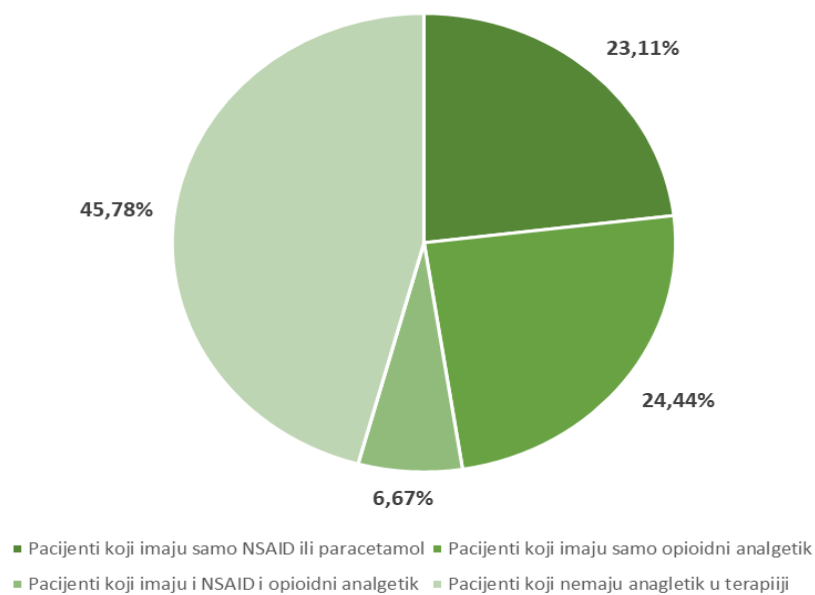
Slika 6. Najjača bol koju je ispitanik iskusio



Slika 7. Postojanost boli

4.4. Prikladnost terapije analgeticima

Od 225 ispitanika, njih 122 u terapiji ima (54,22 %) NSAIL (ili paracetamol) ili opioidni analgetik. 52 ispitanika (23,11 %) u terapiji imaju samo NSAIL ili paracetamol, 55 ih ima samo opioidni analgetik (24,44 %), a 15 ispitanika u terapiji ima i NSAIL (ili paracetamol) i opioidni analgetik (6,67 %) (Slika 8). Najzastupljeniji analgetici u terapiji ispitanika bili su: kombinirani pripravak tramadol/paracetamol (68 ispitanika), diklofenak (23 ispitanika) i ibuprofen (19 ispitanika) (Tablica 4).



Slika 8. Zastupljenost primjene analgetika

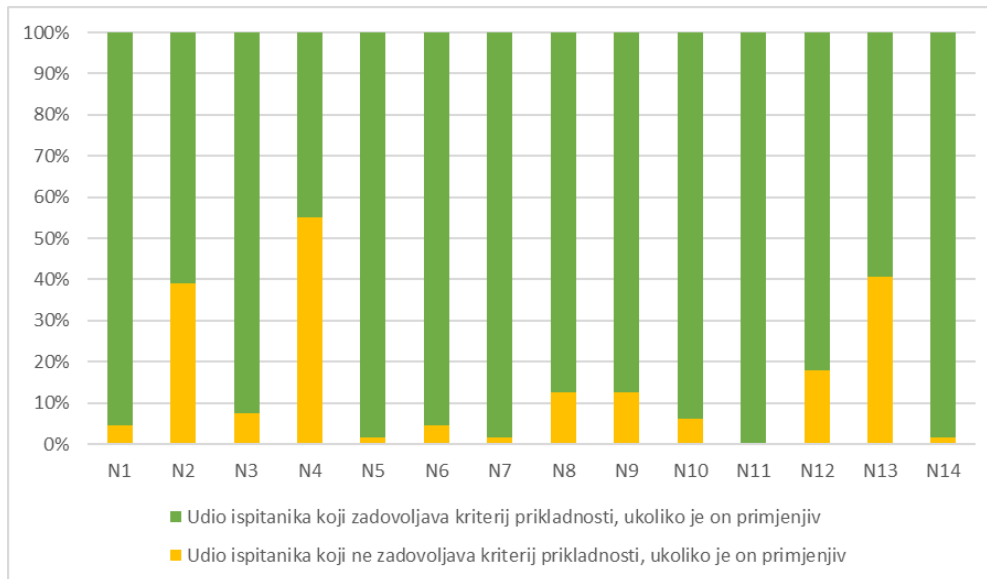
Tablica 4. Zastupljenost primjene pojedinih analgetika

| Analgetik | Broj ispitanika koji koristi analgetik | Udio ispitanika (%) koji koristi analgetik u ukupnom broju ispitanika |
|---|--|---|
| Tramadol/paracetamol | 68 | 30,22 |
| Diklofenak | 23 | 10,22 |
| Ibuprofen | 19 | 8,44 |
| Paracetamol | 14 | 6,22 |
| Ketoprofen | 7 | 3,11 |
| Naproksen | 6 | 2,67 |
| Tramadol | 5 | 2,22 |
| Acetilsalicilna kiselina u analgetskim dozama (više od 325 mg) | 3 | 1,33 |
| Deksketoprofen | 2 | 0,89 |
| Tramadol/deksketoprofen | 1 | 0,44 |

Analiza prikladnosti terapije NSAIL-ima ili paracetamolom prema pojedinom kriteriju prikazana je u Tablici 5 i na Slici 9.

Tablica 5. Udio ispitanika kod kojih pojedini kriterij prikladnosti terapije NSAIL-ima ili paracetamolom nije zadovoljen

| Kriterij | Udio ispitanika kod kojih kriterij nije zadovoljen |
|-----------------|---|
| N1 | 4,48 % |
| N2 | 39,00 % |
| N3 | 7,46 % |
| N4 | 55,00 % |
| N5 | 1,56 % |
| N6 | 4,48 % |
| N7 | 1,56 % |
| N8 | 12,50 % |
| N9 | 12,50 % |
| N10 | 6,25 % |
| N11 | 0,00 % |
| N12 | 17,91 % |
| N13 | 40,54 % |
| N14 | 1,56 % |

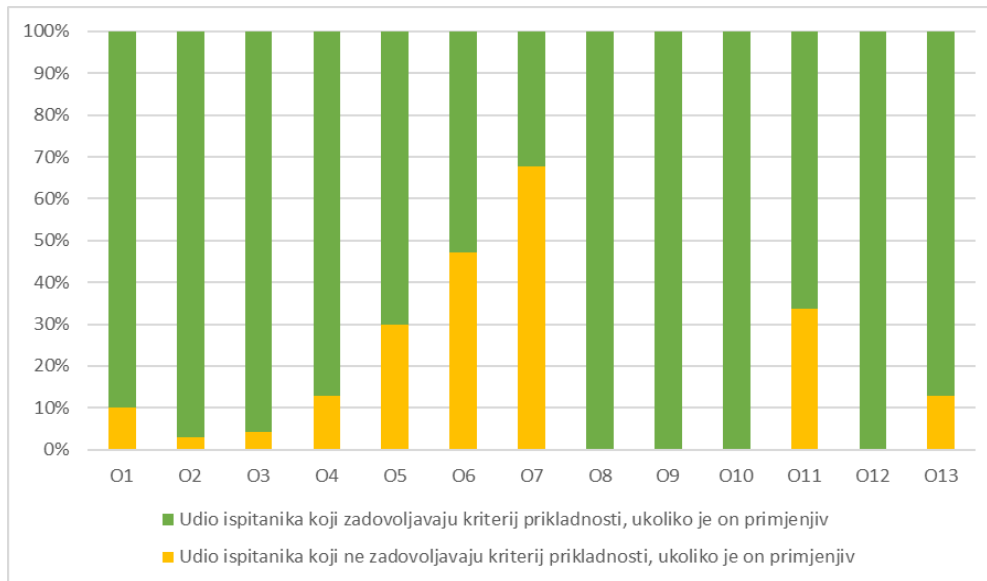


Slika 9. Udio ispitanika kod kojih kriterij prikladnosti terapije NSAIL-ima nije zadovoljen, ukoliko je primjenjiv

Analiza prikladnosti terapije opioidnim anagleticima prema pojedinom kriteriju prikladnosti prikazana je u Tablici 6 i na Slici 10.

