

Utjecaj probiotika na funkcionalnu konstipaciju u osoba starije životne dobi

Fehir Šola, Katarina

Doctoral thesis / Disertacija

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:375506>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

KATARINA FEHIR ŠOLA

UTJECAJ PROBIOTIKA NA FUNKCIONALNU
KONSTIPACIJU U OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

DOKTORSKI RAD

Mentori: izv. prof. dr. sc. Donatella Verbanac
prof. dr. sc. Sanda Vladimir-**Knežević**

Zagreb, 2021.



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

KATARINA FEHIR ŠOLA

UTJECAJ PROBIOTIKA NA FUNKCIONALNU
KONSTIPACIJU U OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

DOKTORSKI RAD

Mentori: izv. prof. dr. sc. Donatella Verbanac
prof. dr. sc. Sanda Vladimir-**Knežević**

Zagreb, 2021.



UNIVERSITY OF ZAGREB
FACULTY OF PHARMACY AND BIOCHEMISTRY

KATARINA FEHIR ŠOLA

THE EFFECT OF PROBIOTICS ON FUNCTIONAL
CONSTIPATION IN THE ELDERLY

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2021.

Rad je predan na ocjenu Fakultetskom vijeću Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu radi stjecanja akademskog stupnja doktora znanosti iz područja biomedicine i zdravstva, polje farmacija, grana farmacija.

Rad je izrađen u Domu za starije i nemoćne osobe „Sv. Kamilo de Lellis“ u Vrbovcu u sklopu doktorskog studija „Farmaceutsko-biokemijske znanosti“ Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Informacije o mentorima

Izv. prof. dr. sc. Donatella Verbanac

Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet;
Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju

Diplomirala Medicinsku biokemiju na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu; 1990. stječe naziv magistra i 1993. naziv doktora biokemijskih znanosti. Pripravnički staž obavlja na Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu, a 1985. zapošljava se na Sveučilištu u Rijeci, gdje je započela svoju karijeru kao asistent, a završila u zvanju docenta predajući Biokemiju za studente medicine i stomatologije te vlastiti izborni predmet Medicinska dijetetika. Boravila je nekoliko godina u poznatim inozemnim centrima na doktorskom i poslije doktorskom usavršavanju. Od 1998. do kraja 2008. godine radila je u farmaceutskom sektoru (PLIVA i GSK) u istraživanju i razvoju. Izabrana je 2007. u zvanje znanstvene savjetnice, polje Farmacija, a 2009. postaje znanstvena savjetnica u polju Temeljne medicinske znanosti. Od 2009. do 2018. bila je docent na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u Centru za translacijska i klinička istraživanja i voditeljica Odjela za međustaničnu komunikaciju. Po dolasku na Medicinu, pozvana je organizirati Modul Intelektualno vlasništvo u biomedicini znanstvenog rada za Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo, koji se do danas održava. Od rujna 2018. zaposlena je na Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju, Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta kao izvanredna profesorica gdje predaje na dodiplomskom, poslijediplomskom i specijalističkim studijima.

Redovito sudjeluje u radu sa studentima kroz mentorstva i kroz djelovanja u studentskim udrugama i sekcijama. Osnovala je sa studentima Medicine, Sekciju za pravilno prehranu i zdravlje. Autor je više desetaka znanstvenih i stručnih radova iz područja istraživanja lijekova, translacijskih istraživanja i biokemije, te više stotina popularnih članaka i kolumni iz područja nutricionizma i dijetetike koje piše od 1996. godine. Izdala je tri samostalne knjige, koautor je jednog udžbenika iz biokemije, više poglavlja u knjigama i patentne prijave. Održala je desetine pozvanih predavanja, a uz to je i autorica cjelokupnog sadržaja „Prehrana po bolestima“ na portalu PLIVA zdravlje. Posjeduje dugogodišnje iskustvo u pisanju, prijavi i vođenju istraživačkih i stručnih projekata. Stalni je recenzent i ocjenjivač za znanstvene časopise i projekte. Članica je više domaćih i međunarodnih društava i odbora.

Prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević

Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za farmakognoziju

Godine 1987. diplomirala je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu te odradila ljekarnički pripravnički staž. Od 1989. godine zaposlena je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu. Završila je poslijediplomski studij Sveučilišta u Zagrebu iz prirodnih znanosti u području kemije. Godine 1998. stekla je akademski stupanj doktora biomedicinskih znanosti u polju farmacije. Znanstvena je savjetnica, redovita profesorica u trajnom zvanju i predstojnica Zavoda za farmakognoziju. U okviru Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta obnašala je dužnost prodekanice za znanost i voditeljice Centra za primijenjenu farmaciju. Međunarodno je priznata znanstvenica s multidisciplinarnim pristupom istraživanju biološki aktivnih prirodnih tvari koje bi mogle naći primjenu u terapiji ili kao vodeći spojevi u otkrivanju novih lijekova. Uspostavila je vlastitu istraživačku skupinu te ostvarila suradnju s različitim institucijama u zemlji i inozemstvu. Objavila je više od pedeset znanstvenih radova i dva poglavlja u znanstvenim knjigama te sudjelovala sa stotinu priopćenja i pozvanih predavanja na skupovima. Bila je voditeljica jednog domaćeg znanstvenog projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta Republike Hrvatske (MZOS) i jednog međunarodnog bilateralnog projekta. Sudjelovala je na pet projekata MZOS-a, tri međunarodna bilateralna projekta te jednom FP7 projektu, a danas je suradnica na dva znanstvena projekta koje sufinancira Europska unija. Znanstveno se usavršavala tijekom višekratnih boravaka na sveučilištima u Austriji, Mađarskoj, Kini i Italiji. Izvodi nastavu iz brojnih predmeta na studiju farmacije i poslijediplomskim studijima Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta te kao gostujući profesor na dva inozemna sveučilišta. Voditeljica je i suvoditeljica šest obveznih i izbornih kolegija na studiju farmacije. Koordinatorica je tri modula na doktorskom studiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta te voditeljica poslijediplomskog specijalističkog studija „Fitofarmacija s dijetoterapijom“. Bila je mentor četiri doktorska rada. Pod njenim vodstvom napravljeno je deset specijalističkih radova. Mentorirala je više od 100 diplomskih radova i dva studentska rada koja su dobila Rektorovu nagradu za znanstveno istraživanje. Prema rezultatima sveučilišne studentske ankete dva puta je dobila nagradu za najbolje ocijenjenog nastavnika na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu. Dobitnica je najvišeg priznanja Hrvatskog farmaceutskog društva „Medalja Prof. dr. Julije Domac“ za uspjehe postignute u znanstvenom, stručnom i društvenom radu u farmaciji.

Izražavam zahvalnost mentoricama izv. prof. dr. sc. Donatelli Verbanac i prof. dr. sc. Sandi Vladimir Knežević na stručnoj pomoći, podršci i poticaju pri izradi ove doktorske disertacije.

Zahvaljujem izv. prof. dr. sc. Ivi Mucalo na svesrdnoj pomoći koju mi je pružila.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Vladimiru Trkulji i Peri Hrabaču, dr. med. na svim savjetima, idejama i znanstvenim raspravama.

Svim djelatnicima Doma za starije i nemoćne zahvaljujem na pomoći i susretljivosti.

Zahvaljujem svojoj obitelji, posebice svom suprugu na bezrezervnoj ljubavi i podršci.

Ovaj rad posvećujem svojim kćerima Evi, Ivi i Ani

SAŽETAK

Konstipacija je jedna od najčešćih kroničnih gastrointestinalnih tegoba i zdravstveni problem koji značajno umanjuje kvalitetu života i povećava troškove zdravstvene skrbi. Zuhvaća velik dio populacije, a najčešće osobe starije životne dobi. Dosadašnja klinička istraživanja upućuju na zaključak da probiotici mogu poboljšati stanje osoba koje pate od konstipacije. Stoga je cilj ovog istraživanja bio ispitati utjecaj odabranih sojeva probiotika na funkcionalnu konstipaciju osoba starije životne dobi smještenih u domu za starije i nemoćne, koristeći randomizirani, dvostruko slijepi, placebo kontrolirani, paralelni dizajn studije. Sudionici u studiji s probioticima su randomizirani u dvije skupine kroz 12 tjedana intervencije s probiotičkim sojevima *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BLC1, *Lactobacillus acidophilus* LA 3, *Lactobacillus casei* BGP93 ili placebo. Primarni cilj bio je ispitati učinak odabranih probiotičkih sojeva na broj dnevnih stolica tijekom 12 tjedana u subpopulaciji starijih osoba s najvišom prevalencijom konstipacije. Sekundarni ciljevi istraživanja obuhvatili su procjenu učinka odabranih probiotičkih sojeva na biljege upale, pokazatelje metabolizma glukoze i lipida, jetrene enzime i druge laboratorijske parametre kompletne krvne slike, kao i učinka ljekarničkih intervencija na poboljšanje terapijskih ishoda i kvalitete života osoba starije životne dobi. Nakon 12 tjedana primjene probiotika nismo zabilježili promjene na vrijednostima krvnih parametara. Primjena probiotika nije imala značajan utjecaj na kvalitetu života osoba starije životne dobi smještenih u domu za starije i nemoćne. Identificiran je 141 terapijski problem te su skoro svi ispitanici imali barem jedan terapijski problem. Ljekarnik je predložio šest mjera koje uključuju prekid terapije, promjena lijeka, uvođenje nove terapije, promjenu režima doziranja, edukaciju pacijenta i prilagodbu doze lijeka, što je rezultiralo prihvaćanjem 84,21 % predloženih ljekarničkih intervencija od strane odgovornog liječnika.

Ključne riječi: probiotici, funkcionalna konstipacija, osobe starije životne dobi, terapijski problemi, ljekarnička skrb

EXTENDED SUMMARY

Background. The absolute and proportionate increases in older populations has become an outstanding demographic trend and a serious public health issue globally, with manifold social consequences that require early planning of optimal care for older adults. Constipation is one of the most common gastrointestinal conditions, particularly among older individuals. The prevalence of constipation and its adverse impact on the quality of life are high among elderly people. Therefore, today a lot of research is focused on finding more effective therapies for treating functional constipation, which includes not only examining pharmacotherapeutic options, but also dietary supplements that could serve as a supplement to conventional therapy. Clinical research to date suggests that probiotics may improve the condition of people suffering from constipation. Some of the interventions that can produce amelioration of this status are also associated with the use of specifically designed probiotics. Therefore, the aim of this study was to examine the impact of multiple strains of probiotics on the functional constipation of elderly people housed in a nursing home, using a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study design and consequently contribute to understanding the proposed mechanism of action of probiotics. Also, pharmacists provide a medical management service in nursing home. Most nursing homes still function under the traditional quality assurance model, merely monitoring specific aspects of care retrospectively and addressing problems on an individual basis rather than on a systems level. Therefore, within existing institutional care facilities (i.e., nursing homes), a well-established approach using comprehensive medication management (CMM) services should be incorporated to improve the care of this extremely vulnerable population. Since being adopted by the United States federal government in 2003, CMM has expanded and is accepted and provided around the world at different levels in all patient care practices. Various studies have shown that a medication management specialist (i.e., pharmacist) can play an important role in clinical practice by working toward the prevention, identification, and resolution of DTPs.

Patients and methods. A total of 60 elderly nursing home residents, aged 65 years or more, with functional constipation defined according to the Rome IV criteria and able to understand the procedure, were eligible for inclusion in the study. Subjects with diagnosis or history of obstructive ileus, suspected or confirmed diagnosis of irritable colon syndrome, ulcerative colitis, Crohn's disease or malignant digestive tract disease, diarrhea of any cause within the last month, acute infectious diseases not treated with antibiotics within the last month and opioid analgesics in pharmacotherapy were excluded from the study. Residence home users

suffering from functional constipation and eligible for inclusion in the study were referred to the protocol details and were given access to Informed consent. Using a double-blind, placebo-controlled, parallel design, each participant was randomized to either the selected mixture of probiotics (*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BLC1, *Lactobacillus acidophilus* LA3, *Lactobacillus casei* BGP93) or placebo for 12 weeks as an adjunct to their usual diet and medications. The primary outcome of the study was the cumulative number of stools recorded over the study period. Measurement outcomes included analysis for high-sensitivity C-reactive protein, glucose, vitamin B12, folic acid, triglyceride, total cholesterol, high density lipoprotein, low density lipoprotein, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, *gamma*-glutamyl transferase, alkaline phosphatase, white blood cells, red blood cells, haemoglobin, haematocrit, mean corpuscular volume, mean corpuscular haemoglobin, mean corpuscular haemoglobin concentration, platelet, red cell distribution width, mean platelet volume, percentage of neutrophils, percentage of lymphocytes, percentage of monocytes, percentage of eosinophils and percentage of basophils. The second outcome was to record quality of life of the elderly placed in a nursing home and identification of DRPs.

Results. Sixty participants (42 females and 18 males), aged 77.9 (65- 98), with functional constipation, who met the eligibility criteria, completed the study. They followed the study protocol without difficulty and reported no side effects following consumption of either probiotic or placebo. Subjects were randomly assigned to either placebo (N = 32) or probiotic (N = 28) group. From baseline to 12 weeks supplementation of selected probiotics resulted in no significant increase of the cumulative stool frequency in comparison with placebo. The mean absolute laboratory parameters values did not differ significantly between both interventions at baseline. In most cases, there was no significant dependent and independent effect of treatment and time on blood parameter changes. There was no significance within treatment change during probiotic was found in glucose and B12, as well as in cholesterol and LDL during placebo intervention.

In second outcome where was collected prescribed medicines and identification of DRPs among 60 older nursing home residents, and patients were eligible for inclusion if the following criteria were met: a) age 65 years or more, b) taking two or more drugs as a part of their therapy, c) at least one chronic condition recorded in the nursing home service's patient record, and d) signed a written informed consent for study participation. The median number (overall range) of prescribed medications was 7 (2–16); 31.5% of residents received 8 to 16 drugs, and polypharmacy (more than four prescribed medications) was recorded for 54 (74.0%) residents. A total of 141 DTPs were identified during our initial visits, with an average of 4.3 DTPs per patient. Almost all patients (98.6%) had at least one DTP and 43.8% had five or more DTPs, of which 4.1% had nine or more DTPs. The most frequent DTP identified in these patients was the need for additional drug therapy (n = 57; 36.8%) to prevent or treat a medical condition, with an untreated condition being the most common cause. Pharmacist suggested to the GP 133 interventions, and acceptance was 84,21%.

Conclusions. The supplementation with a new and original liquid formulation containing *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BLC1, *Lactobacillus acidophilu* sLA3 and *L. casei* BGP93 has been proven as well tolerated, safe and efficacious. The high prevalence of DTPs identified among older institutionalized adults strongly suggests the need to incorporate medication management services within existing institutional care facilities, to improve the care provided to nursing home residents. The nature of DTPs associated with the most frequently encountered medical conditions points to areas in which further pharmacist training is required, to develop knowledge and skills needed for the delivery of services essential to the welfare of care home residents.

Key words: probiotics, functional constipation, elderly, drug related problems, pharmaceutical care

KRATICE, AKRONIMI I TUDICE

ALT	alanin aminotransferaza
ADP	adenozin difosfat
AMP	adenozin monofosfat
ANS	autonomni živčani sustav
AST	aspartat aminotransferaza
ATP	adenozin trifosfat
Boso	basofili
CFU	engl. <i>Colony forming units</i>
CNS	centralni živčani sustav
CRP	C- reaktivni protein
DNA	deoksiribonukleinska kielina
DRP	engl. <i>drug related problem</i>
ENS	enterički živčani sustav
Eos	eozinofili
FDA	engl. <i>Food and drug administration</i>
GIT	gastrointestinalni trakt
GRAS	engl. <i>Generally regarded as safe</i>
GUK	glukoza u krvi
HPS	hipotalamičko pitutarno adenalna os
HbA1c	hemoglobin A1c
HDL	lipoproteini velike gustoće (engl. <i>High-density lipoprotein</i>)
Hb	hemoglobin
HTC	hematokrit
IFCC	engl. <i>international federation of clinical chemistry</i>
ITM	indeks tjelesne mase
LDL	lipoproteini male gustoće (engl. <i>Low-density lipoprotein</i>)
MCH	Prosječna masa hemoglobina po crvenom krvnom zrcnu (eng. <i>mean corpuscular hemoglobin ili mean cell hemoglobin</i>)
MPV	Prosječan obujam trombocita u krvi (eng. <i>Mean Platelet Volume</i>)

MCHC	Prosječna koncentracija hemoglobina (eng. <i>Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration</i>)
MCV	Prosječan obujam eritrocita (engl. <i>Mean corpuscular volume</i>)
Monos	monociti
Neutr	neutrofil
NADH	Nikotinamid adenin dinukleotid
OTC	Lijekovi u slobodnoj prodaji (Eng. <i>Over the counter</i>)
OPQOL	Upitnik o kvaliteti života za starije osobe (eng. <i>Older people quality of life questionnaire</i>)
pNP	p- nitrofenol
PFGE	Gel elektroforeza (eng. <i>Pulsed field gel electrophoresis</i>)
PLT	Trombociti (eng. <i>Platelet</i>)
rDNA	Rekombinantna DNA(engl. Recombinant DNA)
RNA	Ribonukleinska kiselina
RAPD	Eng. <i>Random Amplified Polymorphic DNA</i>
Rep-PCR	Eng. <i>Repetitive sequence based polymerase chain reaction</i>
RFLP	Eng. <i>Restriction fragment length polymorphism</i>
RBC	Crvena krvna zrnca (Eng. <i>Red blod cels</i>)
RDW	Raspodjela veličina crvenih krvnih zrnaca (Eng. <i>red cell distribution width</i>)
TG	trigliceridi
UK	Ukupni kolesterol
QPS	Eng. <i>qualifed presumption of safety</i>
ITM	Indeks tjelesne mase

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Starija životna dob i zdravstveni sustav	2
1.2 Farmakoterapija u starijoj životnoj dobi	3
1.3 Konstipacija	5
1.4 Mikrobiota.....	9
1.5 Probiotici.....	12
1.6 Ljekarnička skrb.....	18
1.7 Kvaliteta života	20
2. OBRAZLOŽENJE TEME	21
3. ISPITANICI I METODE	23
3.1 Dizajn studije	24
3.2 Ispitanici.....	24
3.3 Intervencija i tijek istraživanja.....	26
3.4 Adherencija pri uzimanju placebo/probiotika	28
3.5 Antropometrijska mjerenja	28
3.6 Laboratorijska mjerenja	28
3.7 Mjerenje kvalitete života.....	32
3.8 Statistička analiza.....	32
3.9 Intervencijski i kontrolni tretman.....	33
4. REZULTATI	35
4.1 Demografska i antropometrijska obilježja ispitanika na početku studije	36
4.2 Utjecaj probiotika na pražnjenje crijeva	39
4.3 Utjecaj probiotika na krvne parametre.....	42
4.4 Adherencija ispitanika i sigurnost primjene probiotika	50
4.5 Procjena kvalitete života ispitanika	51
4.6 Prikaz terapije pacijenata	55
4.7 Pregled identificiranih terapijskih problema.....	60
4.8 Ljekarničke intervencije u terapiji	64
5. RASPRAVA	65
5.1 Učinak probiotika na funkcionalnu konstipaciju	66
5.2 Učinak probiotika na laboratorijske parametre u krvi	69
5.3 Kvaliteta života osoba starije životne dobi smještenih u domu za strije i nemoćne	72

5.4 Ljekarničke intervencije u terapiji osoba starije životne dobi	73
6 ZAKLJUČCI.....	77
7 LITERATURA.....	79
8 PRILOZI.....	91
9 ŽIVOTOPIS	104
10 TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA.....	107

1. UVOD

1.1 Starija životna dob i zdravstveni sustav

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji u stariju životnu dob svrstavamo osobe starije od 65 godina. Početkom 2019. u zemljama Europske unije (EU) bilo je 90,5 milijuna starijih osoba, što je činilo 20,3 % ukupnog stanovništva. Smatra se da će udio stare populacije u sljedeća tri desetljeća brzo rasti i dostići vrhunac 2050. sa 129,8 milijuna, što će biti 29,4 % ukupnog stanovništva EU (1). Popisom stanovništva iz 2001. godine ustanovljeno je da u Republici Hrvatskoj udio 17,7 % starog stanovništva u odnosu na ukupnu populaciju (2), međutim, u budućnosti se predviđaju isti trendovi kao i u drugim zemljama EU (1). Na svjetskoj razini, udio osoba starijih od 65 godina porastao je sa 6 % u 1990. na 9 % u 2019., a predviđa se porast na 16 % već u 2050. godini (3). Nadalje, projekcije pokazuju da će te iste godine broj osoba starijih od 60 godina premašiti broj adolescenata i mladih u dobi od 14. do 24. godine, što će biti 2,1 milijarda naspram 2 milijarde (4).

Starenje stanovništva postalo je jedno od najvažnijih pitanja budućeg društvenog razvoja velikog broja zemalja te najveći medicinski i socijalno-demografski problem širom svijeta. Relevantni podaci pokazuju da će se sustavi zdravstvene skrbi i pristupi liječenju u budućnosti morati prilagoditi demografskim promjenama. Mnoge razvijene zemlje svijeta i one u razvoju suočavaju se s drastičnim porastom broja starijih osoba koji ima dalekosežne zdravstvene i ekonomske implikacije. Očekivani životni vijek gotovo se udvostručio u posljednjih 150 godina. Starenje je snažan čimbenik rizika za razvoj višestrukih kroničnih bolesti, uključujući kardiovaskularne bolesti, moždani udar, karcinom, osteoartritis i demenciju. Dijagnoza i liječenje čestih kroničnih i degenerativnih bolesti značajno opterećuju proračune nacionalnih zdravstvenih sustava, pa stručnjaci sve više izražavaju zabrinutost za financijsku održivost javnih zdravstvenih sustava (4,5).

Među osobama starije životne dobi, posebice se ističu korisnici domova za starije i nemoćne osobe. Uglavnom su to najstariji bolesnici s većim funkcionalnim ograničenjima i brojem kroničnih bolesti u odnosu na starije osobe koje žive u zajednici. Stoga je veliki izazov zdravstvenim djelatnicima doprinos rješavanju njihovih zdravstvenih problema, poboljšanju kvalitete života i racionalizaciji vezanih troškova (6–8).