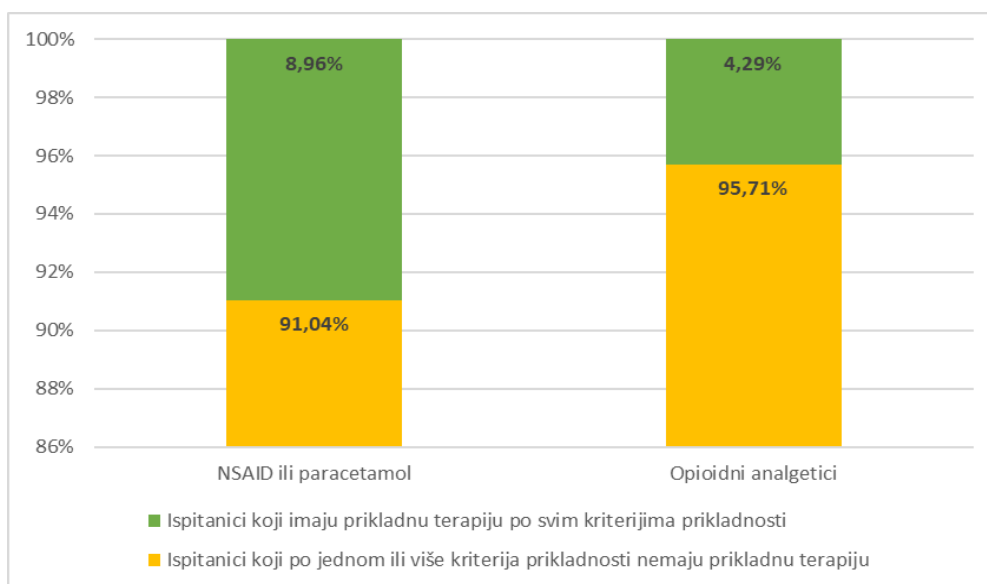
Tablica 6. Udio ispitanika kod kojih pojedini kriterij prikladnosti terapije opioidnim analgeticima nije zadovoljen

| Kriterij | Udio ispitanika kod kojih kriterij nije zadovoljen |
|-----------------|---|
| O1 | 10,00 % |
| O2 | 2,86 % |
| O3 | 4,29 % |
| O4 | 12,86 % |
| O5 | 30,00 % |
| O6 | 47,14 % |
| O7 | 67,80 % |
| O8 | 0,00 % |
| O9 | 0,00 % |
| O10 | 0,00 % |
| O11 | 33,78 % |
| O12 | 0,00 % |
| O13 | 12,86 % |

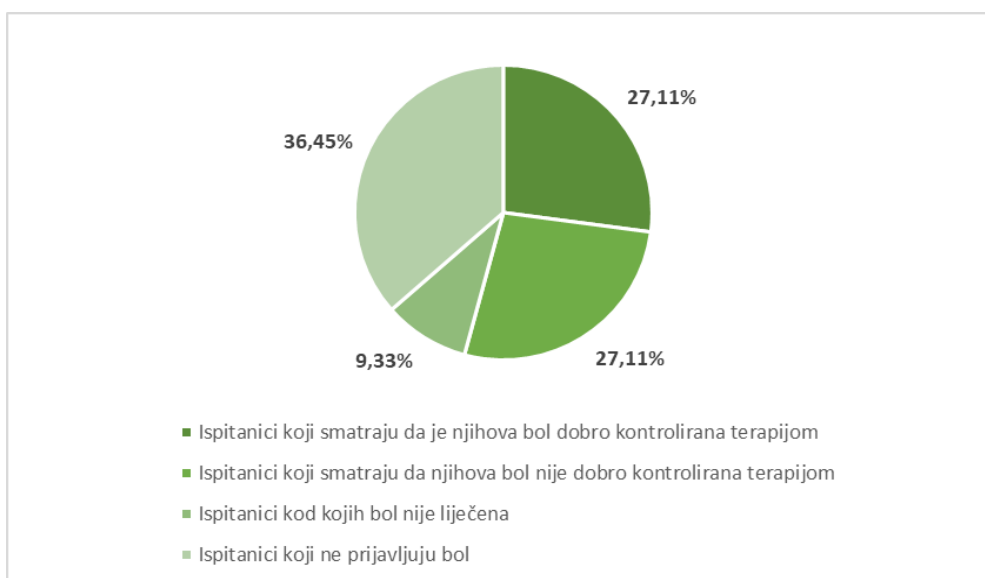


Slika 10. Udio ispitanika kod kojih pojedini kriterij prikladnosti terapije opioidnim analgeticima nije zadovoljen, ukoliko je primjenjiv

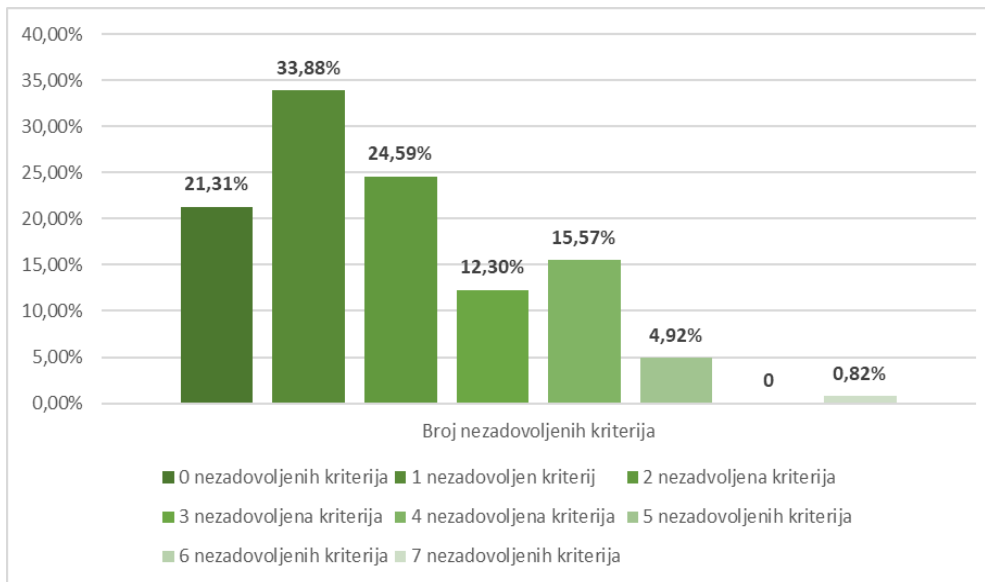
Od ukupno 67 ispitanika, koji koriste NSAIL ili paracetamol, njih 61 (91,04 %) nema prikladnu terapiju po jednom ili više kriterija prikladnosti, a od ukupno 70 ispitanika, koji koriste opioidne analgetike, njih 67 (95,71 %) po jednom ili više kriterija prikladnosti nema prikladno propisanu terapiju (Slika 11). Od 122 ispitanika, koji u terapiji imaju analgetik, 61 ispitanik nema bol koja je dobro kontrolirana terapijom (50,00 %), a od ukupno 225 ispitanika, kod 21 ispitanika bol nije liječena (9,33 %) (Slika 12). Od 122 ispitanika, koji u terapiji imaju analgetik, njih 26 (21,31 %) nema niti jedan kriterij po kojemu je njegova terapija analgeticima neprikladna; 41 ispitanik (33,88 %) ima jedan neprikladan kriterij, a 30 ispitanika (24,59 %) ima neprikladnu terapiju analgeticima po dva kriterija prikladnosti. 15 (12,30 %) ispitanika ima neprikladnu terapiju analgeticima po tri kriterija prikladnosti, dok njih 19 (15,57 %) ima neprikladnu terapiju po 4 kriterija prihvatljivosti; 6 ispitanika (4,92 %) ima neprikladnu terapiju analgeticima prema 5 različitih kriterija prikladnosti, a 1 (0,82%) ispitanik ima neprikladnu terapiju analgeticima prema 7 različitih kriterija prikladnosti (Slika 13).