1.2 Farmakoterapija u starijoj životnoj dobi

Proces starenja mijenja farmakodinamiku i farmakokinetiku mnogih lijekova jer dolazi do promjena tjelesne građe i funkcija. Tako smanjenje udjela vode u tijelu, gubitak mišićne mase i povećanje udjela masti rezultira većim volumenom distribucije lipofilnih lijekova (9). Smanjena je apsorpcija i raspodjela lijeka, minutni volumen srca, protok krvi u organizmu, koncentracija serumskih albumina, resorptivna površina tankog crijeva, ukupna količina tjelesne vode, a time i natrija, što uzrokuje višu razinu hidrosolubilnih lijekova. Nadalje, slabiji je protok krvi kroz jetru i njezin obujam, što reducira metabolizam za 30-40 %. Smanjuje se i učinak prvog prolaska kroz jetru pa se povećava bioraspodjelivost lijekova s izraženim prvim prolaskom kroz jetru kao što su triciklički antidepresivi, blokatori adrenergičkih receptora i nitrati. Glavna farmakokinetička obilježja lijeka se mogu promijeniti kao fiziološka posljedica starenja, a odnose se na apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju lijeka. Iako se starenjem smanjuje površina tankog crijeva i povećava pH, promjene u apsorpciji lijeka nisu klinički značajne. Većina studija je pokazala kako se ne mijenja značajnije apsorpcija lijekova ali je kod vitamina B12, kalcija i željeza apsorpcija ipak nešto niža. Neki od čimbenika koji mogu utjecati na apsorpciju su vrijeme pražnjenja želuca, interakcije lijekova te vremenski razmak između uzimanja lijekova i hrane (10). Distribucija lijekova se mijenja uslijed smanjenja mišićnog tkiva, povećanja masnog tkiva i vode u organizmu. Porastom vode u organizmu povećava se koncentracija hidrofilnih lijekova u krvi (npr. digoksin, famotidin, litij, salicilati, aminoglikozidi), dok se porastom masnog tkiva povećava volumen distribucije lipofilnih lijekova čime se povećava $t_{1/2}$ lijekova (npr. amiodaron, diazepam, vankomicin, verapamil, barbiturati). U fazi distribucije dolazi do vezivanja lijekova za proteine plazme, albumine (vežu se kiseli lijekovi kao npr. varfarin, diazepam, acetilsalicilna kiselina, fenitoin) i alfa1kisele glikoproteine (vežu se bazični lijekovi kao npr. propranolol). Smanjenje albumina u krvi obično je posljedica malnutricije i akutne bolesti, a manje procesa starenja. Hipolabuminemija može povećati koncentraciju aktivnog, nevezanog oblika lijeka koji se izrazito veže za bjelančevine plazme. To je slučaj kod varfarina, teofilina, fenitoina ili digoksina koji imaju niski terapijski indeks (11). Nema značajnih promjena koncentracije proteina u serumu vezanih uz starenje. Procesi uključeni u metabolizam lijekova zbivaju se uglavnom u jetri, pa ovise o protoku krvi kroz jetru i aktivnosti mikrosomalnih enzima jetre (12). U starijoj dobi smanjena je i aktivnost oksidacijskog sustava citokroma C450. Promjene u strukturi i funkciji bubrega utječu na izlučivanje lijekova putem bubrega. Starenjem dolazi

do smanjenja bubrežne mase i glomerularne filtracije, pa nije dovoljno pratiti kreatinin u serumu već je potrebno odrediti 24-satni klirens endogenog kreatinina (9).

U starijoj dobi teži se individualnom propisivanju lijekova. Osobe starije životne dobi boluju od niza kroničnih bolesti, što zahtjeva istovremenu primjenu više lijekova. Prema istraživanju koje je provedeno u Hrvatskoj, prosječan broj lijekova koji se propiše osobama iznad 70 godina je sedam recepata. Istodobno korištenje većeg broja lijekova povećava vjerojatnost interakcija i nuspojava lijekova. Primjenom dva lijeka istodobno, izgledi za interakcije iznose 5 %, ako se primjenjuje 5 lijekova, izgledi su 50 %, dok su za osam istovremenih lijekova izgledi za interakcije 100 % (9).

Osobe starije životne dobi uglavnom uzimaju veliki broj lijekova, što često rezultira terapijskim problemima koji uzrokuju povećano trajanje i intenzitet bolničkog liječenja, učestaliji prijemi pacijenata u bolnicu i hitnu službu, neodgovarajuću skrb u domovima za starije i nemoćne osobe, povećanu smrtnost i neuspjeh liječenja. Nedostatak odgovarajuće komunikacije i suradnje između različitih zdravstvenih stručnjaka, posebice liječnika obiteljske medicine i ljekarnika, kao i ljekarnika sa sekundarnom i tercijarnom razinom zdravstvene zaštite, dodatno doprinosi neučinkovitoj skrbi o bolesnicima. U preglednom radu Garcia predlaže pet načina za smanjenje neodgovarajućeg propisivanja u starijih osoba, gdje jasno ističe ulogu ljekarnika u liječenju što može smanjiti polipragmaziju i nuspojave (13).

Trenutačno u zdravstvenom sustavu ne postoji niti jedan zdravstveni stručnjak koji procjenjuje pacijentove terapijske potrebe, identificira postojeće te sprječava potencijalne terapijske probleme, izrađuje plan skrbi za svakog pojedinog pacijenta te procjenjuje i prati ishod liječenja. Usluga upravljanja farmakoterapijom koju bi pružali magistri farmacije u suradnji s liječnikom opće medicine u domovima mogla bi odgovoriti na ovaj problem rješavanjem neracionalne primjene lijekova i posljedično njenih komplikacija, kao i na rješavanje problema funkcionalne konstipacije (14).

1.3 Konstipacija

Konstipacija je jedan od kroničnih zdravstvenih problema koji značajno smanjuje kvalitetu života. Prevalencija konstipacije raste s godinama života i češća je u žena. Zahvaća 16 % svjetske populacije, poglavito osobe starije dobi s incidencijom od 26 % u muškaraca i 34 % u žena (15). U studijama u kojima su ispitanici sami prijavljivali konstipaciju 26 % žena i 16 % muškaraca u dobi od 65 godina se smatralo konstipirano, dok je taj postotak bio povećan u ispitanika koji imaju 84 godine (16). Prevalencija konstipacije raste do 80 % u ljudi koji su smješteni u domove za starije i nemoćne kao i za hospitalizirane osobe. Nekoliko je deskriptivnih studija pokazalo da polovica osoba smještenih u domu za starije i nemoćne pate od kronične konstipacije, a 56-75 % njih redovito uzima laksative (17). Veliki broj kroničnih bolesti kao i polifarmacija u osoba starije životne dobi također doprinose konstipaciji, kao i smanjena pokretljivost, slabiji unos hrane i dehidracija (18). Moguće posljedice konstipacije u starijih osoba su fekalni zastoj, retencija urina, hemoroidi, analna fisura, prolaps rektuma i kardiovaskularne promjene (19). Kronična konstipacija ima direktan utjecaj na kvalitetu života i značajni utjecaj na mentalno i psihičko stanje pojedinca. Također predstavlja i ekonomski teret pacijentima i zdravstvenom sustavu (20).

Etiologija konstipacije je uglavnom multifaktornija i može biti podijeljena u dvije glavne skupine, a to su primarna i sekundarna konstipacija. Razlikujemo tri tipa primarne ili funkcionalne konstipacije: normalno-tranzitnu, sporo-tranzitnu konstipaciju te disfunkciju dna zdjelice (21–23). Normalno-tranzitna konstipacija (funkcionalna konstipacija) je najčešći oblik konstipacije koji se dijagnosticira Rimskim IV kriterijima. Sekundarnu konstipaciju može uzrokovati nedovoljan unos vode i vlakana, prekomjerna konzumacija kave, čaja ili alkohola, ignoriranje potrebe za defekacijom, opstrukcija i neke bolesti. Problem konstipacije se povezuje s konzistencijom stolice i procesom defekacije. Iako čvrste stolice rezultiraju poteškoćama u defekaciji, meku glomaznu stolicu također svrstavamo u iste probleme, posebice u starijoj populaciji s anatomskim poremećajima i u bolesnika s oštećenom kolorektalnom pokretljivošću (24). Mogući uzroci konstipacije detaljno su navedeni u Tablici 1.

Tablica 1. Mogući uzroci konstipacije (24)

Vrste bolesti	Pojedine bolesti i stanja
Endokrine i metaboličke bolesti	šećerna bolest hiperkalcijemija, hiperparatireoidizam hipotireoidizam, uremia, hipokalcijemija
Neurološke bolesti	cerebrovaskularne bolesti, multipla skleroza, Parkinsonova bolest, ozljede kralježnice i glave, neuropatija, Hirschsprung-ova bolest, dijabetička neuropatija
Psihološke bolesti	depresija, anksioznost
Strukturalne abnormalnosti	analne fisure, hemoroidi, upalne bolesti crijeva, opstruktivne kolonalne lezije, rektalni prolaps
Ostalo	iratabilna bolest crijeva, sklerodermija, amiloidoza lijekovi

Korištenje određenih lijekova može uzrokovati konstipaciju, primjerice antihipertenzivi kao što su antagonisti kalcija reduciraju kontraktilnost glatkih mišića te mogu uzrokovati konstipaciju (25). Od ostalih lijekova važno je istaknuti antacide koji sadrže aluminij ili kalcij, antikolinergike, antidepressive, antihistaminike, diuretike, željezo, levodopu, narkotike, nesteroidne protuupalne lijekove, opioidne lijekove, simpatomimetike te hipodozirane tiroidne hormone (26).

Konstipacija se može smatrati više simptomom nego bolešću. Općenito se definira kao stanje kada se pokreti crijeva događaju tri ili manje puta tjedno, a stolice su tvrde, suhe i male te je njihov prolaz bolan i težak. Funkcionalna konstipacija se svrstava u skupinu funkcionalnih crijevnih poremećaja u kojoj su predominantni simptomi teška, neredovita ili nepotpuna defekacija (27). Postavljanje dijagnoze provodi se primjenom Rimskih IV dijagnostičkih kriterija za funkcionalne poremećaje gastrointestinalnog sustava (engl. *Rome IV Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders*) koji su usvojeni kako u kliničkoj praksi tako i u znanosti (22). Rimski IV kriteriji za dijagnozu funkcionalne konstipacije uključuju:

1. Dva ili više od simptoma prisutna tijekom tri mjeseca, s pojavom simptoma najmanje šest mjeseci prije dijagnoze:
 - a) manje od tri spontana pražnjenja crijeva tjedno
 - b) naprezanje za više od 25 % pokušaja defekacije
 - c) tvrda stolica za najmanje 25 % pokušaja defekacije
 - d) osjećaj anorektalne opstrukcije ili blokade za najmanje 25 % pokušaja defekacije

- e) osjećaj nepotpune defekacije za najmanje 25 % pokušaja defekacije
 - f) potrebno je ručno manevriranje za uklanjanje najmanje 25% pokušaja defekacije;
2. Rijetko prisutne stolice bez upotrebe laksativa;
 3. Nedovoljno kriterija za dijagnozu IBS-a (22).

Abdominalna bol i/ili nadutost mogu biti prisutni ali nisu predominantni simptomi. Funkcionalna konstipacija može biti dijagnosticirana subjektivnim i objektivnim varijablama. Mogu se uzeti u obzir klinička povijest, fizički pregled, laboratorijski testovi, kolonoskopija i specifični testovi za evaluaciju patofiziologije konstipacije. Kod uzimanja povijesti bolesti jako je važno razumjeti što pacijent smatra pod pojmom konstipacija te je potrebno uključiti sljedeće podatke: duljina trajanja simptoma, frekvencija pražnjenja, prisutni simptomi (bol u abdomenu, nadutost), procjena konzistencije i veličine stolice. Također je važno saznati prisutnost alarmantnih simptoma kao što je nagli gubitak tjelesne težine, krvarenje iz rektuma i obiteljska povijest oboljenja od karcinoma kolona (27).

Liječenje konstipacije može biti izazovno i zahtjevno, a potrebno je započeti s edukacijom pacijenta. U liječenju konstipacije koriste se laksativi s poželjnim svojstvima da ne iritiraju i da nisu toksični te da pomažu formiranju normalne stolice unutar nekoliko sati. Tvari koje koristimo za liječenje konstipacije su podijeljeni prema mehanizmu djelovanja na volumne i osmotske laksative, omekšivače stolice te kontaktne laksative (23).

Opća pravila liječenja konstipacije :

1. Konstipaciju je bolje liječiti povećanjem volumena i smanjenjem viskoznosti stolice nego povećanjem motiliteta crijeva.
2. U slučaju postojanja indikacije za primjenu laksativa, treba preporučiti najblaži mogući lijek. Prvo se preporučuje dijeta s neprobavljivim vlaknima, povećani unos tekućine i povećana tjelesna aktivnost (28).

Prehrana koja se primjenjuje u liječenju konstipacije trebala bi sadržavati 20-25 g vlakana i potreban je unos 1,5-2 L tekućine (vode). Takva prehrana povećava frekvenciju defekacije i smanjuje potrebu za laksativima. Laksative treba birati prema godinama i zdravstvenom statusu pacijenta te je važno uzeti u obzir i mehanizam djelovanja pojedinog preparata. Laksativi u samoliječenju ne smiju se koristiti duže od sedam dana (osim ako nije po preporuci liječnika) (28).

Unatoč svim dostupnim terapijskim rješenjima studije pokazuju da polovica pacijenata nije zadovoljna s poboljšanjem simptoma te da su zabrinuti zbog sigurnosti i nuspojava (29–31). Stoga je i dalje potrebno pronalaziti nove terapijske opcije koje bi poboljšale zadovoljstvo ljudi koji pate od konstipacije. U tom kontekstu zadnjih desetak godina poraslo je istraživanje učinka probiotika na liječenje konstipacije (32). Nedavna meta-analiza randomiziranih studija pokazuje da probiotici poboljšavaju funkcionalnu konstipaciju u odraslih povećavajući broj frekvencije pražnjenja, brzinu pražnjenja i konzistenciju stolice (33).

1.4 Mikrobiota

Mikroorganizmi koji nastanjuju ljudsko tijelo nazivaju se skupno mikrobiota. Pojam crijevna mikrobiota odnosi se na skupinu živih mikroorganizama u probavnom sustavu domaćina. Ljudsko crijevo je prirodno stanište za različite vrste mikroorganizma, većinom bakterija koje su prilagođene životu na crijevnoj površini. Većina bakterija je bezopasna i doprinosi zdravlju domaćina (34). Ti se organizmi zovu još i komenzalnim (prijateljskim) bakterijama. Ljudski gastrointestinalni trakt sadrži preko 10^{14} bakterija s više od 1 000 različitih bakterijskih tipova (35). Mikrobiološki cenzus utvrđuje se primjenom molekularnih metoda analiza 16S rRNA, 18S rRNA gena ili drugih markerskih gena (36). Također u usporedbi na nivou gena, ljudski genom broji oko 20 000 gena, a mikroorganizmi od 2 do 20 milijuna gena (37). Crijevna mikrobiota sadrži 80-90 % Firmicutes (gram-pozitivni), Bacetroides (gram-negativni) i Actinobacteria (gram-pozitivni), gledajući na razini reda. Među njima dominira red Firmicutes koji sadrži više od 200 rodova uključujući *Lactobacillus*, *Bacillus* i *Clostridium* (38). Na razini reda i taksonomskoj razini različitost je velika u odrasloj dobi i karakterizirana je interindividualnoj različitosti. Promjene životnog stila, prehrane i lijekova značajno djeluju na mikrobiotu osoba starije životne dobi (39). Procjenjuje se da u probavnom sustavu živi oko 2 kg bakterija pri čemu svaka od njih ima svoju ulogu. Broj bakterija povećava se prema distalnom dijelu probavnog sustava. Želudac i dvanaesnik imaju mali broj bakterija, manje od 10^3 jedinica koje stvaraju nove kolonije bakterija (*Colony forming units*, CFU) na gram crijevnog sadržaja zbog niskog pH. U želucu su najčešće bakterije laktobacili, enterokoki, bacili i *Helicobacter pylori*. Broj bakterija se od jejunuma do ileuma proporcionalno povećava od $10^4 - 10^7$ CFU na gram sadržaja. Najviše naseljen bakterijama je debelo crijevo gdje se broj bakterija penje do 10^{12} CFU/g (40).

Najveći broj bakterija u probavnom sustavu čovjeka su nesporogeni anaerobi od kojih su najbrojniji: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Firmicutes*, *Enterococcus*, i *Enterobacteriaceae* (35). Istraživanja su pokazala da svaki čovjek ima jedinstven mikrobiom na koji utječu prehrana, okoliš, genetika i rana izloženost mikroorganizmima (41,42). Koliko je mikrobiota važna govori i podatak da bakterija u organizmu ima deset puta više nego ljudskih stanica (90 % čini mikrobna zajednica a 10 % su eukariotske stanice). Ovisno o domaćinu, crijevna mikrobiota sadrži 400-1500 vrsta bakterija koje pomažu očuvanju zdravlja (43).

Disbioza, narušavanje normalne ravnoteže između mikrobiote i domaćina, povezana je s mnogim bolestima (pretilost, malnutricija, upalna bolest crijeva, karcinom). To znači da su patogene bakterije brojčano prevladale one koje nose ravnotežu, što dovodi do narušavanja crijevne barijere. Do disbioze može doći zbog vanjskih i unutarnjih promjena kao što su promjena prehrane, korištenje antibiotika, starenje i utjecaj čimbenika iz okoliša (44).

Postoje dokazi da su upalni procesi, oksidacijski stres i crijevna mikrobiota u izravnoj vezi s prehranom, te da je moguće odgoditi promjene koje nastaju starenjem ako se intervenira pravilnom prehranom i/ili nadopunom pojedinih nutrijenata. Također je ustanovljeno da određeni sojevi probiotika utječu na poboljšanje simptoma ulceroznog kolitisa i iritabilnog kolona te se dovode u vezu s redukcijom upalnih citokina (45). Crijevna flora mijenja se starenjem, a uglavnom dolazi do smanjenja broja bifidobakterija. Iako još uvijek nije dokazano da je to razlog nastanka konstipacije, uočeno je da promjene crijevne flore dovode do smanjenja intestinalne pokretljivosti te da kratkolančane masne kiseline, kao produkt bifidobakterija, imaju važnu ulogu u skraćivanju vremena prolaska stolice (46). Mikrobiom osoba starije životne dobi pokazuje veće interindividualne varijacije u usporedbi sa zdravom odraslom populacijom. Nadalje, uočene su poveznice s mikrobiotom i prehranom te životom u zajednici, obitelji ili domu za starije i nemoćne (47).

Crijevna mikrobiota ima metaboličku, trofičku i zaštitnu ulogu.

Glavna metabolička uloga bakterija koje se nalaze u probavnom sustavu je fermentacija neprobavljenih sastojaka hrane i endogene sluzi. Velika genska raznolikost unutar bakterijskog ekosustava rezultira složenoj metaboličkoj aktivnosti, obnavlja metaboličku energiju i osigurava hranjive tvari za rast i razmnožavanje bakterija. Najviše energije za rast bakterija u kolonu se dobije razgradnjom ugljikohidrata čime nastaju kratkolančane masne kiseline (48). Sve navedeno važno je za čuvanje energije koja je dobivena iz hranjivih tvari za sintezu vitamina (vitamin K, B12, folna kiselina, biotin) i apsorpciju minerala (kalcija, magnezija i željeza) te stvaranje kratkolančanih masnih kiselina. Trofička uloga mikrobiote podrazumjeva da crijevne bakterije mogu kontrolirati proliferaciju i diferencijaciju epitelnih stanica, prvenstveno kratkolančanim masnim kiselinama koji su njihov metabolički produkt. Bakterije imaju ključnu ulogu u razvoju crijevne i sustavne imunosti, stimulira epitelnu proliferaciju i obnavljanje epitela te imaju citoprotektivni učinak. Crijevna flora je ključna linija obrane kojom se sprječava kolonizacija patogenih bakterija i regulacija stečene i prirodene imunosti. Postoji nekoliko mehanizama obrane od patogena: kompetitivno isključivanje (natjecanje za

nutrijente i prostor), proizvodnja antimikrobnih supstanci – bakteriocina, stimulaciju sekrecije IgA te stvaranje mukoidnog soja (49).

Crijevno-moždana os (engl. *gut-brain axis*) je dvosmjerna komunikacijska mreža koja uključuje središnji živčani sustav (CNS), autonomni živčani sustav (ANS), enterički živčani sustav (ENS) te hipotalamičko-pituitarno adrenalnu os (HPS) (50,51). Glavnu ulogu ima ENS jer je on uključen u funkcije probavnog trakta. Epitelne stanice detektiraju promjene sastava mikrobiote, mijenjaju hormonsku sekreciju i šalju signale ENS-u. Osim toga, ENS dobiva informacije od probavnog endokrinog i imunog sustava te od mozga kroz simpatičke i parasimpatičke te hormonske putove. Dostavljene informacije ENS formulira i šalje odgovor u obliku regulacije motorne funkcije, sekrecije i apsorpcije, metabolizma glukoze, modulacije imunskog sustava, sinkronizacije fizioloških i emocionalnih stanja koja utječu na gastrointestinalni trakt. U osoba koje boluju od raznih bolesti kao što je dispepsija, iritabilni kolon, pretilost ili dijabetes, može doći do promjena u signalizaciji (44).

Disbalans mikrobiote povezana je s oštećenjem crijevne funkcije i aktiviranjem imunskog sustava te dovodi do oslobađanja upalnih medijatora i drugih neuroaktivnih molekula u sistemsku cirkulaciju odakle dopiru do mozga i rezultiraju promjenama u spoznajama i ponašanju. Središnji podražaji, poput stresa, mogu poremetiti imunitet sluznice, djelovati na mikrobiotu crijeva te dovesti do disfunkcije crijeva. Bolesti koje su povezane s crijevno-moždanom osi su stres, depresija, anksioznost, IBS, visceralna bol, pretilost, autizam i Parkinsonova bolest (51).