Slika 11. Udio ispitanika koji imaju neprikladnu terapiju NSAIL-om ili opioidnim analgetikom prema jednom ili više kriterija prikladnosti u ukupnom broju ispitanika koji imaju terapiju NSAIL-om ili opioidnim analgetikom



Slika 12. Prisutnost i kontrola boli kod ispitanika



Slika 13. Udio ispitanika, koji u terapiji imaju analgetik, prema ukupnom broju kriterija neprikladnosti

4.5. Povezanost prikladnosti primjene analgetika s varijablama od značaja

U sklopu ovog istraživanja nastojalo se utvrditi postoji li statistički značajna povezanost između ukupnog broja kriterija prikladnosti prema kojima terapija analgeticima nije prikladna i utilizacije zdravstvene skrbi (hospitalizacije i intervencije hitne službe) te doživljaja vlastitog zdravlja kod ispitanika.

Statistički značajna razlika utvrđena je između prosječnog broja kriterija, po kojima je terapija analgeticima neprikladna, i utilizacije zdravstvene skrbi u proteklih 90 dana ($p = 0,006$). Rezultati Studentovog t-testa također pokazuju statistički značajnu povezanost između prosječnog broja kriterija, po kojima je terapija analgeticima neprikladna, i doživljaja vlastitog zdravlja kao „prosječnog“ ili „lošeg“ ($p < 0,0005$). Povezanost ukupnog broja nezadovoljenih kriterija prikladnosti terapije analgeticima s varijablama od značaja prikazana je u Tablici 7.

Tablica 7. Prosječan broj kriterija prema kojima terapija analgeticima nije prikladna u ovisnosti o utilizaciji zdravstvene skrbi u proteklih 90 dana i doživljaju vlastitog zdravlja

| Varijabla | | Prosječan broj kriterija po kojima terapija analgeticima nije prikladna | p-vrijednost |
|--|------------------------------|---|--------------|
| Utilizacija zdravstvene skrbi u proteklih 90 dana* | NE (208) | 1,08 ± 1,46 | 0,006 |
| | DA (17) | 2,12 ± 1,80 | |
| Doživljaj vlastitog zdravlja | „Izvršno“ ili „Dobro“ (93) | 0,63 ± 1,16 | < 0,005 |
| | „Prosječno“ ili „Loše“ (132) | 1,52 ± 1,61 | |

Rezultati su izraženi kao srednja vrijednost ± standardna devijacija.

p vrijednost određena je Studentovim t testom

* Utilizacija zdravstvene skrbi podrazumijeva hospitalizaciju i posjete hitnoj službi.

5. RASPRAVA

Ovo istraživanje uključilo je osobe starije životne dobi (> 65 godina) te se bavilo procjenom prikladnosti analgetske terapije, s ciljem njene optimizacije i, posljedično, boljih ishoda liječenja. Brojna istraživanja navode kako je bol česta pojava kod korisnika domova za starije te, unatoč dostupnim smjernicama, često nije adekvatno kontrolirana, liječena (Nunziata i ostali 2020; Pringle i ostali 2021; Hunnicutt i ostali 2017) ili je jedno od stanja, koje se često razvije ili pogorša, prilikom prijema (Bakerijan 2022). S obzirom na izrazitu osjetljivost ove dobne skupine, neadekvatna kontrola boli postaje važan zdravstveno-socijalni problem koji znatno utječe na kvalitetu života osoba starije životne dobi.

U ovo je istraživanje bilo uključeno 225 ispitanika smještenih u domovima za starije, pri čemu je veći udio žena (76,90 %) nego muškaraca (23,10 %). Ovaj omjer sukladan je podacima Ministarstva rada, mirovinskog statusa, obitelji i socijalne politike u čijem je Godišnjem statističkom izvješću o domovima i korisnicima socijalne skrbi u Republici Hrvatskoj iz 2020. godine ukupan postotak korisnica domova za starije 72,44 % , a korisnika 27,56 % (Republika Hrvatska-MROSP 2021).

Svi ispitanici imali su propisan barem jedan lijek u svojoj terapiji, a 98,67 % njih svoju terapiju trebalo je koristiti svakodnevno. Samo 15,11 % ispitanika nije imalo dijagnosticirano niti jednu bolest, stanje ili poremećaj, dok je ostatak ispitanika prijavio barem jednu dijagnozu. Najčešće dijagnoze ispitanika bile su anksiozni poremećaj, dijabetes i depresija. Najveći broj ispitanika, koji borave u domovima za starije, imao je dijagnozu iz skupine mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja. Ovaj podatak potkrepljuje činjenica da su najveći broj propisanih lijekova ispitanici imali upravo iz skupine lijekova koji djeluju na živčani sustav. Jednak broj različitih lijekova (n= 46) spadali su u ATK skupinu lijekova koji djeluju na srce i krvožilje, a nakon njih nalazili su se lijekovi koji djeluju na probavni sustav i mijenu tvari. Najpropisivaniji lijekovi bili su pantoprazol (34,22 %), bisoprolol - uključujući kombinirane pripravke (33,77 %), tramadol - uključujući kombinirane pripravke (32,44 %), furosemid (31,11 %) i diazepam (29,78 %). Svi ovi lijekovi navedeni su u HALMED-ovom Izvješću o potrošnji lijekova u 2021. godini kao jedni od 50 najpropisivanijih lijekova, no, u usporedbi s navedenim izvješćem, učestalost njihovog propisivanja bila je nešto drugačija (Agencija za lijekove i medicinske proizvode-HALMED 2022).

Zastupljenost pojedinih terapijskih skupina u uzorku ne poklapa se s HALMED-ovim Izvješćem o potrošnji lijekova iz 2021. godine, što je za očekivati, s obzirom da ono obuhvaća cjelokupnu populaciju, tj. uključuje i osobe mlađe od 65 godina. U HALMED-ovom Izvješću, najzastupljeniji analgetici u 2021. godini su bili ibuprofen, kombinacija tramadola i paracetamol te ketoprofen, a u uzorku se na prvom mjestu našla kombinacija tramadola i paracetamola (30,22 % ispitanika), zatim diklofenak (9,78 % ispitanika) i ibuprofen (8,44 % ispitanika) (Agencija za lijekove i medicinske proizvode-HALMED 2022).

Od 122 ispitanika, koji su u terapiji imali analgetik, kod 78,69 % njih zabilježena je neprikladna terapija analgetikom po jednom ili više kriterija prikladnosti. Gledajući pojedinačno skupine analgetika, neprikladna je terapija nešto češća kod opioidnih analgetika nego kod NSAIL-a ili paracetamola, iako je kod obje skupine lijekova učestalost neprikladne terapije veća od 90,00 %. Najčešći terapijski problem, zabilježen u terapiji ispitanika, izostanak je primjene profilaktičke terapije kod redovite primjene analgetika. U slučaju NSAIL-a, radi se o primjeni IPP-a, ako se NSAIL koristi duže od tjedan dana, a u slučaju opioidnih analgetika riječ je o primjeni laksativa za prevenciju kronične konstipacije. Dok je primjena previsoke doze lijeka zabilježena samo kod NSAIL-a, u obje skupine lijekova vrlo je čest izostanak primjene maksimalne dnevne doze analgetika za starije osobe ukoliko bol nije kontrolirana. Također, relativno je često zabilježena primjena opioidnih analgetika u slučajevima kada oni nisu sigurni, s obzirom na rizične čimbenike pacijenta (primjena uz prisustvo padova ili prijeloma u povijesti bolesti), kao i korištenje u kombinacijama, koje nisu sigurne za pacijente starije životne dobi.

Gastrointestinalna krvarenja povezana s peptičkim ulkusom lošije se podnose kod starijih pacijenata. Klinička prezentacija ovog problema može biti atipična, primjerice, konfuzijom (Shetty i Woodhouse 2012). Terapija NSAIL-ima, niskom dozom acetilsalicilne kiseline i ostalim antiagregacijskim lijekovima te antikoagulansima povezana je s povećanim rizikom od krvarenja i gornjeg i donjeg dijela gastrointestinalnog trakta (Lué i Lanás 2016). Kod starijih pacijenata, NSAIL-i imaju veću vjerojatnost izazivanja gastro-duodenalnih ulceracija i krvarenja (Shetty i Woodhouse 2012). Gastrointestinalne komplikacije NSAIL-a direktno su povezane s dobi i

komorbiditetima pacijenata. Primjena NSAIL-a, iako pacijent u povijesti bolesti ima gastrički ili duodenalni ulkus, zabilježena je kod 1,56 % ispitanika.

Eradikacija *H. pylori* samo minimalno smanjuje incidenciju peptičkih ulcera kod pacijenata koji uzimaju NSAIL-e. S druge strane, kombiniranje NSAIL-a s IPP-ovima smanjuje endoskopski dijagnosticirane peptičke ulkuse (Risser i ostali 2009). Istraživanje provedeno 2016. godine u Turskoj pokazuje da 21,00 % ispitanika s dijagnozom krvarenja gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta, gdje je mogući uzrok krvarenja upotreba NSAIL-a, antiagregacijskih lijekova ili antikoagulansa, prima profilaksu IPP-om. U skupini ispitanika umjerenog ili visokog rizika samo 19,00 % primalo je profilaksu IPP-om (Dincer i ostali 2019).

Kod 61,00 % ispitanika, koji koriste NSAIL dulje od tjedan dana, zabilježena je primjena profilakse IPP-om, što je 41,00 % učestalije nego što je zabilježeno u istraživanju u Turskoj, no i dalje 39,00 % ispitanika ne prima potrebnu profilaksu, a koriste lijekove koji povećavaju rizik od gastrointestinalnog krvarenja. Također, ne smiju se zanemariti rizici kronične upotrebe IPP-a. Smanjenje gastričke kiselosti povezano je s bakterijskom kolonizacijom inače sterilnog gornjeg dijela probavnog trakta, pogotovo bakterijom *Clostridium difficile*. Dugotrajna primjena IPP-a također je povezana sa smanjenjem gustoće kostiju i povećanim rizikom od prijeloma kuka (Kinnear 2012). Zbog ovih rizika, kronična se primjena IPP-a (dulje od 8 tjedana) generalno ne preporučuje. Kod 55,00 % ispitanika zabilježena je upotreba NSAIL-a u kombinaciji s IPP-om duže od 8 tjedana, što povećava rizik od nuspojava dugoročne primjene IPP-a, od kojih za starije osobe poseban rizični čimbenik predstavljaju smanjenje gustoće kostiju te rizici od prijeloma. Treba naglasiti i da je pantoprazol lijek čija je primjena kod ispitanika najčešće zabilježena (34,22 %).

Osim starije životne dobi i visoke doze NSAIL-a, čimbenikom rizika za gastrointestinalnu toksičnost smatra se kombiniranje ovih lijekova s antiagregacijskim lijekovima, kortikosteroidima i antikoagulansima (Dincer i ostali 2019). Kod 17,91 % ispitanika doza NSAIL-a bila je viša od definirane maksimalne dnevne doze za starije osobe. Istodobna primjena NSAIL-a sa antikoagulansima zabilježena je kod 12,50 % ispitanika, jednako kao i primjena NSAIL-a sa antiagregacijskim lijekovima bez profilakse IPP-om. Primjena NSAIL-a u kombinaciji s oralnim ili parenteralnim kortikosteroidima zabilježena je rjeđe, kod 1,56 % ispitanika.

70 ispitanika (31,11 % ukupnog broja ispitanika) imalo je opioidni analgetik u svojoj terapiji, od čega je njih 10,00 % nije imalo jasnu indikaciju za primjenu opioidnog analgetika. Najkorišteniji lijekovi u ovoj skupini bili su kombinacija tramadola i paracetamola te tramadol. Samo je troje ispitanika, koji koriste ove lijekove, imalo prikladnu terapiju po svim kriterijima prikladnosti (4,29 %). Padovi su vodeći uzrok ozljeda i smrtnosti povezane s ozljedama kod osoba starije životne dobi (Seppala i ostali 2021). Jedna trećina osoba starijih od 65 godina padne barem jednom godišnje, a 20,00 % tih padova rezultira ozljedom (Dautzenberg i ostali 2021). Padovi su često rezultat više različitih faktora, a jedan od najprominentnijih su lijekovi koji povećavaju rizik od padova (Seppala i ostali 2021)). 30,00 % osoba koje imaju pad u anamnezi skloni su ponovnom padanju. Većina faktora rizika, koji pridonose padovima, mogu se izbjeći. Osim samog pada, dodatan problem koji se javlja je da pacijenti razvijaju strah od padova, koji rezultira smanjenjem aktivnosti i funkcionalnosti, anksioznošću te ponekad i depresijom. Strah od padova također je i dodatni faktor rizika za padove (Ang, Low, i How 2020).

Većina alata navodi opioidne analgetike kao potencijalno neprikladne upravo zbog povećanog rizika od padova. STOPPFall alat, razvijen 2020. godine, svrstava opioidne analgetike u lijekove koji povećavaju rizik od padova već u prvom krugu konsenzusa (Seppala i ostali 2021) (alat je nastao konsenzusom stručnjaka koristeći metodu konsenzusa kroz tri kruga). *Beers* kriteriji preporučuju izbjegavanje opioidnih analgetika kod pacijenata koji u povijesti bolesti imaju padove ili prijelome (Samuel 2015). Primjena opioidnih analgetika, iako su u povijesti bolesti prisutni padovi ili prijelomi, zabilježena je kod 30,00 % ispitanika. Također, STOPPFall alat navodi i druge lijekove koji povećavaju rizik od padova ili prijeloma, a među kojima se nalaze antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici, benzodiazepini te benzodiazepinima slični lijekovi, iz čega je jasno da kombiniranje ovih lijekova znatno povećava rizik od padova i prijeloma kod pacijenata starije životne dobi (Seppala i ostali 2021). Kombiniranje opioidnih analgetika s dva ili više CNS-aktivnih lijekova zabilježeno je kod 47,11 % ispitanika.

Opioidni analgetici uzrokuju konstipaciju tako da održavaju ili povećavaju tonus glatkih mišića, suprimiraju peristaltiku te povećavaju tonus ileocekalne valvule i analnog sfinktera (Rutter 2012). Konstipacija je nuspojava opioidnih analgetika, koja ne prestaje s vremenom, te pacijenti, koji dugoročno koriste opioide, najčešće trebaju laksativ ili omekšivač stolice. Propisivanje laksativa najčešća je mjera kod konstipacije uzrokovane opioidnim analgeticima (Knaggs i Hobbs 2012).

Kod čak 67,80 % ispitanika zabilježena je kronična primjena opioidnih analgetika bez propisivanja laksativa. Nije pronađena statistički značajna povezanost između dugoročne primjene opioidnih analgetika bez primjene laksativa i pojave kronične konstipacije.

Od ukupnog broja ispitanika, 63,55 % ispitanika prijavljuje prisustvo boli, a 27,11 % smatra svoju bol kontroliranom, dok 27,11 % ukupnog broja ispitanika smatra da njihova bol nije adekvatno kontrolirana. Kod 9,33 % ispitanika bol uopće nije liječena. Da bi bol bila adekvatno kontrolirana, važan je multidisciplinarni pristup liječenju, što znači da je poželjno da se, osim farmakoterapije, provode i metode fizikalne medicine te različite metode iz područja psihologije.