1.5 Probiotici

Riječ „probiotik“ dolazi od latinske riječi *pro* (za) te grčke riječi *bios* (život). Pojam je prvi put korišten 1954. godine za opisivanje dodatka prehrani koji su potrebi za očuvanje zdravlja (49). Prema definiciji FAO/WHO „Probiotici su živi mikroorganizmi koji, ako se konzumiraju u odgovarajućoj dozi kao dodatak hrani, imaju pozitivan učinak na zdravlje domaćina“ (52). Učinak probiotika ne ovisi samo o njegovoj vrsti već ovisi i o dozi. Da bi se postigao terapijski učinak, pripravak probiotika mora sadržavati određeni minimum kolonija po dozi (CFU) (53). Za terapijski učinak potrebne su doze od 10^9 do 10^{10} CFU, dok u preventivne svrhe možemo primjenjivati doze od 10^6 do 10^9 CFU (54,55).

Bakterije koje se upotrebljavaju kao probiotici moraju imati sljedeća obilježja (56):

- ljudsko podrijetlo
- rezistentni na probavljanje tijekom prolaza kroz probavni trakt
- nepatogeni
- živi do dolaska u debelo crijevo
- stabilni u kiselom mediju i otporni na žuč
- sposobni prijanjati na epitel
- postojani u probavnom sustavu
- moduliranje imunološkog sustava
- utjecaj na metabolizam
- stvaranje antimikrobnih tvari.

Svi probiotički sojevi dozvoljeni za humanu primjenu moraju prema smjernicama FAO/WHO, moraju biti identificirani sojevi, sigurni za primjenu te sadržavati funkcionalne karakteristike. Za određivanje karakteristika probiotika potrebno je odrediti rod, vrstu i soj. Danas je prihvaćeno da su probiotička svojstva specifična za soj. Za određivanje roda, vrste i soja se koriste molekularne tehnike sekvencioniranja gena. Molekularnim metodama identifikacije osigurava se potrebna kakvoća probiotičkih proizvoda. Za identifikaciju se primjenjuju metode specifične za rod ili vrstu kao što su npr. metode bazirane na PCR (*polymerase chain reaction*), RAPD (*randomly amplified polymorphic DNA*), RFLP (*restriction fragment length polymorphism*). Kriteriji za izbor probiotičkih sojeva se svrstavaju u opće, tehničke i funkcionalne (57).

1. Opći kriteriji:

- točna taksonomska identifikacija
- humano podrijetlo za humane probiotike
- netoksičnost i nepatogenost
- genetička stabilnost (nema prijenosa plazmida)
- otpornost prema žučnim solima
- otpornost prema niskim pH vrijednostima.

2. Tehnički kriteriji:

- stabilnost poželjnih karakteristika tijekom pripreme kultura, skladištenja i isporuke
- brzo i lako razmnožavanje, izdvajanje, koncentriranje, smrzavanje i liofiliziranje tijekom procesa pripreme probiotičkih kultura, te visok stupanj preživljavanja za vrijeme čuvanja i distribucije
- dobivanje željenih organoleptičkih svojstava kad su uključeni u fermentacijske procese.

3. Funkcionalni kriteriji:

- sposobnost preživljavanja, razmnožavanja i metaboličke aktivnosti u „ciljanom“ području primjene u organizmu
- sposobnost adhezije i kolonizacije crijevnog epitela
- produkcija antimikrobnih supstancija, uključujući bakteriocine, vodikov peroksid i organske kiseline
- antagonistička aktivnost prema patogenim i kariogenim bakterijama
- mogućnost kompetencije sa sudionicima normalne mikroflore, uključujući iste ili srodne vrste, otpornost prema bakteriocinima, kiselinama ili drugim antimikrobnim supstancijama koje proizvodi autohtona mikroflora
- imunomodulacijski učinak
- sposobnost iskazivanja jednog ili više klinički dokumentiranih korisnih učinaka na zdravlje.

Probiotici djeluju na više razina tako da blokiraju djelovanje patogenih bakterija te reguliraju imunosni odgovor crijevne sluznice i funkcije crijevnog epitela. Potiču stanice domaćina na proizvodnju peptida koji interferiraju s patogenima i sprječavaju epitelnu invaziju. Direktno djeluju na patogene bakterije produkcijom antibiotskih supstancija - bakteriocina i različitih kiselina. Osnovni mehanizam djelovanja bakteriocina jest stvaranje pora u citoplazmi (58). Laktobacili, proizvode mliječnu, octenu i mravlju kiselinu koja snižava pH, čime se direktno

inhibira rast širokog spektra gram negativnih bakterija (59). U probavnom sustavu probiotici smanjuju prijanjanje patogenih bakterija na crijevni epitel tako da se natječu s patogenima za vezna mjesta (60). Nadalje, probiotici imaju učinak na imunski sustav domaćina tako što pojačavaju imunski odgovor, smanjuju nastanak alergija i stvaranje tumora (58). Imunomodulacijskim djelovanjem probiotici utječu na sistemsko zdravlje i zdravlje crijeva (61). Crijevni epitel ključan je u održavanju normalne funkcije crijeva te pruža obranu od patogenih mikroorganizama. Funkcija crijevnih barijera zahtjeva funkcionalne uske spojeve (engl. *tight junctions*) između epitelnih stanica, a upravo probiotici potiču njihovo stvaranje (59). Crijevni epitel regulira mikrookoliš stvaranjem citoprotektivnih supstancija. U epitelnim stanicama prisutni su između ostalih i tzv. *heat shock* proteini, čije lučenje potiču stresni poticaji. Tako je dokazano da LGG kultura potiče sintezu citoprotektivnih *heat shock* proteina i sprječava apoptozu potaknutu citokinima (62).

Mogući učinak probiotika na konstipaciju uključuje modulaciju crijevne mikroflore i fermentacije. Nekoliko studija pokazalo je razlike u crijevnoj mikroflori u zdravih pojedinaca u usporedbi s osobama koje pate od konstipacije. Ustanovljeno je da broj bifidobakterija i laktobacila opada, dok razina *Bacteriodesa* značajno raste (63,64). Modificiranje crijevne mikroflore određenim probiotičkim vrstama može djelovati na motilitet te pozitivno utjecati na osobe s funkcionalnom konstipacijom (65).

Mehanizmi djelovanja probiotika se još uvijek istražuju. Neki od pretpostavljenih i poznatih mehanizma djelovanja probiotika uključuju: direktni antagonizam proizvodnjom bakteriocina i drugih antimikrobnih tvari; kompetitivnu ekskluziju na receptorima za adheziju i poboljšanu funkciju barijere; stimulaciju urođenog imunskog odgovora; konkurenciju za korištenje nutrijenata i prebiotika; biokonverziju molekula u produkte fermentacije s inhibitornim svojstvima; proizvodnja supstrata rasta za druge bakterije (npr. vitamini); ublažavanje upala čime se mijenja mogućnost kolonizacije bakterija (66).

Najčešće primjenjivani probiotici su rodovi *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Oni su dugo korišteni i imaju dobar sigurnosni profil. Bifidobakterije su otkrivene 1900. godine. Riječ je o gram-pozitivnim, nesporogenim, anaerobnim mikroorganizmima iz porodice Bifidobacteriaceae i redu Actinobacteria. Razlikujemo oko pedesetak vrsta bifido bakterija od kojih njih deset čini normalnu floru ljudskog probavnog sustava. One su striktni anaerobi koji rastu bez prisutnosti kisika, pri temperaturi 37-40 °C i pH 6,5-7,0. Doprinosu kiselom okruženju jer su proizvođači mliječne i octene kiseline koje nastaju iskorištavanjem glukoze.

Kao izvor ugljika bifidobakterije koriste i ostale mono- i disaharide. Rod *Bifidobacterium* dominira u probavnom sustavu novorođenčadi, a starenjem se njihov udio smanjuje. U odraslih osoba bifidobakterije čine 3-6% ukupne mikrobiote, dok njihov broj opada u osoba starijih od 65 godina. Utjecaj bifidobakterija na zdravlje dokazan je u brojnim istraživanjima. Ispitivano je djelovanje na kolorektalni karcinom (67), dijareju, upalnu bolest crijeva i mnoga druga stanja (68). Najčešće vrste roda bifidobakterija s probiotičkim djelovanjem su: *B. adolescentis*, *B. animalis*, *B. bifidus*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. longum* (53). U ranoj životnoj dobi prevladavaju vrste *B. longum subsp. infantis*, *B. breve* i *B. bifidum* dok u starijoj dobi prevladavaju vrste *B. adolescentis* i *B. longum subsp. longum* (69).

Laktobacili su gram-pozitivni mikroaerofilni anaerobi i nesporogeni kokobacili. Pripadaju skupini bakterija mliječne kiseline jer razgradnjom ugljikohidrata proizvode mliječnu kiselinu, CO₂ i etanol. Unutar roda *Lactobacillus* razlikujemo 130 vrsta bakterija, od kojih većina nastanjuje probavni sustav čovjeka i životinja. Najčešće vrste roda laktobacila s probiotičkim djelovanjem su: *L. acidophilus*, *L. amylovorus*, *L. casei*, *L. cripatus*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. gallinarum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. paracasei*, *L. platarum*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus* (53). Bakterije mliječne kiseline su tolerantne na kiselinu, imaju kapacitet tolerancije na niske pH vrijednosti, visoke koncentracije žučnih soli te imaju sposobnost adhezije na crijevnu sluznicu. Laktobacili modificiraju intestinalne mikrofloru te stimuliraju imunosni sustav (70).

Znanstveni podaci koji su do sada istraživani na probioticima upućuju da je rizik od infekcije probioticima vrlo mali te se ubrajaju u sigurne organizme – GRAS (engl. *generally regarded as safe*) prema US FDA, odnosno QPS (engl. *qualified presumption of safety*) status prema Europskoj legislativi. Postoje podaci koji ukazuju da su različiti sojevi probiotika uzrokovali endokarditis, bakterijemiju ili lokalne infekcije, međutim, većina tih bolesnika je imala bolest zbog koje su bili skloni infekcijama (npr. centralni venski kateter, tešku srčanu grešku, imunomodulacijsku terapiju) te je dokazano da su ti pacijenti imali mikroorganizma iz bolesnikove crijevne flore, a ne iz probiotskog pripravka (71). Probiotičke proizvode općenito možemo smatrati sigurnima izuzev u imunokompromitiranih osoba jer se ubrajaju u skupinu visokorizičnih bolesnika pa je potreban oprez (72,73).

Tijekom posljednjih godina napravljena su brojna klinička istraživanja o utjecaju probiotika na veliki broj indikacija (74,75):

- a) proljev (akutni gastroenteritis, antibiotikom uzrokovan proljev, *clostridium difficile* infekcija, putnički proljev, proljev uzrokovan zračenjem)
- b) upalne bolesti crijeva
- c) infekcija *Helicobacterom pylori*
- d) konstipacija
- e) alergije
- f) kardiovaskularne bolesti
- g) karcinomi
- h) vaginitis uzrokovan bakterijama
- i) vaginitis uzrokovan gljivicama
- j) infekcije mokraćnih putova
- k) kolike u djece

Probiotički sojevi su pokazali širok raspon terapijskih efekata, što objašnjava njihovu široku primjenu. Probiotici pokazuju aktivnosti kao što su: imunomodulacija, protuupalna aktivnost, modifikacija GIT aktivnosti, indukcija oralne tolerancije, redukcija viscerarne hiperosjetljivosti, kompeticija za mjesta adhezije u GIT-u i vaginalno, antagonizam protiv patogena, indukcija sekrecije mucina u GIT-u, poboljšava sekreciju IgA u GIT-u, direktno napada rotavirus, modifikacija crijevne mikrobiote, promjena mikrobiote u majčinom mlijeku, modifikacija vaginalne mikrobiote, produkcija važnih produkata (kratkolančane kiseline),

promjena vaginalnog, intestinalnog i kolonalnog miljea, jačanje intestinalne barijere, metabolizam kolesterola u GIT-u (76).

Pored održavanja homeostaze, crijevna mikroflora je prepoznata kao zaseban biosistem s visokim potencijalom za metabolizam lijekova. Utjecaj crijevne mikroflore na metabolizam lijekova ostvaruje se sekrecijom enzima koji dovode do modifikacije kemijske strukture lijeka, sekrecijom metaboličkih produkata koji integriraju s metabolizmom lijeka, modifikacija aktivnosti crijevnih i jetrenih enzima te modulacijom ekspresije metaboličkih gena (77). Stoga, interakcije crijevne mikroflore i probiotika s lijekovima koji su uzeti peroralno mogu imati za rezultat promjenu farmakološke aktivnosti lijeka.

Ispitivanja su dokazala da probiotici mogu doprinijeti liječenju i prevenciji nekih bolesti. Smjernice kojih se pridržavamo u kliničkoj praksi su „*Recommendations for Probiotic Use – 2015*“. Preporuke su podijeljene u tri kategorije:

- A- Imaju klinički dokazanu ulogu
- B- Mogu se preporučiti, međutim postoje studije u kojima nije zamijećen učinak
- C- Trenutno se zbog ne dovoljno dokaza ne mogu preporučiti (78).

1.6 Ljekarnička skrb

Ljekarnička skrb predstavlja doprinos ljekarnika zdravstvenoj skrbi pojedinaca sa svrhom da se postigne optimalna uporaba lijekova i poboljšaju terapijski ishodi (79). Definiarna je trima odrednicama filozofijom prakse, procesom skrbi i upravljanje praksom. Filozofija prakse predstavlja set vrijednosti koje vode ljekarnikovo ponašanje i etički pristup rješavanju kliničkog problema. Ključni koraci u procesu ljekarničke skrbi su:

1. Identifikacija terapijskih problema te pristanak pacijenta za sudjelovanje u procesu;
2. Plan zbrinjavanja koji uključuje: rješavanje terapijskih problema, postizanje terapijskih ciljeva, prevencija terapijskih problema;
3. Evaluacija: zapisivanje pacijentovih ishoda, evaluacija procesa napredovanja u postizanju terapijskih ciljeva (80).

Identifikacija, rješenje i prevencija terapijskih problema je odgovornost svakog ljekarnika. Terapijski problem je bilo koji neželjeni događaj doživljen od strane pacijenta, odnosno svaki problem koji interferira između lijeka i postizanja ciljeva liječenja te zahtijeva profesionalnu prosudbu za rješenje (81). Za razliku od medikacijskih pogrešaka gdje je fokus na propisivanju i izdavanju lijeka, pojam „terapijski problem“ orijentiran je na pacijenta. Postoji nekoliko različitih kategorizacija terapijskih problema, no u ovoj disertaciji razmatramo terapijske probleme prema Strand-u i suradnicima (81).

U tablici 2 navedeno je sedam kategorija koje se ne bi trebale zamijeniti s tradicionalnim kriterijima za kategorizaciju medikacijskih pogrešaka koji objašnjavaju ispravni lijek, dozu, primjenu i trajanje terapije prema receptu. To je pristup fokusiran na recept, a ne na pacijentovo kliničko stanje. Terapijski problemi uvijek uključuju i povezuju pacijenta, medicinsko stanje i terapijske probleme (80). Prve dvije kategorije povezane su s indikacijom, a odnose se na terapiju koja nije potrebna ili koju treba dodatno uvesti. Neučinkovitost lijeka i preniska doza vezane su za učinkovitost lijeka te su dio treće i četvrte kategorije, dok se sljedeće dvije kategorije bave sigurnom primjenom lijeka razmatranjem nuspojava, previsokih doza te prečestog i predugog uzimanja terapije. Za razliku od prethodno navedenih kategorija povezanih s lijekom, sedma kategorija je usmjerena na pacijenta, odnosno adherenciju. Rezultat je aktivnosti pacijenta, njegove želje ili sposobnosti uzimanja lijeka kako mu je propisano. U ljekarničkoj skrbi donose se odluke upravo navedenim slijedom, prva je vezana uz indikaciju, zatim učinkovitost i sigurnost te na kraju adherenciju (82).

Tablica 2. Vrste terapijskog problema i njihovi potencijalni uzroci (80)

Vrsta terapijskog problema	Mogući uzroci terapijskog problema
1. Nepotrebna terapija	1. Nema medicinske indikacije 2. Ovisnost 3. Nefarmakološke mjere prikladnije 4. Duplikacija terapije 5. Liječenje nuspojava koje se mogu izbjeći
2. Potreba za uvođenjem dodatne terapije	6. Neliječeno stanje 7. Potreba za sinergističkim djelovanjem 8. Potreba za prevencijom
3. Neučinkovit lijek	9. Neprikladan oblik lijeka 10. Prisutna kontraindikacija 11. Pacijentovo stanje ne reagira na lijek 12. Lijek nije indiciran za to stanje 13. Dostupan je učinkovitiji lijek
4. Preniska doza	14. Neučinkovita doza (preniska) 15. Potrebno dodatno praćenje (koncentracije lijeka ili neki drugi parametri koji upućuju na prenisku dozu) 16. Prerijetka učestalost primjene lijeka 17. Prekratko trajanje primjene lijeka 18. Neispravno čuvanje lijeka 19. Neodgovarajući put primjene 20. Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)
5. Nuspojava lijeka	21. Neželjeni učinak (nuspojava) nevezan za dozu 22. Lijek nije siguran za pacijenta s obzirom na pacijentove rizične čimbenike 23. Interakcija koja nije ovisna o dozi 24. Neodgovarajući put primjene lijeka 25. Alergijska reakcija 26. Prebrzi porast/smanjenje doze (npr. prebrza <i>iv</i> primjena lijeka)
6. Previsoka doza	27. Previsoka doza 28. Potrebno dodatno praćenje (koncentracije lijeka ili neki drugi parametri koji upućuju na previsoku dozu) 29. Prečesta primjena lijeka 30. Predugo trajanje primjene lijeka 31. Interakcija (lijek-lijek; lijek-bolest; lijek-hrana)
7. Adherencija	32. Lijek nije dostupan 33. Pacijent si ne može priuštiti lijek 34. Pacijent zaboravlja 35. Pacijent ne može progutati /primijeniti lijek 36. Pacijent ne razumije upute 37. Pacijent svjesno ne uzima lijek kao što mu je propisan

1.7 Kvaliteta života

Prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije, kvaliteta života se definira kao individualna percepcija pozicije pojedinca u životu u odnosu na kulturne i vrijednosne sustave u kojima žive (83). U znanstvenoj literaturi pojam kvalitete života se različito shvaća. Kvaliteta života za psihologe je subjektivni doživljaj zadovoljstva vlastitim životom, dok je za sociologe definirana prema zadovoljstvu društvenih odnosa. No, kvalitetu života za pojedinca čini sve ono što mu je važno za život iz bilo kojeg razloga (84).

Kvaliteta života se značajno mijenja zbrinjavanjem starijih osoba u domovima. Smještajem u domove osobu starije životne dobi izdvajamo iz njene fizičke i socijalne sredine te se time izlažu dodatnom stresu i nezadovoljstvu životom. Promjena boravišta je posebno teška u starosti (85). Dijagnoza kvalitete života u starijoj životnoj dobi ima pet ciljeva:

1. Shvaćanje uzroka i posljedica pojedinačnih razlika u kvaliteti života
2. Poboljšanje kliničkih odluka u specifičnoj dobnoj skupini
3. Pristup učinkovitijim zdravstvenim intervencijama i/ili kvaliteti zdravstvenog sustava
4. Pristup i utjecaj socijalnim i okolišnim intervencijama na kvalitetu života
5. Prepoznavanje potreba unutar specifične populacije (86).

OPQOL-35 upitnik za mjerenje kvalitete života razvila je Ann Bowling (University College, London). Puno ime upitnika je *Older People's Quality of Life Questionnaire* (Prilog 1.). Upitnik je usmjeren na dijagnozu kvalitete života starije životne dobi. Koncipiran je kao multidimenzionalni koncept. Sadrži 35 pitanja podijeljena u osam glavnih domena kvalitete života: život općenito (4 pitanja); zdravlje (4 pitanja); socijalni odnosi (8 pitanja); neovisnost, kontrola nad životom, sloboda (5 pitanja); dom i mjesto življenja (4 pitanja); psihološko i emocionalno stanje (4 pitanja); financijske prilike (4 pitanja); slobodno vrijeme i aktivnosti (2 pitanja). Opcije odgovora su sljedeće: (1) u potpunosti se ne slažem (2) slažem se (3) niti se slažem niti ne slažem (4) ne slažem se (5) u potpunosti se ne slažem (87).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Konstipacija je jedna od najčešćih kroničnih gastrointestinalnih tegoba i zdravstveni problem koji značajno umanjuje kvalitetu života i povećava troškove zdravstvene skrbi. Zahvaća velik dio populacije, a najčešće osobe starije životne dobi. Najveća prevalencija konstipacije je u domovima za starije i nemoćne u kojima čak do 75 % korisnika koristi laksative kroz dulje vrijeme. Unatoč svim dostupnim terapijskim rješenjima, sudije pokazuju da i dalje polovica pacijenata nije zadovoljna terapijskim ishodom primjene laksativa (88). U kontekstu pronalaska novih rješenja za liječenje konstipacije, istražuju se mogućnosti primjene probiotika. Provedene studije upućuju na zaključak da probiotici mogu biti korisni u poboljšanju frekvencije pražnjenja, brzine pražnjenja i konzistenciji stolice (89). Stoga je svrha ovog istraživanja bila po prvi put procijeniti učinkovitost i sigurnost odabranih probiotičkih sojeva - *Lactobacillus acidophilus* LA3, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BLC1 i *Lactobacillus casei* BGP93 u liječenju konstipacije u osoba starije životne dobi smještenih u domu za starije i nemoćne.

Hipoteza predloženog istraživanja

Redovita primjena probiotičkih sojeva *Lactobacillus acidophilus* LA3, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BLC1 i *Lactobacillus casei* BGP93 povećat će frekvenciju pražnjenja crijeva, sniziti vrijednosti biljega upale i dislipidemije te šećera u krvi u osoba starije životne dobi s funkcionalnom konstipacijom. Uključivanje ljekarnika kao ravnopravnog člana multidisciplinarnog tima u skrb o korisnicima doma za starije i nemoćne rezultirat će poboljšanjem kliničkih ishoda i kvalitete njihova života.

Ciljevi predloženog istraživanja

Primarni cilj bio je ispitati učinak odabranih probiotičkih sojeva na broj dnevnih stolica tijekom 12 tjedana u subpopulaciji starijih osoba s najvišom prevalencijom konstipacije.

Sekundarni ciljevi istraživanja:

- ispitati učinak odabranih probiotičkih sojeva na biljege upale, pokazatelje metabolizma glukoze i lipida, jetrene enzime i druge laboratorijske parametre kompletne krvne slike;
- procijeniti učinak ljekarničkih intervencija na poboljšanje terapijskih ishoda i kvalitete života osoba starije životne dobi s funkcionalnom konstipacijom smještenih u domu za starije i nemoćne osobe.

3. ISPITANICI I METODE

3.1 Dizajn studije

Istraživanje je bilo dizajnirano kao randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija u trajanju od 12 tjedana. Studija je registrirana na Clinicaltrials.gov pod brojem NCT04506801.

3.2 Ispitanici

U istraživanje su bili uključeni korisnici Doma za starije i nemoćne „Sv. Kamilo de Lellis“ (Vrbovec) koji pate od funkcionalne konstipacije, a bili su podobni za uključivanje u studiju. Zainteresirani korisnici su bili upućeni u detalje protokola studije te su dobili na uvid Informirani pristanak. Nakon što su im objašnjeni ciljevi te moguće koristi i rizici istraživanja, svoje dobrovoljno sudjelovanje potvrdili su potpisivanjem Informiranog pristanka, uz dodatnu privolu djece i/ili skrbnika pod nadzorom Socijalne službe institucije u kojoj je dokumentacija i pohranjena. Zatim je provedena jutarnja vizita na koju su potencijalni ispitanici došli natašte nakon 10-satnog prekononoćnog gladovanja. Uzet im je uzorak krvi iz periferne vene podlaktice, izmjeren arterijski tlak te učinjena antropometrijska mjerenja. Ispitanicima je uzeta detaljna povijest bolesti uključujući medikamentoznu terapiju, bezreceptne lijekove i dodatke prehrani te životne navike (pušenje cigareta, konzumiranje alkohola, prehrambene navike). Preporučeno im je da tijekom istraživanja nastave uzimati propisane lijekove budući da je pripravak probiotika samo dopuna konvencionalnoj terapiji. Zamoljeni su da o svakoj promjeni stanja ili uzimanja dodatnih lijekova ili dodataka prehrani obavijeste medicinsko osoblje doma i ljekarnika koji provodi istraživanje. Pri uključivanju u studiju, kao i pri svakoj izmjeni terapije, za svakog ispitanika zabilježeno je zaštićeno ime lijeka, djelatna tvar i ukupna doza.

Podobnost ispitanika za sudjelovanje u studiji bila je određena kriterijima za uključivanje i neuključivanje koji su trebali biti zadovoljeni u potpunosti.

Uključni kriteriji:

- informirani pristanak – osobno
- funkcionalna konstipacija definirana prema rimskim IV kriterijima na početku uvodnog dijela na temelju povijesti bolesti te na kraju temeljem 4-tjedne opservacije
- dob > 65 godina

- očekivani životni vijek > 12 mjeseci
- sposobnost da se razumije operativni dio pokusa i redovita primjena alociranog tretmana
- bez kliničkih znakova akutne upale (prema mišljenju osoblja koje se ispitanicima u svakodnevnom kontaktu).

Isključni kriteriji:

- sumnja na opstruktivni ileus ili prethodni opstruktivni ileus
- sumnja ili potvrđena dijagnoza sindroma iritabilnog kolona, ulceroznog kolitisa, Crohnove bolesti ili maligne bolesti probavnog trakta
- dijareja bilo kojeg uzroka unutar zadnjih mjesec dana
- akutna infektivna bolest unutar zadnjih mjesec dana (korištenje antibiotika)
- opioidni analgetici u farmakoterapiji.

Randomizacijska lista generirana metodom permutiranih blokova (varijabilna veličina 4-6) čuvala se u zapečaćenoj kuverti kod osobe koja nije uključena u studiju.

Broj ispitanika određen je u odnosu na primarni ishod „proporcija ispitanika s normalnim pražnjenjem crijeva“, prema sljedećim kriterijima:

- željena snaga studija 0,9
- dvostrana razina greške tipa 1 (alfa) 0,05
- 4 ponovljena mjerenja proporcije
- alokacija 1:1
- 10 % ispitanika ispada iz studije
- proporcija u skupini na placebo 20 %
- proporcija koja ostvaruje primarni ishod u skupini na probiotiku 60 %
- AR(1) struktura kovarijance
- autokorelacija između ponovljenih mjerenja 0,6.

Pod navedenim uvjetima, ukupni broj ispitanika u studiji je 60, tj. 30 po skupini. Taj broj ispitanika omogućuje $i > 0,8$ snagu studije za detekciju 50 % razlike u opsegu sniženja hsCRP-a nakon tretmana u odnosu na početnu vrijednost između dvije skupine, na dvostranoj razini alfa 0,05 i uz očekivanu relativnu standardnu devijaciju od 60 %.

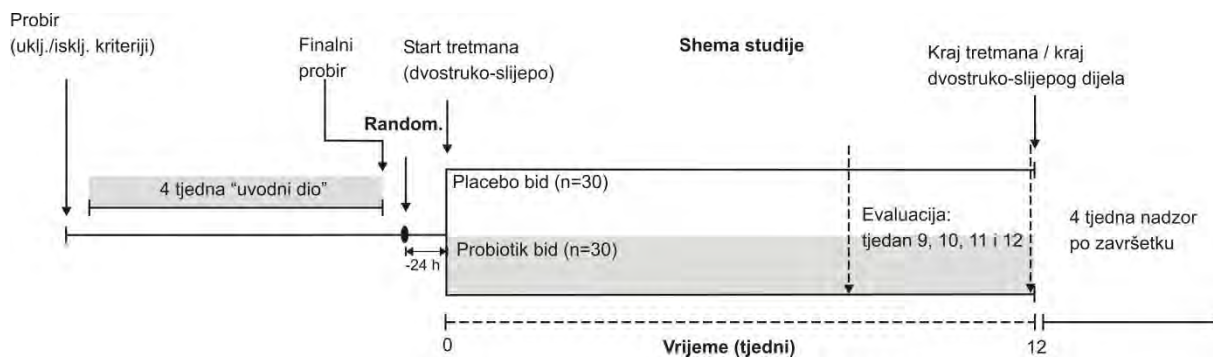
3.3 Intervencija i tijek istraživanja

Primarni cilj

Ispitanici su jednom dnevno na viziti dobili devet kapi probiotika (*Lactobacillus acidophilus* LA 3, *Bifidobacterium animalis* subsp. lactis BLC1 i *Lactobacillus casei* BGP93) ili su samostalno uzimali oni koji su to mogli. Kapi probiotika i placebo izgledom su se podudarale. Šifriranje terapije radile su osobe koje nisu bile uključene u studiju da bi postupak liječenja bio prikriven i za ispitanike i za istraživače.

Tijek studije prikazuje shema prikazana na slici 1. Tijekom prva četiri tjedna praćenja ispitanika prvenstveno je uključivalo pražnjenje crijeva ali i opće zdravstveno stanje, nakon čega se ponovno procijenila sukladnost s uključnim i isključnim kriterijima. Tako su uključni/isključni kriteriji procijenjeni u dva navrata, u vrijeme uključanja u 4-tjedni uvodni dio te na njegovom kraju. Ispitanici koji su zadovoljili sve uvjete prosljedili su se u dvostruko-slijepi dio pokusa (12 tjedana) za koji će biti randomizirani ili u placebo skupinu ili u skupinu na probiotiku u obliku tekuće oralne formulacije. Zadnja četiri tjedna dvostruko-slijepog dijela (9.-12. tjedan) predstavljaju evaluacijsko razdoblje u kojem su se ispitanici ocijenjeni za dva ko-primarna ishoda studije. Nakon zaključenja dvostruko-slijepog dijela, ispitanici su praćeni kroz dodatna četiri tjedna.

Medicinsko osoblje doma vodilo je Dnevnik stolica tijekom 12 tjedana istraživanja. Kontrolu Dnevnika stolica svakodnevno je potvrđivao ljekarnik uključen u istraživanje. Na jutarnjoj viziti se upisivao broj stolica u prethodnom danu i bilježila se primjena laksativa. Ispitanici su koristili laksativ bisakodil.



Slika 1. Shematski prikaz tijeka kliničke studije

Sekundarni cilj - Identifikacija terapijskih problema

Podaci o lijekovima i bolestima uzeti su iz medicinskih kartona te tijekom razgovora s korisnicima doma. Dodatne informacije o korisnicima dobivene su od liječnika. S ljekarnikom koji je provodio studiju sudjelovali su i studenti farmacije u svrhu prikupljanja demografskih podataka, trenutanih medicinskih stanja, popisa lijekova propisanih na recept te OTC lijekova, povijesti alergija i neželjenih reakcija na lijek, nalaze krvnih parametara i vrijednosti krvnog tlaka. Za analizu propisane terapije korištena je Anatomsko – terapijska klasifikacija (ATK), a za dijagnoze i komorbiditete korištena je Međunarodna klasifikacija bolesti.

Identifikacija terapijskih problema, odnosno procjena moguće neprikladnosti propisane terapije provedena je prema Strand i suradnicima. Taj proces predstavlja rad ljekarnika, a koristi se za identifikaciju, rješavanje i sprječavanje terapijskih problema, utvrđivanje ciljeva terapije, odabir intervencija i procjena ishoda. Identifikacija terapijskih problema zahtjeva od ljekarnika da uspostavi odnos između medicinskog stanja i farmakoterapije pacijenta u cilju identifikacije pacijentovih potreba za lijekovima. Pacijentove potrebe povezane s lijekovima uvijek su se procjenjivale istim redoslijedom: primjerenost propisane terapije, učinkovitost terapije, sigurnost i adherencija. Adherencija je analizirana unutar obrazca za procjenu terapijskih problema a na temelju razgovora s pacijentom te kontrolom broja lijekova koju svakodnevno provodi medicinsko osoblje doma.

Pozitivno mišljenje o predloženom protokolu studije dalo je Etičko povjerenstvo Doma za starije i nemoćne „Sv. Kamilo de Lellis“ i Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Uprava tvrtke Pharmas d.o.o. koja je proizvela probiotik za istraživanje odobrila je istraživačke materijale.

3.4 Adherencija pri uzimanju placeba/probiotika

Adherencija ispitanika bila je određena vraćenim praznim bočicama na kraju tjedna, a praćena je svaki dan pregledom bočice. Na kraju tjedna, prazne bočice su se skupljale na jednom mjestu u ambulanti. Osobama koje nisu bile sposobne same uzimati proizvod pomagalo je medicinsko osoblje. Na početku svakog tjedna tretmana, osobama koje su samostalno uzimale ispitivani proizvod ili placebo predana je tjedna doza u bočicama s naznačenom jutarnjom dozom (po danima). Na kraju svakog tjedna, bočice su vraćene ispitivačima te je određen odnos konzumiranih u odnosu na razdijeljene doze.

3.5 Antropometrijska mjerenja

Na početku studije korisnicima doma određena je visina, tjelesna masa te je izračunat indeks tjelesne mase (ITM). Tjelesna masa mjerena je bez cipela te je zaokružena na 0,5 kg, a visina Harpendrovim stadiometrom i zaokružena na 0,5 cm. ITM izračunat je na način da se tjelesna masa ispitanika (kg) podijelila s kvadratom visine u m².

3.6 Laboratorijska mjerenja

Uzorkovanje krvi

U studiji je sudjelovalo osposobljeno osoblje za uzimanje krvi, osoblje u medicinsko-biokemijskom laboratoriju koje je provodilo laboratorijska određivanja, liječnik, medicinsko osoblje doma, socijalna služba doma te glavni istraživač ljekarnik. Pri vađenju krvi medicinsko osoblje pridržavalo se uputa za uzorkovanje prema Nacionalnim preporukama za uzorkovanje venske krvi Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu. Uzorci su od ambulate Doma do Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku KB Dubrava transportirani u hladnom lancu u specijalnim spremnicima dobivenim u KB Dubrava u uspravnom položaju. Od početka vađenja krvi do transporta u laboratorij proteklo je najviše 1,5 sata. Svakom se korisniku izuzelo tri epruvete krvi (Vacuette, Greiner Bio-One GmbH) od kojih su dvije bile vacuum epruvete s crvenim čepom (epruveta bez konzervansa) za analizu iz seruma te jedna epruveta s ljubičastim čepom (s dodatkom K₂ EDTA) za obradu iz pune krvi.

U ambulanti Doma za stare i nemoćne su uzeti uzorci krvi iz periferne vene podlaktice ispitanika nakon prekonoćnog gladovanja. Analiza krvi rađena je u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku kliničke bolnice Dubrava. Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku je akreditiran prema normi HRN EN ISO 15189:2012. Sukladno Standardima dobre stručne prakse uzorci za dobivanje seruma odmah su po dolasku u laboratorij centrifugirani 10 min na 1370 x g u centrifugi 35 R Rotina Hettich (Tuttlingen, Njemačka).

Uzorci krvi su analizirani fotometrijskim laboratorijskim metodama za biokemijske pretrage.

Ukupni kolesterol određivan je enzimskom metodom na Olympus AU 2700 plus analizatoru koristeći reagense istog proizvođača (Beckman-Coulter, Tokio, Japan). Metoda se temelji na enzimskim reakcijama, pri čemu u prisutnosti kolesterol-esteraze dolazi do hidrolize kolesterol estera u uzorku, a potom s pomoću kolesterol oksidaze dolazi do oksidacije slobodnog kolesterola u kolester-3-on s usporednim stvaranjem hidrogen peroksida. Hidrogen peroksid se oksidativno veže s 4-aminoantipirinom i fenolom uz prisutnost peroksidaze te nastaje crveno obojani kinonimin koji se može mjeriti spektrofotometrijski. Godišnji koeficijent varijacije (%) je iznosio 2,36- 2,57 (podatak za 2019. godinu).

HDL-kolesterol određen je na Olympus AU2700 plus analizatoru koristeći reagense istog proizvođača (Beckman-Coulter, Tokio, Japan). LDL, VLDL i hilomikroni inhibirani su adsorpcijom na površinu deterdženta koji otapa samo HDL frakcije. Oslobođeni HDL-kolesterol u reakciji s kolesterol-esterazom, kolesterol oksidazom i kromogenom tvori obojani kompleks koji se mjeri spektrofotometrijski. Godišnji koeficijent varijacije (%) je iznosio 3,14- 4,04 (podatak za 2019. godinu).

LDL-kolesterol određen je na Olympus AU2700 plus analizatoru koristeći reagens istog proizvođača (Beckman-Coulter, Tokio, Japan). HDL, VLDL i hilomikroni se uklone selektivnom reakcijom s kolesterol esterazom i kolesterol oksidazom koja završava stvaranjem bezbojnog kompleksa preko razgradnje peroksidnog bioproducta katalazom. U drugom se koraku katalaza inhibira, a preostali LDL-kolesterol specifično reagira s kolesterol esterazom i kolesterol oksidazom. U prisutnosti peroksidaze, peroksidni bioproduct reagira s 4-aminoantipirinom i N-etil-N-(2-hidroksi-3-sulfopropil)-3-metilanilinom (TOOS) te se stvara kinonska boja koja se mjeri spektrofotometrijski. Godišnji koeficijent varijacije (%) je iznosio 4,25 - 4,28 (podatak za 2019. godinu).

Trigliceridi su određeni kolorenzijskom metodom na Olympus AU2700 plus analizatoru koristeći reagense istog proizvođača (Beckman-Coulter, Tokio, Japan). Lipoprotein lipaza hidrolizira trigliceride na glicerol i masne kiseline. Nakon toga, glicerol kinaza fosforilira oslobođeni glicerol u glicerol-3-fosfat uz prisutnost ATP-a i magnezijevih iona. U sljedećem

koraku glicerol-3-fosfat oksidaza uz prisutnost O₂ oksidira glicerol-3-fosfat pri čemu nastaju dihidroksiaceton-fosfat i hidrogen peroksid. Hidrogen peroksid u sljedećem koraku reagira s 4-aminoantipirinom i fenolnim derivatom pri čemu nastaje obojani produkt koji se mjeri spektrofotometrijski. Metoda je potvrđena prema referentnoj metodi američkog Centra za kontrolu bolesti (*Centers of Disease Control Reference Method*). Godišnji koeficijent varijacije (%) je iznosio 3,63 – 3,81 (podatak za 2019. godinu).

Glukoza je određena enzimskom UV spektrofotometrijskom metodom s heksokinazom na Olympus AU 2700 plus analizatoru koristeći reagense istog proizvođača (Beckman-Coulter, Tokyo, Japan). Metoda se temelji na fosforilaciji glukoze uz pomoć heksokinaze u prisustvu adenzin trifosfata (ATP) i iona magnezija pri čemu nastaju glukoza-6-fosfat i adenzin difosfat (ADP). Glukoza-6-fosfat dehidrogenaza specifično oksidira glukozu-6-fosfat u glukonat-6-fosfat uz usporednu redukciju nikotinamid adenin dinukleotida (NAD⁺) u njegov reducirani oblik (NADH). Povećanje apsorbancije proporcionalno je koncentraciji glukoze u uzorku. Kreatinin je određen kontinuiranom fotometrijskom metodom (Jaffe-ova metoda). Godišnji koeficijent varijacije (%) je iznosio 2,47 – 2,68 (podatak za 2019. godinu).

Određivanje koncentracije **hsCRP**-a provedeno je s pomoću imunoturbidimetrije na Olympus AU 2700 plus analizatoru koristeći reagense istog proizvođača (Beckman-Coulter, Tokio, Japan). Metoda se temelji na stvaranju kompleksa antigen-antitijelo u otopini. Mjeri se smanjenje intenziteta propuštene svjetlosti (povećanje apsorbancije) kroz čestice suspendirane u otopini koje su nastale stvaranjem kompleksa antigen-antitijelo.

Koncentracija enzima **AST** određene su fotometrijskom UV metodom (supstrat je L-aspartat bez piridoksal-fosfata) na Olympus AU 2700 plus analizatoru koristeći reagense istog proizvođača (Beckman-Coulter, Tokio, Japan). Načelo metode: AST katalizira transaminaciju aspartata i 2-oksoglutarata stvarajući L-glutamat i oksalacetat. Metoda je temeljena na preporukama Međunarodne federacije za kliničku kemiju i laboratorijsku medicinu (eng. *International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, IFCC), a vrijednosti ASTa dobivene ovom metodom sljedive su prema IFCC referentnoj metodi.

Koncentracija **ALT** određena je fotometrijskom UV metodom bez piridoksal fosfata (supstrat je L-alanin bez piridoksal-fosfata) na Olympus AU 2700 plus analizatoru koristeći reagense istog proizvođača (Beckman-Coulter, Tokio, Japan). Načelo metode: ALT katalizira prijenos aminogrupe iz alanina u 2-oksoglutarat pri čemu se svira piruvat i glutamat.

Koncentracije **GGT**-a određene su fotometrijskom „kontinuiranom“, IFCC metodom. Metoda bazirana na preporukama »International Federation for Clinical Chemistry« (Međunarodna federacija za kliničku kemiju IFCC). Načelo metode: GGT katalizira prijenos gamaglutamila

iz supstrata, gamaglutamil-3-karboksi-4-nitroanlida, na glicilglicin, te daje 5-amino-2-nitrobenzoat. Do promjene u apsorpciji pri 410/480 nm dolazi zbog formiranja 5-amino-2-benzoata i izravno je proporcionalna aktivnosti GGT-a u uzorku. Analiza koristi reagens Beckman Coulter, za GGT. Vrijednost kalibratora sljedeća je prema IFCC referentnoj metodi i IRMM/IFCC-42.

Koncentracije **ALP-a** određene su fotometrijskom kontinuiranom, IFCC metodom. Načelo metode: Aktivnost alkalne fosfataze određuje se mjerenjem raspona konverzije p-nitrofenil fosfata (pNPP) u p-nitrofenol (pNP) u prisutnosti iona magnezija i cinka te 2-amino-2-metil-1-propanola (AMP) kao akceptora fosfataze pri pH 10,4. Brzina promjene u apsorpcije zbog formiranja pNP-a mjeri se bikromatski pri 410/480 nm i izravno je proporcionalna aktivnosti ALP-a u uzorku. Analiza koristi reagens Beckman Coulter, za ALP. Vrijednost kalibratora sljedeća je prema kalibratoru proizvođača, Olympus Master Calibratoru.

Za analizu **vitamina B12 i folne kiseline** korištena je imunokemijska metoda (kemiluminiscencija, engl. *Chemiluminescent microparticle immunoassay*, CMIA), izmjerene su analizatorom Architect i1000 SR, (Abbott Diagnostics, Abbott Park, Illinois, USA) čiji je mjerni interval 8–35000 pg/mL, a referentni raspon <125 pg/mL . Kalibrator metode sljedeći je prema unutarnjim standardima proizvođača. CMIA metoda je nekompetitivna sendvič-enzimimunokemijska metoda koja se temelji na izolaciji kompleksa antigena s antitijelom na površinu mikročestica lateksa, koje se zatim ireverzibilno adheriraju na staklene niti, dok se nevezani reaktanti uklanjaju ispiranjem. Dodavanjem detekcijskog antitijela obilježenog luminescentnim spojem stvara se signal proporcionalan koncentraciji antigena. Godišnji koeficijent varijacije (%) je iznosio 4,38 -6,21 za vitamin B12 te za folnu kiselinu 5,67-12,19. Za analizu hematologije iz pune krvi korištene su spektrofotometrijske metode. Parametri **kompletne krvne slike** iz pune krvi određeni su korištenjem hematološkog analizatora LH750, (CV% <0.8) Beckman Coulter, Tokyo, Japan.

Sve navedene metode su akreditirane (broj akreditacije: 7473) te su validirane prema normi HRN EN ISO 15189:2012. Popis akreditiranih vrsta ispitivanja dostupna su na <http://www.kbd.hr/fileadmin/Arhiva/Dokumenti/KLZD-Potvrda-akred.pdf>. Koeficijenti varijacije izraženi u postotku dobiveni su iz Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku kliničke bolnice Dubrava.

3.7 Mjerenje kvalitete života

Kvaliteta života mjerena je prije i na kraju studije. Korisnici su ispunjavali hrvatsku verziju OPQOL-35 upitnika za mjerenje kvalitete života. Puno ime upitnika je *Older People's Quality of Life Questionnaire*, a razvila ga je Ann Bowling (University College, London). Prijevod i prilagodba na hrvatski jezik obavljena je dvostrukim prevođenjem. Upitnik je prvo preveden na hrvatski jezik od strane prevoditelja. Zatim je drugi neovisni prevoditelj preveo hrvatsku verziju nazad na engleski jezik. Treći neovisni prevoditelj usporedio je sličnost originalne verzije i engleskog prijevoda hrvatske verzije. Provedeno je također jezično i terminološko usklađivanje uz pomoć fokus grupe koja se sastojala od pet farmaceuta kojima je upitnik bio upućen na komentiranje. Hrvatska verzija upitnika nalazi se u prilogu ovog rada.