Posebno je značajno da su rezultati ovog istraživanja potvrdili hipotezu da je neprikladna primjena analgetika povezana s većom utilizacijom zdravstvene skrbi i lošijim zdravstvenim statusom ispitanika. Utvrđena je statistički značajna povezanost između prosječnog broja kriterija prikladnosti i utilizacije zdravstvene skrbi u proteklih 90 dana ($p = 0,006$) te između prosječnog broja kriterija prikladnosti i izjašnjavanja o vlastitom zdravlju kao „prosječnom“ ili „lošem“ ($p < 0,005$). Ovi rezultati ukazuju na potrebu za posvećivanjem više pažnje terapiji analgeticima kod pacijenata starije životne dobi te za racionalnijom primjenom ovih lijekova. Korist od racionalnije primjene analgetika ne očituje se samo u depreskripciji i smanjivanju politerapije, već i u eskalaciji doze ili uvođenju analgetika radi bolje kontrole boli, što je vidljivo iz činjenice da 27,11 % ispitanika smatra da njihova bol nije dovoljno dobro kontrolirana terapijom, a kod 9,33 % ispitanika bol uopće nije kontrolirana. Još jedan značajan element racionalizacije farmakoterapije je opravdano i pravovremeno uvođenje novih lijekova, primjerice IPP-ova kod kronične terapije NSAID-ima ili laksativa kod kronične terapije opioidnim analgeticima.

Značajan broj terapijskih problema, zabilježenih u ovom istraživanju, može se riješiti racionalnom depreskripcijom. Istraživanja pokazuju da depreskripcija može prevenirati daljnje padove kod pacijenata, kod kojih su padovi zabilježeni (Liacos, Page, i Etherton-Beer 2020). Također, istraživanja pokazuju da je depreskripcija siguran postupak te da ne pridonosi povećanju smrtnosti kod pacijenata (Liacos, Page, i Etherton-Beer 2020). Ne smiju se zanemariti potencijalne barijere u procesu depreskripcije, koje najčešće nastaju zbog bojazni pacijenata od relapsa bolesti ili simptoma ustezanja te zbog nedovoljne količine vremena provedenog sa zdravstvenim djelatnikom i manjka upućenosti u proces depreskripcije. Barijere koje se javljaju tijekom

depreskripcije naglašavaju važnost detaljnog informiranja i uključivanja bolesnika u proces. Primjerice, pacijenti, koji su primili pismenu brošuru o štetnosti Z-lijekova i alternativnim terapijskim opcijama, bili su puno skloniji procesu depreskripcije od onih, koji nisu primili takvu brošuru (Liacos, Page, i Etherton-Beer 2020). Ključan korak u procesu depreskripcije je donošenje depreskripcijskog plana. Depreskripcijski plan treba biti temeljen na ciljevima skrbi dogovorenim s pacijentom. Uobičajen proces depreskripcije obuhvaća temeljito prikupljenu medikacijsku povijest, identifikaciju lijekova koje je potrebno ukloniti iz terapije i uspostavljanje liste prioriteta za depreskripciju, razvoj detaljnog plana depreskripcije lijekova, njegovu implementaciju i praćenje uspješnosti procesa depreskripcije te prilagođavanje plana depreskripcije. Izrazito je važno da se o depreskripciji komunicira i s ostalim sudionicima zdravstvene skrbi kako prilikom transfera skrbi ne bi došlo do poremećaja u planu depreskripcije (Royal Australian College of General Practitioners 2019a).

Pri interpretaciji rezultata ovog istraživanja treba uzeti u obzir i njegova ograničenja. Iako su u istraživanje uključeni ispitanici iz tri različite hrvatske regije te je broj ispitanika proizašao iz izračunate veličine uzorka, treba imati na umu da uzorak nije odabran nasumično i ne možemo ga smatrati reprezentativnim za sve osobe u Hrvatskoj koje borave u domovima za starije.

Još jedno ograničenje jest da je značajan dio ispitanika imao terapiju analgeticima propisanu po potrebi, stoga se nije moglo zaključiti je li terapija akutna ili kronična i jesu li doze lijekova prikladne. Za procjenu kriterija, koji uzimaju u obzir dozu i interval doziranja pojedinog lijeka, ispitanici s analgetikom propisanim po potrebi su bili isključeni iz pojedine analize te je za pretpostaviti da je istraživanje podcijenilo neke kriterije i da bi problem neprikladnosti mogao biti i veći nego smo ovdje prikazali. Nadalje, kod nekih ispitanika je zabilježena primjena paracetamola u analgetske svrhe. Budući da paracetamol ne spada u skupinu NSAID, većina kriterija prikladnosti za NSAID-e nije primjenjiva za taj lijek, tako da su u procjeni prikladnosti terapije paracetamolom korišteni samo oni kriteriji koji su primjenjivi na paracetamol. Također valja napomenuti da je dojam ispitanika o kontroli boli terapijom subjektivan, te su, sukladno tome, za procjenu kontrole boli korištena pitanja o učestalosti, snazi i perzistenciji boli, a ne samo pitanja o subjektivnom osjećaju kontrole boli. Studija je provedena u domovima za starije, gdje su obično smještene osobe koje boluju od većeg broja kroničnih bolesti i imaju više lijekova u terapiji. Kako bi se mogla provesti sveobuhvatna analiza prikladnosti terapije analgeticima kod osoba starije

životne dobi, potrebno je provesti ispitivanje i među hospitaliziranim bolesnicima te pacijentima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Ujedinjeni narodi smatraju da će do 2050. godine oko 16,00 % globalne populacije biti starije od 65 godina (United Nations), a, na temelju podataka Državnog zavoda za statistiku, iz popisa stanovništva Republike Hrvatske iz 2021. godine vidljivo je da su 22,33 % stanovništva činile osobe starije od 65 godina (Državni zavod za statistiku 2022). Iz ovoga se može zaključiti da se za hrvatsko stanovništvo, iako malobrojno, može reći da spada u skupinu “starog stanovništva”. Stoga, zdravstvena pitanja, koja se tiču populacije starije životne dobi, itekako dobivaju na značaju. Neadekvatno kontrolirana bol samo je jedan od problema s kojima se nerijetko susreće starija populacija.

Ovo istraživanje pokazalo je da ispitanici koji zadovoljavaju veći broj kriterija neprikladnosti terapije analgeticima češće imaju lošiji subjektivni doživljaj vlastitog zdravlja te imaju veću potrebu za korištenjem zdravstvene skrbi (hospitalizacija i hitna služba) u odnosu na ostatak ispitanika. Time je potvrđena glavna hipoteza kojom se vodilo ovo istraživanje, odnosno može se reći da postoji poveznica između neprikladne primjene analgetika te lošijeg zdravstvenog i funkcionalnog statusa osoba starije životne dobi. Nadalje, osobe, koje trpe bol, više podliježu razvoju drugih zdravstvenih stanja, poput depresije, generaliziranog anksioznog poremećaja, paničnog poremećaja i nesаницe (Ivanušić i Harangozo 2014), za koje je također primijećeno da su zastupljeni problemi kod ispitanika ovog istraživanja. Sva ta stanja mogu povećati negativan doživljaj boli te dovesti do njene egzacerbacije, a kombinacija lijekova, koja se propisuje za liječenje tih bolesti, dodatno povećati rizik od lošijih ishoda liječenja u toj ranjivoj populaciji.

Intervencije farmaceuta u domovima za starije izrazito su bitne, no, nažalost, rijetko prisutne u praksi. Meta-analiza, koju su 2019. godine proveli Lee i suradnici (Lee, Mak, i Tang 2019), pokazala je da farmaceutske intervencije u domovima za starije imaju brojne koristi, poput smanjenja mortaliteta i broja hospitalizacija, smanjenja broja padova među korisnicima, smanjenja broja propisanih lijekova te optimizacije farmakoterapije. Sve su ove koristi popraćene i redukcijom troškova zdravstvene skrbi, što sveukupno ukazuje na moguće benefite uključivanjem farmaceuta u zdravstvenu skrb štićenika ovih domova.