3.8 Statistička analiza

Za određivanje razdiobe podataka i osnovnih statističkih pokazatelja korištena je opisna statistika. Primarni ishod „proporcija ispitanika s normalnim pražnjenjem crijeva“ tijekom tjedan dana analizirala se je u generaliziranom linearnom mješovitom modelu (GLMM) koji uzima u obzir ponovljena mjerenja proporcije, a razlika između aktivnog tretmana procijenila se uz podešavanje za dob, spol i prosječni tjedni broj pražnjenja crijeva tijekom uvodnog razdoblja. Drugi primarni ishod je analiziran u generalnom linearnom modelu, a razlika između tretmana procijenila se uz podešavanje za dob, spol i početnu vrijednost hsCRP-a.

Mjere središnje tendencije i varijabilnosti prikazane su ovisno o normalnosti distribucije. Normalnost distribucije varijabli mjerenih omjernom ljestvicom ispitana je pomoću Shapiro-Wilkovog testa. Za skupine manje od 30 ispitanika koristili su se neparametrijski testovi. Za varijable kod kojih je razdioba odstupala od normalne prikazani su medijan te interkvartilni raspon.

Vrijednosti varijabli mjerenih nominalnom ili ordinalnom ljestvicom prikazane su kontingencijskim tablicama koje sadržavaju apsolutni broj (frekvenciju) i udio. Za testiranje razlika između intervencijske i kontrolne skupine u odnosu na početne vrijednosti izmjerenih pokazatelja korišten je Mann-Whitney U test. Za kategoričke podatke malih uzoraka za

usporedbu dvije populacije korišten je Fisherov test. Fisher-Freeman-Haltonov test korišten je za analizu kategorijskih varijabli raspoređenih u više grupa (kategorija formalnog obrazovanja).

Promjene u kvaliteti života između prvog i drugog mjerenja procijenjene su pomoću razlike za svaku od 8 dimenzija upitnika OPQOL-35. Vrijednost svake dimenzije na drugoj posjeti oduzeta je od vrijednosti uočene na prvoj posjeti. Razlike su potom uspoređene između promatranih skupina korištenjem Mann-Whitney testa. Ovdje se misli na usporedbu razlika između prvog i drugog mjerenja (M2-M1) između dvaju promatranih skupina. Razlike između vrijednosti prvog i drugog mjerenja unutar jedne skupine ispitivana je Wilcoxonovim testom za parne uzorke.

3.9 Intervencijski i kontrolni tretman

Pripravak za intervencijski (aktivni) tretman u obliku tekuće oralne formulacije koji se sastoji od probiotičkih sojeva *Lactobacillus acidophilus* LA3 ($1 \cdot 10^{11}$ cfu/g), *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BLC1 ($1,5 \cdot 10^{11}$ cfu/g) i *Lactobacillus casei* BGP93 ($2 \cdot 10^{11}$ cfu/g) proizveden je u tvornici Pharmas d.o.o. Ministarstvo zdravstva je na temelju obavijesti o stavljanju na tržište Republike Hrvatske dodatka prehrani zaprimljene od PharmaS d.o.o. za proizvodnji i promet lijekova proizvod pod imenom PROBalans SENIOR kapi stavilo na tržište dodatka prehrani (Klasa: 541-02/19-01/197; Ur.br.: 543-07-2-1-1/1-18-2, 20.4.2018.).

Kontrolni tretman (placebo) je sadržavao srednjelančano trigliceridno ulje (frakcionirano ulje dobiveno iz kokosovog ili palminog ulja s pretežitim sadržajem triglicerida kaprilne (C8) i kaprinske kiseline (C10) + silicijev dioksid). Istog je izgleda, farmaceutskog oblika te ima isti način primjene kao i aktivni tretman, a razlika između proizvoda i placeba je samo u probiotičkim kulturama.

L.acidophilus LA3, proizveden u Sacco s.r.l. je prvo identificiran na nivou roda specifičnom PCR metodom te je analiziran DNA fingerprint tehnicima, Rep-PCR i RAPD. Taksonomsko identifikacija bazirana na analizi 5' regije 6S rDNA korištena je za identifikaciju soja LA03. Sekvencijska analiza pokazala je da soj LA03 pripada taksonomskoj jedinici *Lactobacillus*

acidophilus. Analiza je rađena na Istituto di Microbiologia – Centro Ricerche Biotecnologie Università Cattolica del Sacro Cuore, Italy.

Bifidobacterium animalis subsp.*lactis* BLC1 proizveden u Sacco s.r.l., ispitan je totalnom DNA ekstrakcijom i 16S rDNA sekvencijskom analizom. Dokazano je da soj BLC1 identifikacijom odgovara rodu *Bifidobacterium animalis* subsp.*lactis*. Identifikacija je rađena na Università degli Studi di Milano, Italy.

Lactobacillus casei BGP93, proizveden u Sacco s.r.l., ispitan je totalnom DNA ekstrakcijom i 16SDNA sekvencijskom analizom. Tip soja je dokazan PFGE analizom DNA, te je potvrđeno da pripada rodu *Lactobacillus casei*. Identifikacija je rađena na Università degli Studi di Milano, Italy.

Ispitana je koncentracija probiotika u PROBalans SENIOR kapima za starije prema MOA-000290/2 za parametar živi mikroorganizmi (kontrolni broj: PhS-PK0018-MZ097A1). Mikrobiološka analiza uzorka provedena je prema SDRR-000123/1 (kontrolni broj PhS-PK0018-MZ097A1). Rezultati analiza prikazano su u tablici 3.

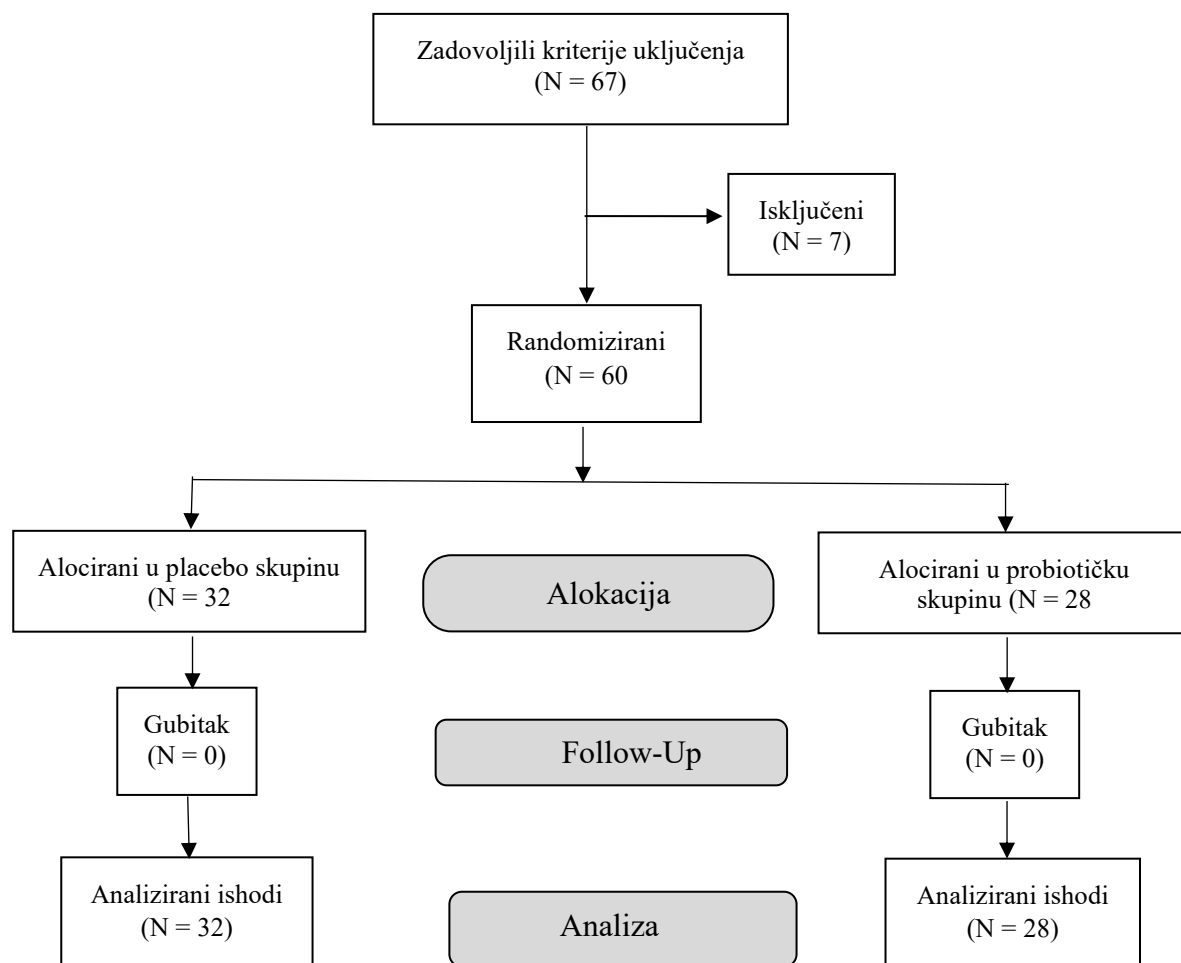
Tablica 3. Koncentracija i mikrobiološka čistoća proizvoda PROBalans SENIOR

Parametri	Zahtjev	Rezultat
Sadržaj živih probiotika	1,1x10 ⁹ CFU/doza	> 1x10 ⁹ CFU/doza
Ukupan broj aerobnih mikroorg	< 10 000 CFU/g	< 10 CFU/g
Ukupan broj kvasaca i pljesni	< 100 CFU/g	< 10 CFU/g
<i>S. aureus</i>	Ne smije sadržavati u 1 g	Odgovara
<i>Salmonella</i>	Ne smije sadržavati u 25 g	Odgovara
<i>Enterobacteriaceae</i>	< 10 CFU/g	Odgovara
<i>E. coli</i>	Ne smije sadržavati u 1 g	Odgovara

4. REZULTATI

4.1 Demografska i antropometrijska obilježja ispitanika na početku studije

U istraživanje je bilo uključeno ukupno 67 ispitanika, od kojih su analizirani ishodi za 60 osoba budući da je prije randomizacije preminulo sedam osoba. Od 60 uključenih ispitanika, 28 je primalo probiotik, dok su preostala 32 ispitanika dobivala placebo. Na slici 2 prikazan je grafikon randomizacije (CONSORT dijagram) i tijek studije.



Slika 2. CONSORT dijagram studije

Demografski i antropometrijski pokazatelji za sudionike studije prikazani su u tablici 4. Medijan dobi svih ispitanika iznosila je 78 (raspon minimalan broj godina-maksimalan broj godina; 65-98) godine. U placebo skupini medijan dobi bilo je 79 (raspon minimalan broj godina-maksimalan broj godina; 65-98), a u probiotičkoj skupini 76 (raspon minimalan broj godina-maksimalan broj godina; 66-82). U ispitivanje su bile uključene 42 žene i 18 muškaraca. U placebo skupini udio žena bio je 21/32, a u probiotičkoj skupini 21/28. Prema obrazovanju, najzastupljeniji su bili ispitanici sa završenom osnovnom školom (N=25; 0,317), zatim ispitanici sa srednjoškolskim obrazovanjem (N=16;0,267) te bez formalnog obrazovanja (N=11; 0,183).

Tablica 4. Deskriptivni podaci o sudionicima studije

Sociodemografska obilježja	Placebo (n = 32)	Probiotik (n = 28)	P vrijednost
Spol [žene, N/svi]	21/32	21/28	0,429 ¹
Dob, godine (medijan, raspon min-max)	79 (65-98)	76 (66-82)	0,198 ²
ITM, kg/m ² (medijan, raspon između 1. i 3. kvartila)	26,6 (15,2-35,0)	28,3(23,5-47,8)	0,304 ²
Formalno obrazovanje			
Bez formalnog obrazovanja [N, (udio)]	5(0,156)	6(0,214)	
Osnovnoškolsko obrazovanje[N, (udio)]	17(0,531)	8(0,286)	0,172 ³¹
Srednjoškolsko obrazovanje[N, (udio)]	8(0,25)	8(0,286)	
Visokoškolsko obrazovanje[N, (udio)]	2(0,063)	6(0,214)	
Bračno stanje			
Neudana/samac [N, (udio)]	6(0,188)	7(0,25)	
U braku [N, (udio)]	3(0,094)	4(0,143)	0,310 ³¹
Razveden/razvedena[N, (udio)]	2(0,063)	5(0,179)	
Udovac/udovica[N, (udio)]	21(0,656)	12(0,429)	

ITM - indeks tjelesne mase; N=broj ispitanika; 1- Fisherov test; 2 – Mann Whitney U test; 3 – Fisher-Freeman-Haltonov test; P= statistička značajnost razlika među skupinama

Deskriptivni podaci za indeks tjelesne mase (ITM; engl. *Body mass index*) za sudionike studije prikazani su u tablici 5. Medijan indeksa tjelesne mase iznosio je 27,4 kg/m² (raspon između 1. i 3. kvartila 15,9 - 47,8). Post-hoc testiranje ukazalo je na razlike između skupine bez formalnog obrazovanja i preostalih triju skupina. No, među ispitanicima s osnovnoškolskim, srednjim i visokoškolskim obrazovanjem nije bilo značajnih razlika. Post-hoc testiranje pokazalo je značajno više ITM vrijednosti u osoba koje su bile udane/oženjene.

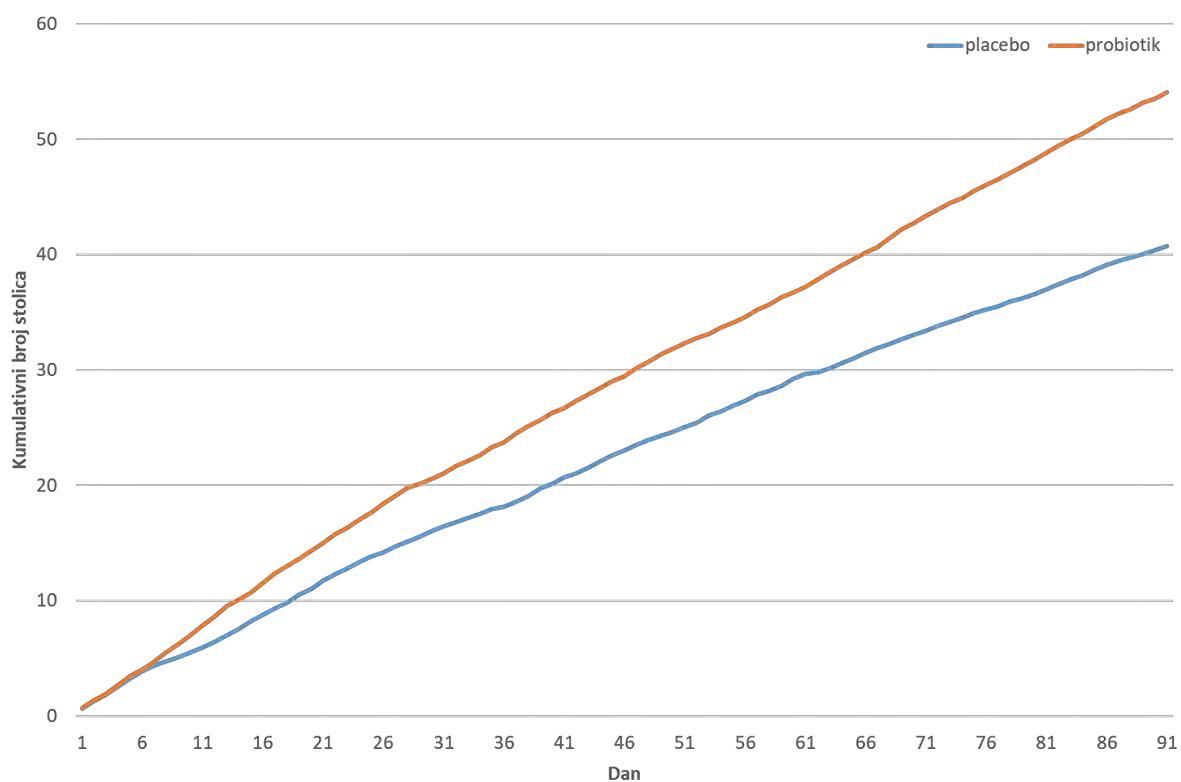
Tablica 5. Prosječni indeks tjelesne mase ispitanika

	N	M	P
ITM	60	27,4 (22,6 – 31,2)	0,302

N = broj ispitanika; M = medijan ITM vrijednosti; ()= vrijednosti u zagradama označuju raspon između 1. i 3. kvartila; P = statistička značajnost razlika među skupinama

4.2 Utjecaj probiotika na pražnjenje crijeva

Primarni cilj studije bio je ispitati učinak odabranih probiotičkih sojeva na broj dnevnih stolica. Rezultati su prikazani kao vrijednost ukupnog broja stolica prema danu istraživanja (slika 3). Srednji kumulativni broj stolica u ispitanika koji su koristili probiotik na kraju studije iznosio je 54 (medijan=48; raspon između 1. – 3. kvartila 32-70), a u placebo skupini 41 (medijan=38; raspon između 1. – 3. kvartila 29-53). Razlike između promatranih skupina nisu bile statistički značajne ($p=0,097$; Mann Whitney U test).



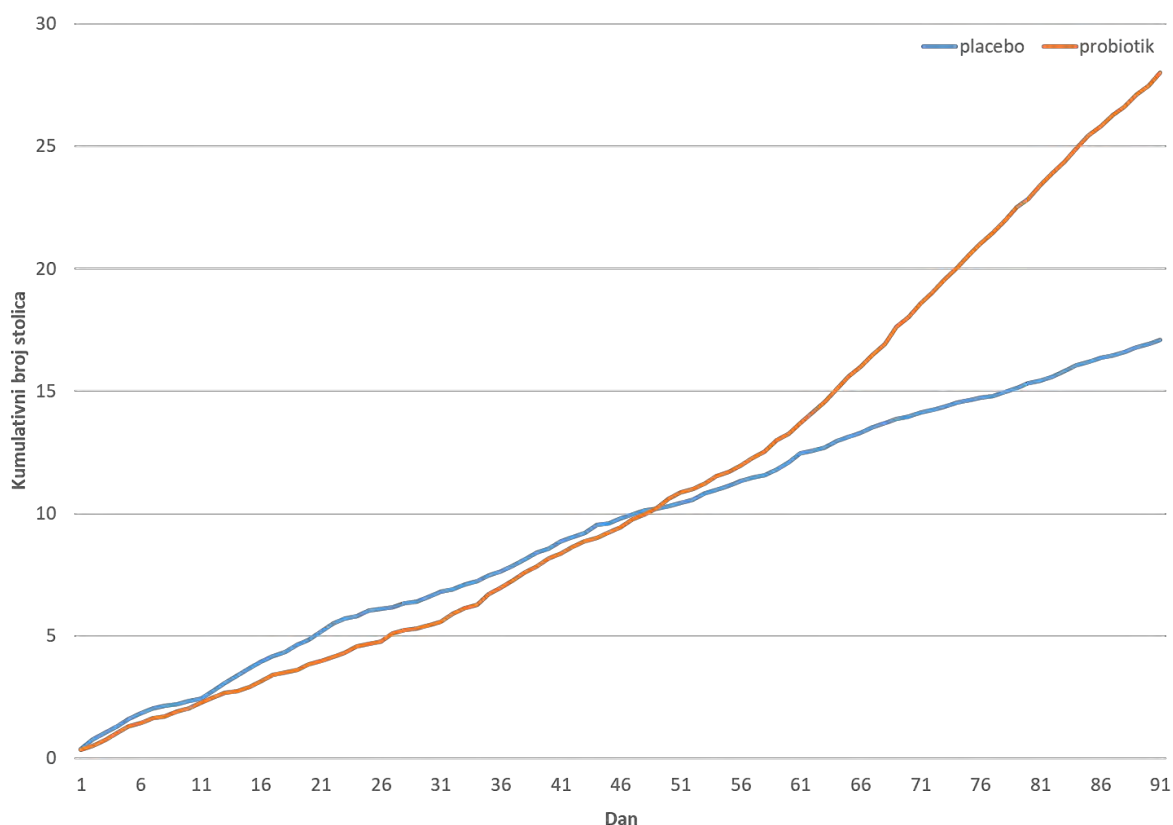
Slika 3. Kumulativni broj stolica tijekom tretmana probioticima u odnosu na placebo

Ispitanici su imali slobodan pristup usporednom liječenju koje je moglo uključivati i različite laksative, što je pomno bilježeno tijekom trajanja studije. Svi ispitanici su koristili laksativ bisakodil, koji je ordiniran jednom dnevno tijekom večernje vizite, a prema subjektivnom osjećaju ispitanika. Da bi se procijenio utjecaj probiotika neovisan o primijenjenom laksativu, naknadno su iz analize isključeni podaci o broju stolica u dane korištenja laksativa. Ovo je provedeno za svakog ispitanika posebno. Medijan broja dana koji iz ovog razloga nisu uzeti u

obzir stoga se razlikovao za svakog ispitanika. Medijan brojeva dana izuzetih iz analize prikazani su u donjoj tablici (tablica 6).

Nakon izuzimanja podataka onih dana kada su sudionici koristili laksative, kumulativni broj stolica u skupinama ponovno je uspoređen. Devedesetog dana tretmana ukupan broj stolica u ispitanika koji su koristili probiotik bio je 28 (medijan=23; raspon između 1. – 3. kvartila 20-37), a u placebo skupini 17 (medijan=16; raspon između 1. – 3. kvartila 11-22). Razlike između promatranih skupina bile su statistički značajne ($p < 0,001$; Mann Whitney U test).

Tijekom provođenja studije praćena je potrošnja laksativa među ispitanicima, a deskriptivni rezultati prikazani su u tablici 6. Medijan broja izuzetih dana u skupini koja je primala probiotik iznosio je 16 (raspon između 1. – 3. kvartila 9-28), a u placebo skupini 17 (raspon između 1. – 3. kvartila 9-31).