6. ZAKLJUČCI

Temeljem rezultata dobivenih analizom i statističkom obradom prikupljenih podataka osoba starije životne dobi koje borave u domovima za starije u različitim dijelovima Republike Hrvatske te usporedbom s odgovarajućom literaturom, može se zaključiti sljedeće:

1. Najveći broj ispitanika imao je dijagnozu iz skupine mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja, a pokazano je da dijagnoze iz te skupine mogu povećati negativan doživljaj boli te dovesti do njezine egzacerbacije.
2. 27,11 % ispitanika navodi da je njihova bol prikladno kontrolirana.
3. 91,04 % ispitanika, koji u svojoj terapiji imaju NSAIL ili paracetamol, nema prikladnu terapiju po jednom ili više kriterija prikladnosti.
4. 95,71 % ispitanika, koji u svojoj terapiji imaju opioidni analgetik, nema prikladnu terapiju po jednom ili više kriterija prikladnosti.
5. Najčešći razlozi neprikladnosti terapije za NSAIL bili su primjena NSAIL-a duže od tjedan dana bez profilakse IPP-om, korištenje kombinacije NSAIL-a i IPP-a duže od 8 tjedana te izostanak primjene maksimalne doze lijeka, ako nije postignuta kontrola boli.
6. Najčešći razlog neprikladnosti terapije za opioid analgetike bili su redovita primjena ovih lijekova bez profilaktičke primjene laksativa, primjena opioidnog analgetika s dva ili više CNS-aktivna lijeka te preniska doza opioidnog analgetika, s obzirom da bol nije kontrolirana.
7. Ispitanici, u kojih je u prosjeku utvrđen veći broj kriterija neprikladnosti terapije analgeticima, ujedno su i češće imali potrebu za utilizacijom zdravstvene skrbi u proteklih 90 dana.
8. Ispitanici, u kojih je u prosjeku utvrđen veći broj kriterija neprikladnosti terapije analgeticima, u većoj su mjeri percipirali vlastito zdravlje kao lošije („prosječno“ ili „loše“).
9. Uključivanje ljekarnika u tim koji skrbi za osobe starije životne dobi, koje borave u domovima za starije, moglo bi biti korisno u vidu utvrđivanja neprikladnosti terapije i optimizacije farmakoterapije analgeticima te, posljedično, voditi ka boljim ishodima liječenja.

7. ZAHVALA

Zahvaljujemo mentorici izv. prof. dr. sc. Maji Ortner Hadžiabdić na ukazanom povjerenju, velikom strpljenju i pomoći pri pisanju rada. Zahvaljujemo joj na svim odgovorima na naša pitanja, uloženom vremenu i trudu te pruženoj mogućnosti za pisanje ovog znanstvenog rada. Također, zahvaljujemo i Dori Belec, mag. pharm., na pomoći i savjetima prilikom pisanja rada.

8. LITERATURA

- Agencija za lijekove i medicinske proizvode-HALMED. 2022. „Izvešće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2021. godini“. 2022. <https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/>.
- Agencija za lijekove i medicinske proizvode-HALMED. „Baza lijekova“. Pristupljeno 23. ožujak 2023. <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>.
- Ang, GC, SL Low, i CH How. 2020. „Approach to falls among the elderly in the community“. *Singapore Medical Journal* 61 (3): 116–21. <https://doi.org/10.11622/smedj.2020029>.
- Bakerijan, D. 2022. „MSD Manual-Consumer Version: Nursing homes“. 2022. <https://www.msmanuals.com/home/older-people%E2%80%99s-health-issues/providing-care-to-older-people/nursing-homes>.
- Breivik, HPC. Borchgrevink, SM Allen, LA Rosseland, L Romundstad, EK Breivik Hals, G Kvarstein, i A Stubhaug. 2008. „Assessment of pain“. *British Journal of Anaesthesia*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/bja/aen103>.
- Cavalieri, TA. 2005. „Management of pain in older adults.“ *The Journal of the American Osteopathic Association* 105 (3 Suppl 1): S12-7.
- Couteur, DG, SN Hilmer, N Glasgow, V Naganathan, RG Cumming. Le. 2004. „Prescribing in older people.“ *Aust Fam Physician*. 33 (10): 777–81.
- Croke, L. 2020. „Beers Criteria for Inappropriate Medication Use in Older Patients: An Update from the AGS.“ *American family physician* 101 (1): 56–57.
- Dautzenberg, L, S Beglinger, S Tsokani, S Zevgiti, RCMA Raijmann, N Rodondi, RJPM Scholten, i ostali. 2021. „Interventions for preventing falls and fall-related fractures in community-dwelling older adults: A systematic review and network meta-analysis“. *Journal of the American Geriatrics Society* 69 (10): 2973–84. <https://doi.org/10.1111/jgs.17375>.
- Díez R, R Cadenas , J Susperregui , AM Sahagún, N Fernández , JJ García , M Sierra ,C López. 2022. „Potentially Inappropriate Medication and Polypharmacy in Nursing Home Residents: A Cross-Sectional Study“. *J Clin Med*. 11 (13): 3808.
- Dincer, D, EU Karanci, M Akin, i H Adanir. 2019. „NSAID, antiagregant, and or anticoagulant-related upper gastrointestinal bleeding: Is there any change in prophylaxis rate after a 10-year

- period?“ *The Turkish Journal of Gastroenterology* 30 (6): 505–10.
<https://doi.org/10.5152/tjg.2019.19057>.
- Domenichiello, AF., i CE Ramsden. 2019. „The silent epidemic of chronic pain in older adults“. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 93: 284–90.
<https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2019.04.006>.
- Državni zavod za statistiku. 2022. „Popis 2021.“ 2022. <https://dzs.gov.hr/u-fokusu/popis-2021/88>.
- Duraković, Z, i D Vitezić. 2013. „Pharmacodynamics and pharmacokinetics in the elderly“. *Periodicum biologorum* 115 (4): 517–20.
- Fick DM, J Cooper ,W Wade , J Waller , J Maclean , M Beers. 2012. „Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. Results of a US Consensus Panel of Experts.“ *Arch. Intern. Med.* 163: 27162724.
- Gellad, WF, JL Grenard, i ZA Marcum. 2011. „A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: Looking beyond cost and regimen complexity“. *American Journal Geriatric Pharmacotherapy* 9 (1): 11–23. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2011.02.004>.
- „Guidance on the management of pain in older people“. 2013. *Age and Ageing* 42 (suppl_1): i1–57. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs200>.
- Halli-Tierney, AD, C Scarbrough, i D Carroll. 2019. „Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing.“ *American family physician* 100 (1): 32–38.
- Holford, NH. 2020. „Farmakokinetika i farmakodinamika: racionalno doziranje i vremenski tijek učinka lijeka“. U *Temeljna i klinička farmakologija*, uredio Vladimir Trkulja, Melita Šalković-Petrišić, i Marijan Klarica, 14. izd., 41–55. Zagreb: Medicinska naklada.
- Hunnicut, JN, CM Ulbricht, J Tjia, i KL Lapane. 2017. „Pain and pharmacologic pain management in long-stay nursing home residents“. *Pain* 158 (6): 1091–99.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000887>.
- IASP. 2020. „IASP Announces Revised Definition of Pain“. 2020. <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/>.
- interRAI. 2020. „interRAI Long-Term Care Facilities (LTCF) Assessment Form and User’s Manual (Standard English Edition), 10.0“. <https://ebooks.interrai.org/explore;searchText=long%20term%20care%20facilites%20manual%2010.00;mainSearch=1;themeName=Green-Theme>.

- Ivanušić, J, i A Harangozo. 2014. „Psihološko-psihijatrijski aspekti liječenja boli“. *Medicus* 23 (1): 15–22.
- Katzung, B. 2020. „Posebnosti primjene lijekova u starijih osoba“. U *Temeljna i klinička farmakologija*, uredio Vladimir Trkulja, Melita Šalković-Petrušić, i Marijan Klarica, 14. izd., 1058–67. Zagreb: Medicinska naklada.
- Kinnear, M. 2012. „Peptic ulcer disease“. U *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, uredio Roger Walker i Cate Whittlesea, 5., 162–85. Churchill Livingstone/Elsevier.
- Knaggs, RD., i GJ Hobbs. 2012. „Pain“. U *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, uredio Roger Walker i Cate Whittlesea, 5., 519–35. Churchill Livingstone/Elsevier.
- Lee, SWH , VSL Mak, i YW Tang. 2019. „Pharmacist services in nursing homes: A systematic review and meta-analysis“. *British Journal of Clinical Pharmacology*. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/bcp.14101>.
- Liacos, M, AT Page, i C Etherton-Ber. 2020. „Deprescribing in older people“. *Australian Prescriber* 43 (4): 114–20. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.033>.
- Loeser, JD., i R Melzack. 1999. „Pain: an overview“. *The Lancet* 353 (9164): 1607–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01311-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01311-2).
- Lué, A, i A Lanás. 2016. „Protons pump inhibitor treatment and lower gastrointestinal bleeding: Balancing risks and benefits“. *World Journal of Gastroenterology* 22 (48): 10477. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i48.10477>.
- Majerić-Kogler, V. 2014. „Akutna bol“. *Medicus* 23 (2): 83–92.
- Marriott, J, P Cockwell, i S Stringer. 2012. „Chronic kidney disease and end-stage renal disease“. U *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, uredio Roger Walker i Cate Whittlesea, 5. izd., 272–95. Churchill Livingstone/Elsevier.
- McLean, AJ, i DG Le Couteur. 2004. „Aging Biology and Geriatric Clinical Pharmacology“. *Pharmacological Reviews* 56 (2): 163–84. <https://doi.org/10.1124/pr.56.2.4>.
- Mimica Matanović, S. 2014. „Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika“. *Medicus* 23 (1): 31–46.
- Morin, L, ML Laroche, G Texier, i K Johnell. 2016. „Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Living in Nursing Homes: A Systematic Review“. *Journal of the American Medical Directors Association*. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.06.011>.

- Motter, FR, SN Hilmer, i VM Vieira Paniz. 2019. „Pain and Inflammation Management in Older Adults: A Brazilian Consensus of Potentially Inappropriate Medication and Their Alternative Therapies“. *Frontiers in Pharmacology* 10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01408>.
- Negm, A, i D Furst. 2020. „Nesteroidni protuupalni lijekovi, antireumatski lijekovi koji modificiraju bolest, neopioidni analgetici i lijekovi za liječenje uloga“. U *Temeljna i klinička farmakologija*, uredio Vladimir Trkulja, Melita Šalković-Petrišić, i Marijan Klarica, 14. izd., 632–66. Zagreb: Medicinska naklada.
- Nunziata, V, M Proietti, E Saporiti, L Calcaterra, Y Rolland, B Vellas, i M Cesari. 2020. „Pain Management in Nursing Home Residents: Results from the Incur Study“. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1443-z>.
- O’Mahony, D, D O’Sullivan, S Byrne, M Noelle O’Connor, C Ryan, i P Gallagher. 2014. „STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2“. *Age and Ageing* 44 (2): 213–18. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu145>.
- Pringle, J, AS Alvarado Vázquez Mellado, E Haraldsdottir, F Kelly, i J Hockley. 2021. „Pain assessment and management in care homes: understanding the context through a scoping review“. *BMC Geriatrics* 21 (1). <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02333-4>.
- Puljak, L, i D Sapunar. 2014. „Fenomen boli – anatomija, fiziologija, podjela boli“. *Medicus* 23 (1): 7–13.
- Republika Hrvatska-MROSP. 2021. „Godišnje statističko izvješće o domovima i korisnicima socijalne skrbi u Republici Hrvatskoj u 2020. godini“.
- Riester, MR, P Goyal, MA Steinman, Y Zhang, MF Rodriguez, DR Paul, i AR Zullo. 2022. „Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Prescribing in US Nursing Homes, 2013–2017“. *Journal of General Internal Medicine*. Springer. <https://doi.org/10.1007/s11606-022-07825-6>.
- Risser, A, D Donovan, J Heintzman, i T Page. 2009. „NSAID prescribing precautions.“ *American family physician* 80 (12): 1371–78.
- Rochon, PA. 2023. „Drug prescribing for older adults“. 2023. <https://www.uptodate.com/contents/drug-prescribing-for-older-adults>.
- Royal Australian College of General Practitioners. 2019a. „Silver-Book-5th-edn-Part-A-Deprescribing“. RACGP aged care clinical guide (Silver Book). 2019.

- <https://www.racgp.org.au/getattachment/1e7f5be2-910e-44e6-8274-6a8263fcd8dd/Deprescribing.aspx>.
- Royal Australian College of General Practitioners. 2019b. „Silver-Book-5th-edn-Part-A-Pain“. RACGP aged care clinical guide (Silver Book). 2019.
- Royal Australian College of General Practitioners. 2019c. „Silver-Book-5th-edn-Part-A-Polypharmacy“. RACGP aged care clinical guide (Silver Book). 2019. <https://www.racgp.org.au/getattachment/30b93620-3fc3-4eda-8a92-d3ae1248b5f0/Polypharmacy.aspx>.
- Rutter, P. 2012. „Constipation and diarrhoea“. U *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, uredio Roger Walker i Cate Whittlesea, 5., 209–22. Churchill Livingstone/Elsevier.
- Samuel, MJ. 2015. „American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults“. *Journal of the American Geriatrics Society* 63 (11): 2227–46. <https://doi.org/10.1111/jgs.13702>.
- Schuler, M, N Njoo, M Hestermann, P Oster, i K Hauer. 2004. „Acute and chronic pain in geriatrics: Clinical characteristics of pain and the influence of cognition“. *Pain Medicine* 5 (3): 253–62. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2004.04040.x>.
- Schumacher, M, A Basbaum, i R Naidu. 2020. „Opioidni analgetici i antagonisti“. U *Temeljna i klinička farmakologija*, uredio Vladimir Trkulja, Melita Šalković-Petrišić, i Marijan Klarica, 14. izd., 553–74. Zagreb: Medicinska naklada.
- Seppala, LJ, M Petrovic, J Ryg, G Bahat, E Topinkova, K Szczerbińska, TJM van der Cammen, i ostali. 2021. „STOPPFall (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk): a Delphi study by the EuGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs“. *Age and Ageing* 50 (4): 1189–99. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa249>.
- Shetty, HGM, i K. Woodhouse. 2012. „Geriatrics“. U *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, uredio Roger Walker i Cate Whittlesea, 5., 149–62. London: Churchill Livingstone/Elsevier.
- Storms, H, K Marquet, B Aertgeerts, i N Claes. 2017. „Prevalence of inappropriate medication use in residential long-term care facilities for the elderly: A systematic review“. *European Journal of General Practice*. Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/13814788.2017.1288211>.
- Svjetska zdravstvena organizacija. 2022. „Ageing and health“. 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.

- United Nations. „Ageing“. Pristupljeno 13. travanj 2023. <https://www.un.org/en/global-issues/ageing>.
- UpToDate. 2023. „Dosing and selected characteristics of analgesic drugs for treatment of persistent pain in older adults“. Pristupljeno 23. ožujak 2023. https://www.uptodate.com/contents/image/print?imageKey=ANEST%2F95621&topicKey=PALC%2F86302&source=see_link.
- Vrdoljak, D, i JA Borovac. 2015. „Medication in the elderly - considerations and therapy prescription guidelines“. *Acta Medica Academica* 44 (2): 159. <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.142>.
- Zis, P, A Daskalaki, I Bountouni, P Sykioti, G Varrassi, i A Paladini. 2017. „Depression and chronic pain in the elderly: Links and management challenges“. *Clinical Interventions in Aging*. Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/CIA.S113576>.