Slika 4. Grafički prikaz razlika u broju stolica na dane bez laksativa.

Tablica 6. Broj dana na koje su ispitanici upotrebljavali laksative tijekom tretmana probiotikom i placebo

	Ni	M	Nl	P
Placebo	32	18(9-33)	33	
Probiotik	28	16(9-28)	29	0,665
Ukupno	60	17(9-31)	62	

*Ni= broj ispitanika; Nl = broj tableta laksativa; M = medijan vrijednosti izuzetih dana; ()= vrijednost u zagradama označuju raspon između 1. i 3. kvartila; P = statistička značajnost razlika među skupinama

4.3 Utjecaj probiotika na krvne parametre

Ispitano je djelovanje probiotika na sljedećih 27 laboratorijskih parametara krvi: visoko osjetljivi C-reaktivni protein (hsCRP), glukoza (GUK), vitamin B12 (B12), folna kiselina (Fol), ukupni trigliceridi (UT), ukupni kolesterol (UK), kolesterol visoke gustoće (HDL), kolesterol niske gustoće (LDL), aspartat-aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT), *gama*-glutamilttransferaza (GGT), alkalna fosfataza (ALP), eritrociti (Er), hemoglobin (Hb), prosječni volumen eritrocita (MCV), hematokrit (Htc), prosječni sadržaj hemoglobina u eritrocitu (MCH), prosječna koncentracija Hb u 1 L eritrocita (MCHC), raspodjela eritrocita po volumenu (RDW), leukociti (Le), trombociti (Tr), prosječni volumen trombocita (MPV), neutrofilni granulociti (Neutro), monociti (Mono), limfociti (Limfo), eozinofilni granulociti (Eozino), bazofilni granulociti (Bazo). Izmjerene su vrijednosti navedenih parametara na početku studije i nakon 12 tjedana tretmana placebom i probiotikom. Određene su razlike unutar pojedinih skupina te između njih.

Utjecaj probiotika na koncentraciju hsCRP-a

Varijabla hsCRP nije bila normalno raspodijeljena pa se za testiranje koristila neparametrijska statistika. Za testiranje razlike između kontrolne i intervencijske skupine korišten je Mann-Whitneyev U test, a za testiranje razlike između početnih i krajnjih vrijednosti unutar iste skupine korišten je Wilcoxonov test (tablica 7).

Tablica 7. Koncentracije hsCRP-a (mg/L) prije i nakon uzimanja placeba i probiotika unutar pripadajuće skupine

Pokazatelj	Placebo (n=32)		Probiotik (n=28)	
	M(T0)	M (T12)	M (T0)	M(T12)
hsCRP(mg/L)	3,6(2,35-8,35)	3,7(1,6-7,0)	1,9(3,3-11,1)	5(2,5-9,5)

M(T0)= medijan hsCRP vrijednosti na početku istraživanja; M(T12)= medijan hsCRP vrijednosti na kraju istraživanja; ()= vrijednosti u zagradama označuju raspon između 1. i 3. kvartila njihovih vrijednosti

Tablica 8. Razlike u P vrijednostima hsCRP-a unutar te između placebo i probiotičke skupine prije i nakon tretmana

P vrijednosti			
Placebo(n=32)	Probiotik(n=28)	T0	T12
T0 vs T12 [#]	T0 vs T12 [#]	KS vs IS ^{##}	KS vs IS ^{##}
0,283	0,306	0,125	0,391

T0-početni tjedan istraživanja; T12-12.tjedan istraživanja; KS-kontrolna skupina (placebo); IS-intervencijska skupina (probiotik); [#] Wilcoxonov test; ^{##} Mann-Whitney U test

Utjecaj probiotika na lipidni profil

Određene su vrijednosti lipidnih parametara unutar kontrolne i intervencijske skupine faktorskom analizom varijance. Rezultati su izraženi kao medijan i raspon između 1. i 3. kvartila (tablica 9). U tablici 10 prikazane su razlike (izražene u P vrijednostima) u koncentracijama ukupnog kolesterola, HDL- kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida unutar te unutar te između placebo i probiotičke skupine prije i nakon tretmana.

Tablica 9. Koncentracije ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida (mmol/L) prije i nakon uzimanja placeba i probiotika unutar pripadajuće skupine

Pokazatelj	Placebo(n=32)		Probiotik(n=28)	
	M(T0)	M(T12)	M(T0)	M(T12)
UK(mmol/L)	5,3(4,25-6,2)	5,1(4,2-6,2)	5,5(4,9-6,2)	5,1(4,4-6,2)
HDL(mmol/L)	1,1(1-1,45)	1,2(1-1,5)	1,1(0,9-1,4)	1,1(0,9-1,4)
LDL(mmol/L)	3,4(2,3-4,3)	3,1(2,4-4)	3,7(2,7-4,3)	3,3(2,7-4)
UT(mmol/L)	1,4(1,1-1,7)	1,3(1-1,6)	1,6(1,1-2)	1,4 (1-2,2)

M(T0)- medijan vrijednosti UK,HDL,LDL,UT na početku istraživanja; M(T12)- medijan vrijednosti UK,HDL,LDL,UT na kraju istraživanja; ()=vrijednosti u zagradama označuju raspon između 1. i 3. kvartila njihovih vrijednosti

Tablica 2. Razlike u P vrijednostima ukupnog kolesterolaHDL-kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida unutar te između placebo i probiotičke skupine prije i nakon tretmana

Pokazatelj	P vrijednosti			
	Placebon(n=32)	Probiotik(n=28)	T0	T12
	T0 vs T12 [#]	T0 vs T12 [#]	KS vs IS ^{##}	KS vs IS ^{##}
UK	0,032	0,149	0,593	0,628
HDL	0,231	0,566	0,750	0,473
LDL	0,043	0,193	0,465	0,532
UT	0,189	0,976	0,359	0,349

T0-početni tjedan ispitivanja;T12-12.tjedan ispitivanja; [#]Wilcoxonov test; ^{##}Mann-Whitney U test; KS-kontrolna skupina (placebo); IS-intervencijska skupina (probiotik)

Utjecaj probiotika na razinu glukoze

Uspoređene su vrijednosti glukoze određene na početku i na kraju studije unutar placebo i probiotičke skupine te između navedenih skupina. U prvom slučaju rezultati su izraženi kao medijan i raspon između 1. i 3. kvartila (tablica 11), dok su razlike između dviju skupina određene faktorskom analizom varijance (tablica 12).

Tablica 11. Koncentracije glukoze (mmol/L) prije i nakon uzimanja placeba i probiotika unutar pripadajuće skupine

Pokazatelj	Placebo(n=32)		Probiotik(n=28)	
	M(T0)	M (T12)	M(T0)	M(T12)
Glukoza (mmol/L)	5,1(4,3-5,65)	4,7(4,4-5,4)	5,8(4,4-6,7)	4,5(3,9-6)

M(T0)- medijan vrijednosti glukoze na početku istraživanja; M(T12)- medijan vrijednost glukoze na kraju istraživanja; () vrijednosti u zagradama označuju raspon između 1. i 3. kvartila njihovih vrijednosti

Tablica 12. Razlike u P vrijednostima glukoze unutar te između placebo i probiotičke skupine prije i nakon tretmana

P vrijednosti			
Placebo(n=32)	Probiotik(n=28)	T0	T12
T0 vs T12 [#]	T0 vs T12 [#]	KS vs IS ^{##}	KS vs IS ^{##}
0,778	0,019	0,144	0,326

T0-početni tjedan istraživanja; T12-12.tjedan istraživanja; KS-kontrolna skupina (placebo); IS-intervencijska skupina (probiotik), [#]Wilcoxonov test; ^{##}Mann-Whitney U test

Utjecaj probiotika na koncentracije vitamina B12 i folne kiseline

Uspoređene su razlike početnih i krajnjih vrijednosti pripadajućih varijabli unutar pojedinačnih skupina i između njih faktorskom analizom varijance. Rezultati su prikazani u tablicama 13 i 14.

Tablica 13. Koncentracije vitamina B12 i folne kiseline prije i nakon uzimanja placeba i probiotika unutar pripadajuće skupine

Pokazatelj	Placebo(n=32)		Probiotik(n=28)	
	M(T0)	M(T12)	M(T0)	M(T12)
B12 (pmol/L)	191,5(134-258)	198(138-266)	202(155-276)	245(166- 325)
Fol. kis. (nmol/L)	7,7(4,9-11,05)	7,2(5,6-14,2)	7,6(6,1-10,4)	8,4(6,7-10,3)

M(T0)- medijan vrijednosti vitamina B12 i folne kiseline na početku istraživanja; M(T12)- medijan vrijednosti vitamina B12 i folne kiseline na kraju istraživanja; ()=vrijednosti u zagradama označuju raspon između 1. i 3. kvartila njihovih vrijednosti

Tablica 14. Razlike u P vrijednostima vitamina B12 i folne kiseline unutar te između placebo i probiotičke skupine prije i nakon tretmana

Pokazatelj	P vrijednosti			
	Placebo(n=32)	Probiotik(n=28)	T0	T12
	T0 vs T12 [#]	T0 vs T12 [#]	KS vs. IS ^{##}	KS vs. IS ^{##}
B12	0,334	0,018	0,628	0,245
Fol . kis.	0,330	0,333	0,435	0,651

T0-početni tjedan istraživanja;T12-12.tjedan istraživanja; KS-kontrolna skupina (placebo); IS-intervencijska skupina (probiotik); [#]Wilcoxonov test; ^{##}Mann-Whitney U test

Utjecaj probiotika na koncentracije jetrenih enzima

U tablici 15 prikazane su vrijednosti jetrenih enzima aspartat-amilotranferaze (AST), alanin-aminotranferaze (ALA), gama-glutamilttransferaze GGT) i alkalne fosfataze (ALP) određene na početku studije te nakon 12 tjedana tretmana placebom i probiotikom. Faktorskom analizom varijance (tablica 16) utvrđeno je da nema razlike između početnih i krajnjih vrijednosti unutar placebo i probiotičke skupine kao niti između skupina, što ukazuje na dobar sigurnosni profil primijenjenih probiotičkih sojeva.

Tablica 15. Koncentracije AST-a, ALT-a, GGT-a i ALP-a (U/L) prije i nakon uzimanja placeba i probiotika unutar pripadajuće skupine

Pokazatelj	Placebo(n=32)		Probiotik(n=28)	
	M(T0)	M(T12)	M(T0)	M(T12)
AST(U/L)	19,5(17-24)	18(16-24)	18(16-23)	17(15-22)
ALT (U/L)	14,5(11-19,5)	12(9-19)	13(11-19)	14(11-20)
GGT(U/L)	24(19-32)	20(17-27)	21(19-32)	22(17-29)
ALP (U/L)	80,5(73-107,5)	82(68-108)	81(69-99)	86(74-98)

M(T0)- medijan vrijednosti AST, ALT, GGT, ALP na početku istraživanja; M(T12)- medijan vrijednosti AST, ALT, GGT, ALP na kraju istraživanja; ()= vrijednosti u zagradama označuju raspon između 1. i 3. kvartila njihovih vrijednosti

Tablica 16. Razlike u P vrijednostima AST-a, ALT-a, GGT-a i ALP-a unutar te između placebo i probiotičke skupine prije i nakon tretmana

Pokazatelj	P vrijednosti			
	Placebo(n=32)	Probiotik(n=28)	T0	T12
	T0 vs T12 [#]	T0 vs T12 [#]	KS vs. IS ^{##}	KS vs. IS ^{##}
AST	0,165	0,414	0,506	0,375
ALT	0,031	0,931	0,643	0,353
GGT	<0,001	0,253	0,701	0,431
ALP	0,967	0,493	0,767	0,522

T0-početni tjedan istraživanja; T12-12.tjedan istraživanja; KS-kontrolna skupina (placebo); IS-intervencijska skupina (probiotik); [#]Wilcoxonov test; ^{##}Mann-Whitney U test

Utjecaj probiotika na parametre krvne slike

Vrijednosti laboratorijskih parametara u okviru kompletne krvne slike (KKS) koji su izmjereni na početku studije te nakon 12 tjedana tretmana placebo i probiotikom prikazane su u tablici 17. Vidljivo je da nakon tretmana nema statistički značajnog porasta niti pada vrijednosti parametara krvne slike u odnosu na one početne ($P > 0,05$). Sve vrijednosti krvnih parametara su u rasponu referentnih vrijednosti.

Tablica 17. Vrijednosti parametara kompletne krvne slike prije i nakon 12 tjedana tretmana placebom i probiotikom

Krvni parametar	Tjedan 0			Tjedan 12		
	M(Placebo(n=32))	M(Probiotik(n=28))	P	M(Placebo (n=32))	M(Probiotik (n=28))	P
Le (x10 ⁹ /L)	8,2(6,05-9,2)	8,2(6-9,4)	0,783	7,1(5,7-9,0)	7(5,7-8,8)	0,962
Er (x10 ¹² /L)	4,34(4-4,76)	4,46(4,09-4,76)	0,608	4,22(4,01-4,56)	4,52(4,07-4,72)	0,355
Hb (g/L)	133,5(123-142)	127(120-138)	0,319	130(123-139)	135(116-142)	0,956
Hct (L/L)	0,4(0,37-0,44)	0,39(0,37-0,42)	0,515	0,4(0,35-0,43)	0,4(0,35-0,43)	0,743
MCV (fL)	91,95(88,7-95,1)	89,3(87,4-93,8)	0,199	92,6(88,4-96,7)	89,9(87,4-94,6)	0,187
MCH (pg)	30,3(29,15-31,2)	29,8(28,6-31)	0,322	30,6(28,7-31,6)	29,8(28,6-31,8)	0,463
MCHC (g/L)	330(322-334)	329(324-334)	0,873	326(324-331)	327(322-334)	0,882
RDW (%)	14,35(13,55-15,1)	14,4(14-15)	0,465	14,7(13,6-16)	14,9(14,1-16)	0,177
Tr (x10 ⁹ /L)	249,5(217,5-275)	278(221-326)	0,172	230(204-258)	245(202-332)	0,268
MPV (fL)	9,05(8,45-9,5)	8,6(8-9,4)	0,308	8,8(7,6-9,5)	8,6(8,2-9,3)	0,803
Neutro (%)	57,35(54,15-63,2)	55,5(51,6-60,2)	0,359	61,4(52-67,8)	56,9(52,4-63,3)	0,254
Limfo(%)	30(25,9-32,05)	30,5(23,4-33,9)	0,998	27,3(21,3-30,6)	30,8(21,9-35,2)	0,391
Mono (%)	7,2(6-8,8)	7,6(6,7-9)	0,374	7,2(5,3-8,5)	7,1(6,1-9,1)	0,236
Eozino (%)	3,15(2,5-4,1)	2,8(1,9-4,9)	0,649	2,7(1,7-4,2)	3,5(2,2-4)	0,318
Bazo (%)	0,6(0,4-0,8)	0,7(0,4-0,8)	0,655	0,7(0,4-1)	0,6(0,4-1)	0,803

M(placebo)= medijan vrijednosti krvnih parametara u skupini koja je dobivala placebo; M(probitoik)= medijan vrijednosti krvnih parametara u skupini koja je dobivala probiotik; ()= vrijednosti u zagradama označuju raspon između 1. i 3. kvartila njihovih vrijednosti

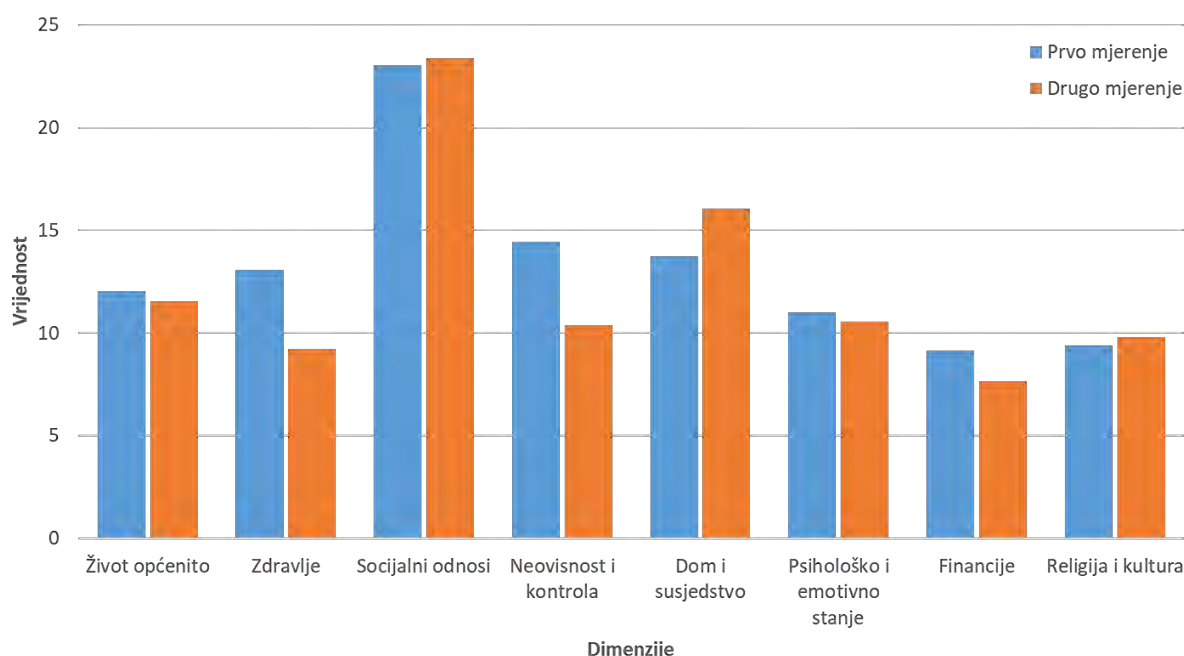
4.4 Adherencija ispitanika i sigurnost primjene probiotika

Ispitanici nisu mijenjali dozu, vrstu ili oblik probiotičkog pripravka koji bi mogli utjecati na rezultate. Svi su ispitanici u potpunosti uzeli planiranu količinu pripravka. Podnošljivost je bila jako dobra jer je tijekom tretmana uzeto 100 % testiranih uzoraka u intervencijskoj i kontrolnoj skupini te nije zabilježen izlazak iz studije zbog moguće nepodnošljivosti primjene probiotika ili placeboa.

Tijekom tretmana nisu uočeni neželjeni učinci niti su prijavljeni od strane ispitanika, a koji i se mogli povezati s primjenom odabranih probiotičkih sojeva ili placeboa.

4.5 Procjena kvalitete života ispitanika

Tijekom trajanja istraživanja, ispitanici su dva puta ispunili upitnik o kvaliteti života starijih osoba OPQOL-35 koji mjeri osam dimenzija kvalitete života. Deskriptivne vrijednosti prilikom prvog mjerenja pri uključivanju u studiju i na kraju tretmana grafički su prikazane na slici 5. Iz tog usporednog prikaza koji se odnosi na sve ispitanike vidljivo je da nema značajnijih promjena u dimenzijama: život općenito, socijalni odnosi, psihološko i emotivno stanje te religija i kultura. No, promjene su izraženije u kategorijama koje se odnose na zdravlje, neovisnost i kontrolu te financije, gdje je ujedno došlo i do pada izmjerenih vrijednosti.



Slika 5. Grafički prikaz vrijednosti kvalitete života mjerene OPQOL-35 na početku i na kraju istraživanja

Tablica 18 preciznije pokazuje razlike između početnih i krajnjih vrijednosti u kvaliteti života ispitanika. Tijekom trajanja studije posebice je došlo do smanjenja kvalitete života glede života općenito te neovisnosti i kontrole, što se i moglo očekivati s obzirom da su ispitanici osobe starije životne dobi s brojnim kroničnim bolestima i zdravstvenim tegobama. Važno je istaknuti da promjene vrijednosti dimenzija upitnika OPQOL-35 nisu bile povezane sa spolom, dobi, indeksom tjelesne mase, obrazovanjem ili bračnim statusom ispitanika.

Tablica 18. Razlika u dimenzijama OPQOL-35 upitnika između prvog i drugog mjerenja

	N	M	P
Život općenito	58	-0,5 (-2 - 0)	0,605
Zdravlje	58	-4 (-5 - -2)	0,314
Socijalni odnosi	58	0 (-3 - 4)	0,122
Neovisnost i kontrola	58	-4 (-6 - -2)	0,891
Dom i susjedstvo	59	3 (1 - 4)	0,125
Psihološko i emotivno stanje	59	-1 (-2 - 1)	0,598
Financije	59	-1 (-2 - 0)	0,521
Religija i kultura	59	0 (0 - 1)	0,658

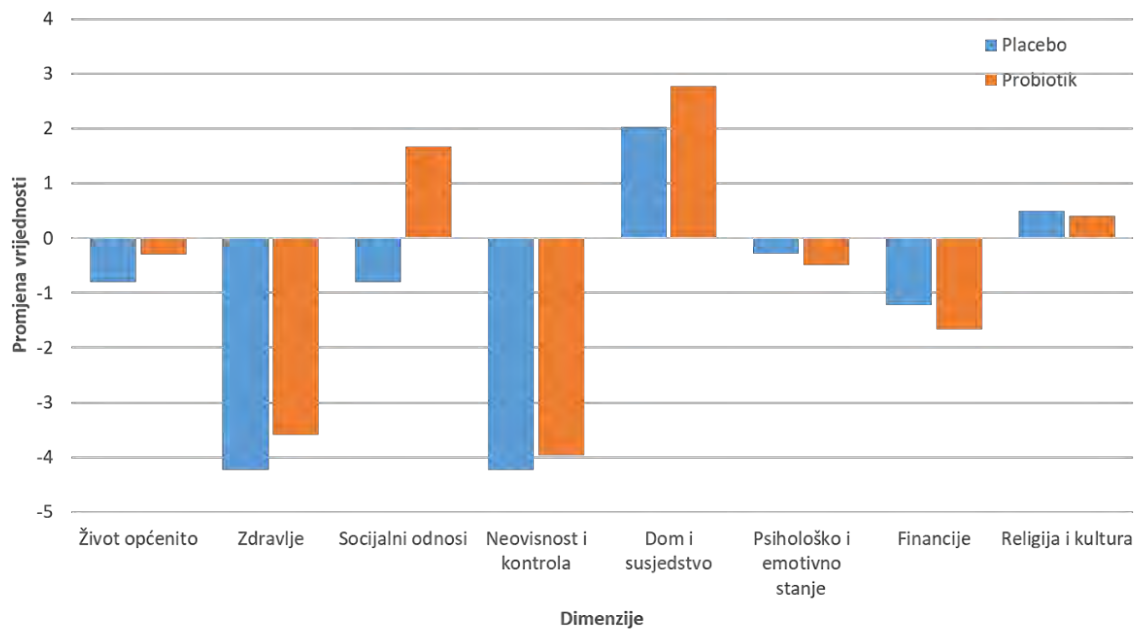
* N = broj ispitanika; M = medijan njihovih vrijednosti; ()= vrijednosti u zagradama označuju raspon između 1. i 3. kvartila njihovih vrijednosti; P= P vrijednost između prvog i drugog mjerenja

Tablica 19 i slika 6 prikazuju razlike i rezultate statističkog testiranja značajnosti tih razlika u vrijednostima dimenzija kvalitete života između probiotičke i placebo skupine.

Tablica 19. Razlike u dimenzijama OPQOL-35 upitnika između intervencijske i kontrolne skupine

Razlike u dimenzijama upitnika OPQOL-35 između prvog i drugog mjerenja, prema skupini			
	N	M	P
Život općenito			
pla	31	0 (-3-0)	0,680
pro	27	-1(-2- 1)	
Zdravlje			
pla	31	-4(-6- -3)	0,243
pro	27	-3(-5- -2)	
Socijalni odnosi			
pla	31	-1(-4- 1)	0,038
pro	27	1(-2- 5)	
Neovisnost i kontrola			
pla	31	-4(-6 - -3)	0,914
pro	27	-5(-5- -1)	
Dom i susjedstvo			
pla	32	2 (1-3)	0,096
pro	27	3(2-4)	
Psihološko i emotivno stanje			
pla	32	0 (-2- 1)	0,571
pro	27	-1(-3- 1)	
Financije			
pla	32	-1(-3 -0)	0,393
pro	27	-1(-2 -0)	
Religija i kultura			
pla	32	0(0-1)	0,700
pro	27	0(0-0)	

* N = broj ispitanika; M = medijan njihove vrijednosti; ()= vrijednosti u zagradama označuju raspon između 1. i 3. kvartila njihovih vrijednosti; P= statistička značajnost razlika među skupinama; pla- placebo; pro- probiotik.



Slika 6. Grafički prikaz razlika kvalitete života između intervencijske i kontrolne skupine mjerene OPQOL-35 upitnikom

4.6 Prikaz terapije pacijenata

Tablica 20 prikazuje sve skupine dijagnoza prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB). Prvi stupac („Br.“) prikazuje broj osoba s dijagnozama iz određene skupine pa npr. postoji 24 osoba s dijagnozom iz skupine endokrinih, nutricejskih i metaboličkih bolesti (E00-E90). Stupac „Uk“ prikazuje ukupni broj dijagnoza iz određene skupine iz razloga što su neke osobe imale više od jedne dijagnoze unutar iste skupine MKB-a. Stupac „Najviše“ prikazuje najveći broj dijagnoza iz određene skupine, pa broj 4 u skupini E00-E90 znači da je najmanje jedna osoba u ispitivanju imala 4 različite dijagnoze iz ove skupine.

Najviše ispitanika imalo je dijagnosticiranu bolest iz skupine krvožilnog sustava (47) te mentalnih poremećaja (43). Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva, zatim endokrinih, nutricejskih i metaboličkih bolesti te bolesti probavnog sustava su dijagnosticirane kod upola manje ispitanika (21-26). Ostale su bolesti bile dijagnosticirane pojedinačno u pet ili manje ispitanika. No kad se gleda ukupni broj bolesti iz pojedine skupine onda su brojevi veći, posebice u kategoriji bolesti krvožilnog sustava (88) i mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja (59).

Tablica 20. Dijagnoze prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema

Dijagnoza sa šifrom	<i>Br.</i>	<i>Uk</i>	<i>Najviše</i>
E00-E90 (endokrine, nutricejske i metaboličke bolesti)	24	29	4
F00-F99 (mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja)	43	59	9
G00-G99 (bolesti živčanog sustava)	5	8	3
H00-H95 (bolesti oka i adneksa)	1	1	1
I00-I99 (bolesti cirkulacijskog/krvožilnog sustava)	47	88	12
J00-J99 (bolesti dišnog sustava)	5	7	2
K00-K93 (bolesti probavnog sustava)	21	22	2
L00-L99 (bolesti kože i potkožnog tkiva)	2	2	1
M00-M99 (bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva)	26	30	3
N00-N99 (bolesti genitalno-urinarnog sustava)	5	6	2
R00-R99 (simptomi, znakovi i abnormalni klinički i lab. nalazi)	4	4	1
Z00-Z99 (čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt sa zdravstvenim ustanovama)	4	4	1

Br= broj osoba s dijagnozama iz određene skupine; Uk= ukupni broj dijagnoza; Najviše= najveći broj dijagnoza iz određene skupine

Tablica 21 prikazuje gledano pojedinačno broj dijagnoza po ispitaniku. Najveći udio ispitanika imao je po šest različitih dijagnoza (N =16; 0,267), a značajni udio po četiri (N = 11; 0,183) ili pet dijagnoza (N = 9; 0,15). Samo jedan ispitanik je imao devet dijagnoza (0,017), a pet ih je bilo sa sedam različitih dijagnoza (0,008). Sedam ispitanika nije imalo dijagnosticiranu niti jednu bolest (0,012).

Tablica 3. Broj dijagnoza po ispitaniku

<i>Br.</i>	<i>N</i>	<i>udio</i>
0	7	0,012
1	2	0,03
2	3	0,05
3	5	0,08
4	11	0,18
5	9	0,15
6	16	0,16
7	5	0,08
8	1	0,02
9	1	0,02

Br=broj dijagnoza; N= broj dijagnoza po ispitaniku

Važno je usporediti broj dijagnoza prema broju ispitanika u istraživanju. Tablica 22 prikazuje deskriptivne podatke za ovu varijablu. Medijan dijagnoza je 5 (3-6) po ispitaniku.

Tablica 224. Broj dijagnoza prema broju ispitanika

Broj dijagnoza		
	N	M
Br.	60	5(3-6)

* N = broj ispitanika; Br.= broj dijagnoza; M = medijan broja dijagnoza; ()=vrijednosti u zagradama označuju raspon između 1. i 3. kvartila broja dijagnoza

Tablica 23 donosi vrste i ukupni broj dijagnoza prema šifri bolesti, a bolesti su navedene prema zastupljenosti. Vidljivo je da je najviše ispitanika s hipertenzijom, poliartrozom, gastritisom, poremećajima ličnosti i ponašanja, anksioznošću, mentalnim poremećajima, šećernom bolešću, hiperlipidemijom, epilepsijom i hiperplazijom prostate. Ostale bolesti dijagnosticirane su u 1-5 ispitanika. Među ispitanicima nije bilo bolesti iz skupine A (određene infekcijske i parazitske

bolesti), C (neoplazme), D (bolesti krvi i krvotvornih organa), Q (prirođene malformacije), S (ozljede, trovanja), V (vanjski uzroci pobola i smrtnosti) te U (kodovi za posebne svrhe).

Tablica 23. Vrste i broj dijagnoza prema šifri bolesti

Bolesti sa šifrom	Broj	udio
I10 (hipertenzivne bolesti)	42	0,17
M15 (poliartroza)	20	0,08
K29 (akutni hemoragijski gastritis)	18	0,07
F07 (poremećaji ličnosti i ponašanja uzrokovana bolesšću, oštećenjem i disfunkcijom mozga)	15	0,06
F41 (drugi anksiozni poremećaji)	12	0,04
E11 (dijabetes melitus neovisan o inzulinu)	10	0,04
E10 (dijabetes melitus ovisan o inzulinu)	8	0,03
F06 (drugi mentalni poremećaji uzrokovani oštećenjem i disfunkcijom mozga)	8	0,03
E78 (hipergliceridemija)	7	0,03
I50 (esencijalna/primarna/hipertenzija)	7	0,03
G40 (epilepsija)	6	0,02
N40 (hiperlazija prostate)	6	0,02
I42 (kardiomiopatija)	6	0,02
J44 (druga kronična opstruktivna plućna bolest)	5	0,02
F51 (neorganski poremećaji spavanja)	4	0,02
F20 (shizofrenija)	4	0,02
F05 (delirijum)	3	0,01
K58 (sindrom iritabilnog crijeva)	3	0,01
M81 (osteoporoza bez patološkog prijeloma)	2	0,01
K26 (vrijed dvanaesnika)	2	0,01
E04 (druge netoksične strume)	2	0,01
F01 (vaskularna demencija)	2	0,01
F29 (neorganske psihoze)	2	0,01
F03 (demencije ne specifične)	2	0,01
F00 (demencija u Alzheimerovoj bolesti)	2	0,01
I25 (kronična ishemična bolest srca)	2	0,01
G20 (Parkinsonova bolest)	2	0,01
D50 (anemija zbog manjka željeza)	2	0,01
I69 (posljedice cerebrovaskularne bolesti)	2	0,01
M10 (giht)	2	0,01
F32 (depresija)	2	0,01
K21 (gastroezofagealni refluks)	2	0,01
I48 (fibrilacija i undulacija)	2	0,01
L50 (urtikarija)	2	0,01
M54 (bol u leđima)	2	0,01
N18 (terminalna bubrežna bolest)	1	0,004
J96 (respiracijska insuficijencija)	1	0,004
G70 (miastenija gravis i ostali mioneuralni poremećaji)	1	0,004
H65 (akutna stenoza uha)	1	0,004
E03 (ostale hipotireoze)	1	0,004
M80 (osteoporoza s patološkim prijelomom)	1	0,004
K30 (dispepsija)	1	0,004
F25 (shizoafektivni poremećaji)	1	0,004
I21 (akutni infarkt miokarda)	1	0,004

F33(povratni depresijski poremećaj)	1	0,004
F10 (mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja uzrokovani upotrebom alkohola)	1	0,004
J30 (vazomotorni i alergijski rinitis)	1	0,004
F22 (stalna sumanuta stanja)	1	0,004
M16 (primarna koksartroza)	1	0,004
R00 (abnormalnosti otkucaja srca)	1	0,004
M17 (artroza koljena)	1	0,004
R05 kašalj	1	0,004
R64 (kaheksija)	1	0,004
J31(kronični rinitis,nazofaringitis i faringitis)	1	0,004
J20 (akutni bronhitis)	1	0,004
H40 (glaukom)	1	0,004
I49 (ostale srčane aritmije)	1	0,004
R32 (inkontinencija mokraće)	1	0,004
Z00 (opći pregled i ispitivanje osoba bez tegoba ili postavljene dijagnoze)	1	0,004
Z95 (prisutnost srčanih i krvožilnih usadaka)	1	0,004
F31 (bipolarni poremećaj)	1	0,004
E87 (ostali poremećaji tekućine,elektrolita i acido-bazne ravnoteže)	1	0,004
L30 (ostali dermatitisi)	1	0,004
Z29 (potreba za drugim profilaktičkim mjerama)	1	0,004
Z89 (stečeni gubitak udova)	1	0,004
R60 (lokalizirani edem)	1	0,004

N = broj dijagnoza prema šifri bolesti

Uvidom u terapiju ispitanika napravljen je i pregled djelatnih tvari te je ustanovljena njihova učestalost u primjeni kako slijedi:

- kalij klorid (N = 23)
- pantoprazol (N = 22)
- tramadol/paracetamol (N = 18)
- furosemid (N = 14),
- bisoprolol (N = 13)
- diazepam (N = 10)
- lorazepam (N = 10)
- amlodipin (N = 9)
- promazin (N = 9)
- lizinopril (N = 8)
- atrovastatin (N = 8)
- zolpidem (N = 8)
- ramipril/hidroklortiazid (N = 7)
- metformin (N = 7)
- vitamin D (N = 6)
- indapamid (N = 6)
- tamsulozin (N = 6)
- ibuprofen, olanzapin, ramipril (N = 5)
- ranitidin, ketoprofen, perindopril/amlodipin, karbamazepin, oksazepam (N = 4)
- ramipril/amlodipin, alprazolam, monoksidin, gliklazid, glimepirid,escitalopram, nitrazepam, mirtazapin, levotiroksin (N = 3)
- alopurinol, verapamil, valsartan/hidroklortiazid, sertralin, atenolol, teofilin, tiotropij bromid, salmeterol/flutikazon, budesonozid, ipatropij bromid, kvetiapin,salbutamol, amlodipin/valsartan/hidroklortiazid, eplerenon, klonazepam, folna kiselina, memantin, loratadin, lorepamid (N=2)
- rasagilin, rivastigmin, lanzoprazol, rebeprazol, lanzoprazol, rebeprazol, amlodipin/atrovastatin, perindopril/indapamid, bisoprolo/hirdokrotiazid, perindopril/indapamid/amlodipin, ferum, propafenon, nebivolol, inzulin, finasterid, klozapin, linagliptin, losartan/hidroklortiazid, sulpirid, klopidogrel, lamotrigin (N = 1).

4.7 Pregled identificiranih terapijskih problema

Ukupno je identificiran 141 terapijski problem na ukupnom broju od 60 ispitanika. Skoro su svi ispitanici imali barem jedan terapijski problem, a tablica 24 donosi najčešće primjere koji su zabilježeni na vizitama. Najveći broj terapijskih problema vezan je uz potrebu dodatne terapije za prevenciju ili liječenje medicinskih stanja (N = 57; 0,368). U ovoj skupini najveći broj terapijskih problema je neliječeno stanje, npr. potreba za statinima u osoba koje imaju povišene vrijednosti lipida te potreba za prevencijom kao što je u bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda potreba za acetilsalicilatnom kiselinom. Većina terapijskih problema (engl. *drug therapy problems*) uključuje korisnike koji trebaju dodatnu potporu za liječenje konstipacije, te oralnu suplemetaciju vitaminom D. Prema zastupljenosti, druga i treća kategorija terapijskih problema su u skupini sigurnosti lijekova, a odnose se na previsoku dozu (N = 39; 0,252) i nuspojave lijekova (N=15; 0,09). U skupini previsoka doza najviše terapijskih problema odnosi se na predugo trajanje primjene lijeka kao npr. primjena benzodiazepina i zolpidema. Iako mali broj terapijskih problema imamo u skupini adherencije (N=8; 0,052), tu je važna uloga ljekarnika koji svojim intervencijama može direktno utjecati na adherenciju i razumjevanje primjene lijeka.

Tablica 24. Identificirani terapijski problemi

Kategorija problema terapije lijekovima i uzrok	Broj problema s terapijom lijekovima; n (%)	Primjeri najčešćih problema s terapijom lijekovima	Broj problema s terapijom lijekovima u kategoriji, n (%)
I. INDIKACIJA	69 (44,5)		
1. Nepotrebna terapija	12 (7,7)		
1.1. Nisu navedene medicinske indikacije	7(4,5)	Bolesnici uzimaju kalij s nepotrebnom terapijom furosemidom	4 (1,3)
		Bolesnici koriste metoklopramid za mučninu izazvanu lijekom	3 (1,0)
1.2. Duplikacija terapije	4(2,6)	Bolesnici uzimaju dva benzodiazepina	5 (1,6)
		Bolesnici uzimaju dva NSAIL-a za liječenje boli	2 (0,6)
1.3. Prikladnije su nefarmakološke mjere	1(0,6)	Pridržavanje dijetetskih mjera	
2. Potrebna dodatna terapija lijekovima	57(36,8)		
2.1. Neliječeno stanje	27(17,4)	Bolesnicima je potrebna terapija statinom za liječenje hiperlipidemije	4 (1,3)
		Bolesnici s neliječnim HF-om zahtijevaju beta-blokatore	3 (1,0)
		Bolesnicima s HF-om dodatno su potrebni ACE inhibitori	3 (1,0)
2.2. Potreba za sinergističkim djelovanjem	3 (1,9)	Bolesniku su potrebni beta-blokatori nakon MIM	2 (0,6)
		Bolesnicima su potrebne omega-3 masne kiseline za sekundarnu prevenciju nakon MI	2 (0,6)
2.3. Potreba za prevencijom	27 (17,4)	Bolesnicima je potreban vitamin D zbog čimbenika rizika (osteopenija, fraktura u anamnezi, pušenje, dugotrajna terapija PPI-jem, metilfenobarbital u terapiji)	7 (2,2)
		Bolesnicima je potreban antikoagulans za prevenciju moždanog udara u AF	4 (1,3)
		Bolesnicima je potreban aspirin za sekundarnu prevenciju nakon MI	12 (3,8)
II. UČINKOVITOST	24 (15,5)		
3. Neučinkovit lijek	11 (7,1)		
3.1. Prisutna kontraindikacija	3 (1,9)	NSAID u osoba s dijalizom	1 (0,6)
3.2. Lijek nije indiciran za stanje	1 (0,6)	ASK za prevenciju moždanog udara u AF	1 (0,6)
3.3. Dostupan je učinkovitiji lijek	6 (3,9)	Bolesnici uzimaju sulfonilureju u T2DM-u istodobno s AF ili HF, umjesto metformina	2 (0,6)
		Bolesnik uzima amitriptilin u liječenju bipolarnе depresije umjesto SSRI-ja (fluoksetin)	1 (0,3)
3.4. Neprikladan oblik lijeka	1 (0,6)	Pacijent s tremorom ruku ne može pravilno primjeniti inhalatorni lijek	1 (0,6)
4. Doza preniska	13 (8,4)		

4.1. Neučinkovita doza (preniska)	12 (7,7)	Bolesnici s visokim kardiovaskularnim rizikom imaju nisku dozu atorvastatina (20mg)	2 (0,6)
		Bolesnik bez oštećenja bubrega uzima trimetazidin jednom dvaput na dan	1 (0,3)
4.2. Neodgovarajući put primjene	1 (0,6)	Bolesnici ne primjenjuju kalijeve soli na odgovarajući način (otopiti u čaši vode i piti polako tijekom 10-15 minuta)	
III. SIGURNOST	54 (34,8)		
5. Nuspojava na lijek	15 (9,7)		
5.1. Neželjeni učinak	3 (1,9)	Tramadol koji uzrokuje konstipaciju	2 (0,6)
		Pad uzrokovan upotrebom zolpidema I benzodiazepina	3 (1,0)
5.2. Nesiguran lijek za pacijenta	9 (5,8)	Olanzapin kod pacijenta s hiperlipidemijom I dijabetesom	3 (1,0)
5.3. Nepravilna primjena	1 (0,6)	Bolesnik s nesanicom uzima escitalopram navečer umjesto ujutro	1 (0,3)
		Bolesnik uzima mirtazapin u popodnevnim satima umjesto navečer	1 (0,3)
6. Doza previsoka	39 (25,2)		
6.1. Doza je previsoka	4 (2,6)	Bolesnik uzima sertralin dvaput dnevno (povećane nuspojave: mučnina i hipertonija)	1 (0,3)
		Stariji bolesnici uzimaju zolpidem u dozi od 10 mg (povećan rizik od nuspojava)	3 (1,0)
6.2. Prečesta primjena lijeka	1 (0,6)	Sertralin uzima 2x1	
6.3. Predugo trajanje primjene lijeka	34 (21,9)	Dugotrajna primjena benzodiazepina i zolpidema u starijih bolesnika	
IV. ADHERENCIJA	8 (5,2)		
7. Nenadherence ili nesukladnost	8 (5,2)		
7.1. Ne mogu si priuštiti proizvod	1 (0,6)	Pacijent si ne može priuštiti lijekove acetilsalicilatne kiseline 100 mg	1 (0,3)
	4 (2,6)	Prevelika tableta antibiotika	1 (0,3)
7.2. Ne može progutati lijek	3 (1,9)	Ne razumije upute dobivene od medicinskog osoblja	1 (0,6)
7.3. Ne razumije upute za primjenu lijeka			

ACE- angiotenzin –konvertirajućeg enzima; fibrilacija af- atrijska; CVI- cerebrovaskularna uvreda; HF-zatajenje srca; ISMN- izosorbid mononitrat; INFARKT MI- infarkt miokarda; NSAR- nesteroidni protuupalni lijekovi; Inhibitori PPI-protonske pumpe; Šećernom bolešću tipa 2 T2DM.

Tablica 25 donosi deskriptivni broj intervencija prema ispitaniku. Medijan je dvije 2(raspon između 1. i 3. kvartila; 1-3) intervencije po ispitaniku. .

Tablica 25. Broj intervencija po ispitaniku

	N	M
Br.	60	2,00(1-3)

* Br= broj intervencija po ispitaniku; N = broj ispitanika; M = medijan broja intervencija; ()= vrijednosti u zagradama označuju raspon između 1. i 3. kvartila broja intervencija

Ukupni broj intervencija koje možemo razmatrati iznosi 163. Nakon umanjenja za intervencije kod osoba koje su tijekom trajanja ispitivanja preminule (od uzroka koji nisu povezani ni u kojem slučaju s opisanom ispitivanjem) konačni broj je 141. Vrste terapijskog problema navedene su u tablici 26. Vidljivo je da se najviše terapijskih problema odnosi na uočenu potrebu dodatne terapije i primjene previsokih doza lijekova.

Tablica 26. Vrsta terapijskog problema

Terapijski problem	<i>N</i>	<i>udio</i>
Indikacija	10	0,07
Potrebna dodatna terapija lijekovima	54	0,39
Neučinkovit lijek	8	0,06
Doza preniska	11	0,08
Nuspojava na lijek	15	0,11
Doza previsoka	36	0,25
Adherencija	7	0,05
Ukupno	141	1

N=broj terapijskih problema

4.8 Ljekarničke intervencije u terapiji

Nakon završetka pregleda terapije te evidentiranja terapijskih problema, terapija za svakog pacijenta pregledana je u suradnji s liječnikom nakon čega je ljekarnik predložio svoje intervencije. Iz tablice 27 vidljivo je da je ljekarnik predložio ukupno 133 intervencije, a najviše ih se odnosilo na uvođenje nove terapije i ukidanje/prekid postojeće terapije, što je činilo 67% svih predloženih intervencija.