9. SAŽETAK

Nikola Bišćan i Bruna Burić

PROCJENA PRIKLADNOSTI TERAPIJE ANALGETICIMA KOD PACIJENATA SMJEŠTENIH U DOMOVIMA ZA STARIJE OSOBE

Starenje ljudskog organizma prate brojne, uglavnom ireverzibilne, fiziološke promjene, što može utjecati na izmijenjenu farmakodinamiku i farmakokinetiku lijekova, te ga je potrebno uzeti u obzir pri propisivanju lijekova osobama ove dobne skupine. Također, gerijatrijska populacija je, zbog multimorbiditeta, izložena politerapiji, koja često uključuje potencijalno neprikladne lijekove za osobe starije životne dobi. U jedno od učestalih stanja koje je potrebno liječiti u toj populaciji spada i bol. Bol se opisuje kao nelagodno emocionalno ili osjetilno iskustvo, koje može biti povezano s pravim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. Bol je čest zdravstveni problem u osoba starije životne dobi te im, osim kliničkog, može predstavljati rizik i od narušavanja kvalitete života te funkcionalnog statusa. Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti prikladnost terapije analgeticima kod ispitanika smještenih u domovima za starije osobe te utvrditi povezanost neprikladne terapije boli s ishodima liječenja. Opservacijsko, presječno istraživanje obuhvatilo je osobe od 65 i više godina, koje borave u domovima za starije osobe u različitim dijelovima Hrvatske (Grad Zagreb, Slavonija i Dalmacija). Provedeno istraživanje dio je većeg istraživanja u sklopu projekta “*Grant Schemes at CU*” (START/MED/093). U istraživanje je uključeno 225 ispitanika prosječne dobi $83,00 \pm 6,22$ godine. Procjena prikladnosti propisane terapije temeljila se na *Beers* kriterija, START i STOPP kriterija te aktualnih smjernica za liječenje boli kod pacijenata starije životne dobi te je na temelju njih izrađen popis kriterija za procjenu prikladnosti terapije nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) i opioidnim analgeticima. Prema navedenim kriterijima, samo je 8,96 % ispitanika, koji koriste NSAIL ili paracetamol, imalo prikladnu terapiju. Od ispitanika, koji u terapiji imaju opioidni analgetik, samo 4,29 % njih je imalo prikladnu terapiju. Najčešći razlozi neprikladnosti terapije za NSAIL bili su primjena NSAIL-a duže od tjedan dana bez profilakse IPP-om, korištenje kombinacije NSAIL-a i IPP-a duže od 8 tjedana te izostanak primjene maksimalne doze lijeka, ako nije postignuta kontrola boli. Kod opioidnih analgetika, najčešći razlog neprikladnosti terapije bio je redovita primjena ovih lijekova bez profilaktičke primjene laksativa, primjena opioidnog analgetika s dva ili više CNS-aktivna lijeka te preniska

doza opioidnog analgetika, s obzirom da bol nije kontrolirana. Utvrđena je statistički značajna povezanost između prosječnog broja kriterija neprikladnosti terapije analgeticima i utilizacije zdravstvene skrbi u proteklih 90 dana ($p = 0,006$) te između prosječnog broja kriterija neprikladnosti i percepcije vlastitog zdravlja ($p < 0,005$). Ispitanici, u kojih je utvrđen veći broj kriterija neprikladne terapije, češće su imali potrebu za korištenjem zdravstvene skrbi i u većoj su mjeri percipirali vlastito zdravlje kao „prosječno“ ili „loše“. Ovi rezultati ukazuju na potrebu za posvećivanjem više pažnje terapiji analgeticima kod pacijenata starije životne dobi te za racionalnijom primjenom ovih lijekova, čemu uvelike može pridonijeti uključivanje farmaceuta u skrb o pacijentima smještenim u domovima za starije osobe. Potrebna su daljnja istraživanja na većem broju ispitanika na različitim razinama zdravstvene skrbi, kako bi se mogla provesti sveobuhvatna analiza prikladnosti terapije analgeticima u osoba starije životne dobi.

Ključne riječi: starija životna dob, bol, prikladnost terapije, racionalna primjena lijekova

10. SUMMARY

Nikola Bišćan and Bruna Burić

ASSESSMENT OF THE ANALGESIC THERAPY APPROPRIATENESS IN OLDER PATIENTS LIVING IN LONG-TERM CARE FACILITIES

Due to the multimorbidity that the geriatric population often faces, it is common for older adults to require a large number of medications, which represents an additional burden on the healthcare system, and can pose challenges to optimizing therapy, especially if polytherapy is present. The ageing of the human body is accompanied by numerous, primarily irreversible, physiological changes, which, given that these changes can affect the pharmacodynamics and pharmacokinetics of drugs, should not be ignored when prescribing medications for people of this age group. Pain is generally described as an uncomfortable emotional or sensory experience that may be associated with actual or potential tissue damage. Research has shown that this health problem is most often encountered in older adults and it can pose a risk for impairing the quality of life and functional status, in addition to the clinical problem. The aim of this study was to assess the appropriateness of analgesic therapy in older adults residing in long-term care facilities and to determine the impact of inappropriate pain management on the health status of respondents. This observational study included people aged 65 and over from five long-term care facilities located in different parts of Croatia (City of Zagreb, Slavonia and Dalmatia). The conducted research is part of a larger research project "Grant Schemes at CU" (START/MED/093). 225 respondents with an average age of 83.00 ± 6.22 years were included in the research. The assessment of the appropriateness of the prescribed therapy was carried out by compiling a list of criteria for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and opioid analgesics based on the Beers criteria, START and STOPP criteria and evidence-based guidelines for the treatment of pain in older adults. Only 8.96% of respondents using NSAIDs or paracetamol had adequate therapy according to all appropriateness criteria. Of the respondents treated with an opioid analgesic, only 4.29% had adequate therapy according to all appropriateness criteria. A statistically significant correlation was found between the average number of analgesic appropriateness criteria and the utilization of health care in the past 90 days ($p = 0.006$) and also between the average number of appropriateness

criteria and self-reported health ($p < 0.001$). In conclusion, the study underscores the necessity for improving the appropriateness of analgesic therapy in older adults residing in long-term care facilities. The involvement of pharmacists in patient care can significantly contribute to the rational use of these drugs. However, further research on a larger sample size and diverse healthcare settings is needed to conduct a comprehensive analysis of the appropriateness of analgesic therapy for older adults.

Keywords: older patients, pain, treatment appropriateness, rational use of drugs

11. PRILOZI

Prilog 1. Najčešći lijekovi u terapiji ispitanika

| ATK šifra lijeka | Generički naziv lijeka | N (%) ispitanika |
|------------------|--|------------------|
| A02BC02 | Pantoprazol | 77 (34,22) |
| C07AB07 | Bisoprolol (uključujući kombinacije) | 76 (33,77) |
| N02AX02 | Tramadol (uključujući kombinacije) | 73 (32,44) |
| C03CA01 | Furosemid | 70 (31,11) |
| N05BA01 | Diazepam | 67 (29,78) |
| B01AC06 | Acetilsalicilna kiselina | 62 (27,56) |
| C09AA04 | Perindopril (uključujući kombinacije) | 53 (23,56) |
| C10AA05 | Atorvastatin (uključujući kombinacije) | 40 (17,78) |
| N05CF02 | Zolpidem | 40 (17,78) |
| A12BA01-03 | Kalijeve soli | 38 (16,89) |

| | | |
|---------|-------------------------------------|-------------|
| N05BA12 | Alprazolam | 36 (16) |
| A11CC05 | Kolekalciferol | 36 (16) |
| A10BA02 | Metformin (uključujući kombinacije) | 35 (15,56) |
| C09AA05 | Ramipril (uključujući kombinacije) | 34 (15,11) |
| C08CA01 | Amlodipin | 30 (13,33) |
| H03AA01 | Levotiroksin-Na | 28 (12,44) |
| B01AA03 | Varfarin | 24 (10,67) |
| M01AB05 | Diklofenak | 23 (10,22) |
| C02AC05 | Moksonidin | 23 (10,22) |
| A10A | Inzulini | 22 (9,78) |
| C09CA03 | Valsartan (uključujući kombinacije) | 21 (9,33) |
| N05BA04 | Oksazepam | 20 (8,89) |
| | Ostalo | < 20 (8,89) |