Tablica 27. Intervencije ljekarnika u terapiji ispitanika

<i>Intervencija</i>	<i>N</i>	<i>udio</i>
<i>Ukidanje/prekid terapije</i>	40	0,3
<i>Predložena promjena lijeka</i>	16	0,12
<i>Uvođenje nove terapije</i>	49	0,37
<i>Promjena režima doziranja</i>	12	0,09
<i>Edukacija pacijenta</i>	10	0,07
<i>Prilagodba doze lijeka</i>	6	0,04
<i>Ukupno</i>	133	1

N= broj intervencija ljekarnika u terapiji ispitanika

Ako se intervencije sagledaju prema vrsti terapijskog problema, u skupini indikacija ljekarnik je predložio devet intervencija, od kojih je prihvaćeno sedam. Predložene su 52 intervencije koje su se odnosile na potrebu za dodatnom terapijom. Prihvaćeno ih je 43, a odbijeno devet. Liječniku je također ukazano na neučinkovite lijekove, a od sedam predloženih intervencija, prihvaćeno ih je šest. Nadalje, ljekarnik je ustanovio prenisku dozu lijekova koje ispitanici imaju u terapiji te je predložio devet intervencija, od kojih je prihvaćeno sedam. Zabilježeno je 14 nuspojava lijekova zbog kojih je predloženo ukidanje terapije, što je i učinjeno, izuzev u jednom slučaju. Uočeno je ukupno 35 previsokih doza lijekova te je liječniku predložena korekcija doza, a prihvaćeno je 29 prijedloga. U terapijskom problemu vezano za adherenciju, ljekarnik je predložio sedam intervencija i sve su prihvaćene. Gledano ukupno, u ovom istraživanju ljekarnik je predložio 133 intervencije zbog detektiranih terapijskih problema. Liječnik se složio sa 112 ljekarničkih intervencija, dok 21 prijedlog nije prihvaćen.

5. RASPRAVA

5.1 Učinak probiotika na funkcionalnu konstipaciju

Primarni cilj ovog istraživanja bio je ispitati učinak odabranih probiotičkih sojeva na broj dnevnih stolica u osoba starije životne dobi koje pate od funkcionalne konstipacije. U ovom su istraživanju po prvi put ispitani sojevi *Lactobacillus acidophilus* LA3 ($1 \cdot 10^{11}$ cfu/g), *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BLC1 ($1,5 \cdot 10^{11}$ cfu/g) i *Lactobacillus casei* BGP93 ($2 \cdot 10^{11}$ cfu/g) koji su uklopljeni u tekući farmaceutski oblik. Navedena probiotička formulacija prilagođena je osobama starije životne dobi da se omogući olakšana oralna primjena uz jelo.

U okviru ovog doktorskog rada provedena je randomizirana i placebo kontrolirana studija koja je uključila 60 korisnika doma za starije i nemoćne osobe, srednje dobi 77,9 godina. Od ukupnog broja ispitanika bile su 42 osobe ženskog spola i 18 muškog spola, što je u skladu s podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2011. godine gdje je udio žena starijih od 65 godina iznosio 60,96 %, a udio muškaraca 39,04 % (2).

Funkcionalna konstipacija u velikoj mjeri zahvaća osobe starije životne dobi i značajno im smanjuje kvalitetu života. Posebice pogađa korisnike domova za starije i nemoćne kao rezultat slabe pokretljivosti, smanjenog unosa hrane i tekućine te primjene velike količine lijekova (17). Dosadašnja istraživanja pokazala su snažnu povezanost starenja i promjena u sastavu crijevne mikroflore. Ustanovljeno je da se starenjem smanjuje broj bifidobakterija koji direktno utječu na vrijeme prolaska kroz crijeva. Nadalje, dokazano je da se, u odnosu na zdrave osobe, u crijevnoj mikroflori osoba koje pate od funkcionalne konstipacije smanjuje kako broj bifidobakterija tako i laktobacila, dok se povećava zastupljenost bakterija iz koljena *Bacterioidetes*. U skladu s navedenim, mnoge su randomizirane studije pokazale da probiotici mogu skratiti vrijeme prolaza kroz crijevo te povećati učestalost i poboljšati konzistenciju stolice (32). Stoga je logično da upravo vrste iz rodova *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* imaju veliki potencijal u prevenciji i liječenju funkcionalne konstipacije. Dodatno je dokazano da učinak na funkcionalnu konstipaciju ovisi o izboru specifičnih sojeva probiotika koji mogu djelovati sinergistički u formuliranim pripravcima (90). Bez obzira na primjenu laksativa, u nekih pacijenata s konstipacijom ne postižu se zadovoljavajući rezultati (91) stoga je opravdana potreba za istraživanjem mogućnosti primjene bakterija koje čine zdravu mikrofloru (92). S obzirom na sve navedeno, probiotički sojevi roda *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* odabrani su za istraživanje u okviru ovog rada.

Važno je istaknuti da su ispitanici tijekom trajanja studije mogli koristiti i laksative. No, isključenjem podataka o broju stolica u dane kad je evidentirana primjena laksativa uočava se drugačiji odnos među skupinama. Na početku studije ispitanici su uzimali podjednak broj laksativa. Navedeni rezultati pokazuju da se dugotrajnom primjenom odabranih probiotičkih sojeva nije postiglo statistički značajno povišenje frekvencije pražnjenja crijeva, te da se usporednom primjenom laksativa i probiotika ne postiže aditivno djelovanje. To je u suglasnosti s nedavnim dokazom da kombinirana terapija probiotika i laksativa ne rezultira aditivnim učinkom na funkcionalnu konstipaciju u djece (93).

Dosadašnja istraživanja podupiru ulogu crijevne mikrobiote u patogenezi i liječenju konstipacije (94), što ohrabruje primjenu probiotika u osoba s funkcionalnom konstipacijom. Budući da do sada nisu ispitani sojevi probiotika koji su bili predmetom naših istraživanja, moguć je osvrt na istraživanja srodnih sojeva. U skladu s našim istraživanjima su studije koje su pokazale da sojevi *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 i GCL2505 značajno povećavaju ukupni broj bifidobakterija u crijevima ljudi (95), poboljšavaju frekvenciju pražnjenja crijeva te ublažavaju abdominalne tegobe u zdravih osoba s malom frekvencijom (96). Ustanovljeno je također da se primjenom sojeva *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 i HN019 poboljšava vrijeme prolaska kroz crijeva (97,98). Druga studija je pokazala da soj *B. lactis* HN019 nakon 28 dana suplementacije poboljšava frekvenciju u odraslih s funkcionalnom konstipacijom, ali bez statističke značajnosti (99). U suprotnosti s navedenim, jedna randomizirana klinička studija pokazala je da primjena soja *Bifidobacterium lactis* NCC2818 nema učinka na vrijeme prolaska kroz crijeva, ne utječe na prateće simptome konstipaciju niti na konzistenciju stolice. Isto tako nisu ustanovljene niti promjene mikrobiote u stolici, uključujući i koncentraciju bifidobakterija (96).

Jedna je klinička studija procijenila je da fermentirani zobeni napitak s dva odabrana soja *Bifidobacterium longum* i *B. lactis* Bb12 pozitivno utječu na pražnjenje crijeva i konzistenciju stolice u korisnika doma za starije osobe (100). Nadalje, ustanovljeno je da uzimanje probiotičkog napitka koji sadrži *Lactobacillus casei* Shirota značajno ublažava simptome konstipacije i poboljšava konzistenciju stolice u osoba koje pate od kronične konstipacije, već od drugog tjedna tretmana (101).

Nekoliko je formulacija probiotika s različitim sojevima bifidobakterija i laktobacila također bilo uključeno u klinička istraživanja. Ispitan je učinak sojeva *Lactobacillus acidophilus* DDS-1, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* UAB1a-12, *Bifidobacterium longum* UAB1-14 i *Bifidobacterium bifidum* UABb-10 na pražnjenje crijeva i profil mikrobiote u osoba s

funkcionalnom konstipacijom. Iako nije bilo statističke značajnosti, probiotici su pozitivno modulirali funkciju crijeva u odnosu na placebo te su povećali udio fibrolitičkih bakterija u crijevnoj mikroflori (102). Ustanovljeno je da uzimanje jogurta koji sadrže sojeve *Bifidobacterium lactis* HN019 i *Lactobacillus acidophilus* NCFM mogu značajno skratiti vrijeme prolaska kroz crijeva nakon dva tjedna primjene u odnosu na kontrolu (103).

Dokazano je da primjena sojeva *Lactobacillus acidophilus* LA-5 i *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 ublažava simptome konstipacije i poboljšava frekvenciju pražnjenja crijeva u starijih osoba (104). U studiji koja je koristila kombinaciju probiotičkih sojeva *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* tijekom 45 dana postiže se učinak na smanjenje korištenja laksativa za čak 10 % (105). Rezultati navedenih studija sugeriraju da primjena probiotika imaju mali ali značajan učinak na konstipaciju u osoba starije životne dobi. Kako bi na kraju postigli što bolje rezultate u našem istraživanju, bilo bi potrebno produljiti vrijeme korištenja probiotika te je potreban veći uzorak. Rezultati su u skladu sa sličnim studijama koje su ispitivali frekvenciju pražnjenja crijeva (106,107).

Mnoga istraživanja koja su ispitivala različite sojeve *Lactobacillus spp.* (*casei*, *reuteri*, *plantarum*) ili *Bifidobacterium spp.* ukazuju na dobrobit kod funkcionalne konstipacije. Dokazano je da dolazi do poboljšanja peristaltike crijeva, poboljšanja defekacije te smanjenje abdominalne boli (108). Mogući mehanizam djelovanja probiotika na funkcionalnu konstipaciju je djelovanje na sastav gastrointestinalne mikrobiote, čiji nusprodukti stupaju u interakciju s receptorima (TLR, engl. *Toll-like* receptor)) kao i sa dendričkim stanicama. TLR signalizacija kontrolira ENS te time i pokretljivost gastrointestinalnog sustava. Kao odgovor na SCFA oslobađa se 5-HT iz enterokromafinskih stanica koji stimuliraju receptore 5-HT₃ koji se nalaze na vlaknima vagusa, što rezultira mišićnim kontrakcijama (65). Dodavanje probiotika u osoba koje pate od funkcionalne konstipacije, može znatno utjecati na kvalitetu života pojedinca (109,110).

5.2 Učinak probiotika na laboratorijske parametre u krvi

Sekundarni cilj istraživanja u okviru ovog rada je djelovanje odabranih probiotičkih sojeva na koncentraciju visoko osjetljivog C reaktivnog proteina (hs-CRP) kao važnog upalnog markera. Uz povoljno djelovanje probiotika na funkcionalnu konstipaciju, postavljena hipoteza uključuje i učinak odabranih probiotičkih sojeva na kroničnu upalu koja je povezana sa starenjem i promjenama crijevne mikroflore. Jedna od značajki starenja je porast sistemskog kroničnog upalnog procesa niskog stupnja koji povećava koncentraciju proupalnih medijatora u krvi (111). Taj fenomen poznat pod nazivom „inflammageing“ utječe na mnoge fiziološke funkcije i zdravlje osoba starije životne dobi te je visokorizični čimbenik njihovog pobola i smrtnosti (31,63). Predloženi su brojni mogući uzroci nastanka kronične upale povezane sa starenjem, od disfunkcije mitohondrija kao glavnih izvora reaktivnih kisikovih vrsta i posljedičnog oksidacijskog stresa do disbalansa crijevne mikroflore. Ustanovljeno je da nepoželjne promjene u sastavu crijevne mikroflore negativno utječu na funkcije imunskog sustava, što može dovesti do razvoja različitih bolesti. Stoga bi se terapijskom intervencijom povećanja udjela povoljnih crijevnih bakterija u odnosu na one štetne mogao ublažiti upalni odgovor i obnoviti homeostaza crijevne mikrobiote (31,111,112). Protein plazme hsCRP je prepoznat kao važan indikator upale, infekcije i oštećenja tkiva te parametar za procjenu rizika za kardiovaskularne bolesti. Mnoge studije pokazuju da su povišene vrijednosti hsCRP-a posljedica starenja te ukazuju na bolesti povezane sa starenjem (113,114). Sukladno navedenom, i u našem su istraživanju u većine ispitanika određene povišene vrijednosti hs-CRP-a koje su bile veće od 3 mg/L, što je ukazalo na kronične upalne procese niskog stupnja i potvrdilo prijašnje epidemiološke dokaze da veliki broj zdravih osoba starije životne dobi ima povišeni hs-CRP (115).

U našem istraživanju nije utvrđena statistički značajna razlika vrijednosti hs-CRP-a, između intervencijske i kontrolne skupine. Važno je napomenuti da su nedavno objavljeni rezultati meta-analize potvrdili da uzimanje probiotika smanjuje vrijednosti hs-CRP-a i proupalnih citokina (116). Poput naše studije, i neka druga istraživanja nisu rezultirala značajnim učinkom probiotičke suplemetacije na razinu hs-CRPa (117), što se može povezati s različitim probiotičkim sojevima i primijenjenim dozama, kliničkom heterogenošću ispitanika ali i s dizajnom i trajanjem studije. Probiotici u interakciji sa staničnim receptorima direktno djeluju na smanjenje proupalnih citokina, gdje probiotici povećavaju protuupalne citokine i T-reg stanice (58).

Dosadašnje znanstvene spoznaje ukazuju da se primjenom određenih probiotičkih sojeva može poboljšati metabolizam lipida u različitim bolestima i stanjima poput metaboličkih i kardiovaskularnih bolesti (118,119). Stoga je i u ovom istraživanju evaluiran učinak ispitivanih probiotika na lipidni profil. No, nisu zabilježene razlike u koncentracijama ukupnog kolesterola, LDL-a, HDL-a i triglicerida između intervencijske i kontrolne skupine. Dobiveni rezultati su u skladu sa studijom koja je ispitala učinak probiotičkih sojeva *Lactobacillus acidophilus* La5 i *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb12. Nakon šest tjedana tretmana, nije došlo do promjena lipidnog profila u osoba starijih od 55 godina (120). Nadalje, jednomjesečni tretman sa sojem *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb12 nije utjecao na koncentraciju lipida u zdravih mladih dobrovoljaca (121). Nedavna meta-analiza pokazala je da intervencija probioticima ipak može sniziti vrijednosti ukupnog kolesterola i LDL-a u odraslih s hiperkolesterolemijom, ali ne utječe na trigliceride i HDL-kolesterol. Bolji učinak probiotika na smanjenje ukupnog kolesterola i LDL-a postignut je pri dugotrajnijoj primjeni u mlađih osoba s blagom hiperkolesterolemijom. Analizom podgrupa ustanovljena je ovisnost učinka o probiotičkom soju. Primjerice, vrste *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum* i *L. reuteri* su značajno smanjile razine ukupnog kolesterola, vrsta *L. plantarum* reducirala je koncentraciju LDL-a, dok istovremena primjena *L. acidophilus* i *Bifidobacterium spp.* nije djelovala na lipidni status ispitanika (122). U okviru ovog rada, tromjesečni tretman odabranim probiotičkim sojevima *Lactobacillus acidophilus* LA3, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BLC1 i *Lactobacillus casei* BGP93 nije uzrokovao promjene u vrijednostima lipida. To je u suglasju s rezultatima ranije meta-analize iz 2015. (123), kao i kliničkog istraživanja kompleksne probiotičke smjese tijekom osam tjedana u osoba s predijabetesom (124). No, važno je spomenuti da srednje vrijednosti lipidnih parametara u ovoj studiji nisu značajno odstupale od referentnih vrijednosti, što ukazuje na zadovoljavajuću regulaciju lipidnog metabolizma u osoba starije životne dobi koje su sudjelovale u istraživanju. Vrlo varijabilni rezultati o učinku probiotika na lipidni profil koji se pronalaze u znanstvenoj literaturi svakako upućuju na potrebu daljnjih istraživanja. Probiotici mogu smanjiti kolesterol promičući oksidaciju masnih kiselina i smanjujući masnih kiselina u jetri, potiču razvoj i probavu crijeva, uravnotežuju mikrobiotu u tankom crijevu te smanjuju nakupljanje masti (121).

Prethodne studije su također ukazale na pozitivan učinak bifidobakterija i laktobacila na metaboličku kontrolu osoba s hiperglikemijom (125,126). Prema rezultatima meta-analize suplementacija probioticima može sniziti vrijednosti glukoze u krvi u odraslih osoba s razinama ≥ 7 mmol/L, a smjese različitih probiotičkih sojeva imaju bolji učinak u odnosu na pojedinačne

sojeve (127). Naša studija nije pokazala statistički značajnu promjenu u vrijednostima glukoze. Kao nedostatak naše studije može se navesti da nije procijenjen glikozilirani hemoglobin HbA1C koji omogućuje kontrolu glukoze u krvi kroz dulje vremensko razdoblje. Brojna dosadašnja klinička istraživanja probiotika dokazala su povoljan učinak na razinu glukoze u krvi (128–132). Da probiotici mogu imati važnu ulogu kao antidijabetički agensi dokazuju i animalne studije. Jedna od njih je pokazala da primjena probiotika odgađa pojavu netolerancije na glukozu, hiperglikemiju, hiperinsulinemiju, dislipidemiju i oksidacijski stres u dijabetičkih štakora (133). Veliki broj studija ispitivao je mehanizam djelovanja probiotika na metabolizam glukoze. Neki od predloženih mehanizama su prevencija translokacije bakterijskih lipopolisaharida u sistemsku cirkulaciju, povećanje GLP-1, redukcija mukozne permeabilnosti te poboljšanje epitelne barijere, povećanje kratkolančanih masnih kiselina i mnogi drugi koji trebaju još dodatna istraživanja kako bi potvrdili učinkovitost (125-133).

Prevalencija nedostatka vitamina B12 i folata raste s godinama života, posebice u osoba smještenih u domovima za starije i nemoćne. Njihov nedostatak često nije prepoznat jer nema vidljivih kliničkih manifestacija, ali predstavlja rizik za kardiovaskularne bolesti, frakture u osteoporozi te smanjenje kognitivnih sposobnosti (134). Probiotici, posebice iz rodova *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, mogu pozitivno utjecati na sintezu vitamina B skupine (135). Intervencija odabranim probioticima u našem istraživanju nije uzrokovala povećanje razine folata, koncentracija vitamina B12 također nije statistički značajna.

Tijekom 12 tjedana tretmana odabranim probiotičkim sojevima nije došlo do promjene u koncentracijama jetrenih enzima aspartat-amilotranferaze (AST), alanin-aminotranferaze (ALA), gama-glutamilttransferaze GGT) i alkalne fosfataze (ALP). Dodatno, nisu niti zabilježene promjene u vrijednostima parametara kompletne krvne slike. Sve navedeno upućuje na dobar sigurnosni profil odabranih probiotičkih sojeva, kao vrlo važnog aspekta njihove primjene u vrlo vulnerabilnoj skupini osoba starije životne dobi koje su smještene u domove za starije i nemoćne.

5.3 Kvaliteta života osoba starije životne dobi smještenih u domu za strije i nemoćne

Kvaliteta života mjerila se OPQOL-35 upitnikom namijenjenim starijim osobama (engl. *Older People's Quality of Life Questionnaire*). Postoji veliki broj upitnika koji ispituju različite domene u starijoj životnoj dobi. Odabran je upitnik OPQOL zbog dinamičnog i kompleksnog koncepta koji sagledava osobu u više aspekata (136). Upitnik je koncipiran da se postavlja otvorena pitanja, što ispitanicima daje mogućnost slobodnijeg odgovora na pitanja. Prema dosadašnjim znanstvenim spoznajama, ovaj upitnik se smatra pouzdanim kriterijem za percepciju kvalitete života (87). U odabranom upitniku OPQOL-35 ispitivalo se ukupno osam dimenzija života: život općenito, zdravlje, socijalni odnosi, neovisnost i kontrola, dom i susjedstvo, psihološko i emotivno stanje, financije, religija i kultura. Osobe starije životne dobi imaju veću vjerojatnost oboljevanja od različitih bolesti te im se smanjuju mentalne i fizičke funkcije, što direktno utječe na kvalitetu života starijih osoba (137). Iako zdravstveni problemi i klinička stanja mogu nepovoljno utjecati na kvalitetu života, nužno ne znači da prisutnost bolesti uvijek sa sobom nosi i lošiju kvalitetu života (138). Osobe starije životne dobi trebaju specijalnu skrb da bi zadržali zadovoljavajuću kvalitetu života, pri čemu se mora imati na umu da u starijoj dobi kvaliteta života brzo opada.

Na početku našeg istraživanja u razgovoru s korisnicima doma prikupljeni su i zatim obrađeni podaci označeni kao početne vrijednosti upitnika OPQOL-35. Rezultati analize početnih podataka o kvaliteti života pokazuju najviše zadovoljstvo u dimenziji socijalnih odnosa. Unutar Doma za starije i nemoćne u kojem je provedena studija socijalna služba drži na visokom nivou upravo socijalni i društveni kontakt korisnika, što je rezultiralo velikim zadovoljstvom korisnika. Taj podatak odudara od studija koje su istraživale kvalitetu života ne institucionaliziranih starijih osoba koje žive same, gdje u dimenziji socijalnih odnosa dolazi do pogoršanja kvalitete života (139).

Nakon završetka istraživanja, dakle s odmakom od godine dana u kojem su korisnici doma praćeni, ponovljeno je ispunjavanje upitnika OPQOL-35. Ustanovljen je pad zadovoljstva u pet dimenzija; život općenito, zdravlje, neovisnost i kontrola, psihološko i emotivno stanje te financije, dok se povećalo zadovoljstva u tri dimenzije koje uključuju socijalne odnose, dom i susjedstvo te religiju i kulturu. Iako se ne može očekivati poboljšanje u dimenziji koja se odnosi na zdravlje jer se radi o vrlo vurneabilnoj skupini starijih osoba, zadržavanje unutar minimalnih odstupanja od početnih vrijednosti možemo smatrati dobrim rezultatom u ovoj kategoriji.

OPQOL-35 upitnika se pokazao sveobuhvatan, ali prema našem iskustvu je vrlo dug pa su korisnici doma za starije i nemoćne tijekom ispunjavanja upitnika gubili koncentraciju i zainteresiranost za razgovor. Literaturni podaci pokazuju da se primjenom kraćih oblika upitnika za osobe starije životne dobi također mogu postići pouzdani rezultati (140).

Ispitivanje kvalitete života u okviru ovog rada dodatno je pomoglo kako ljekarniku u istraživanju primarnog cilja vezanog za konstipaciju tako i službama i zaposlenicima Doma za starije i nemoćne da detektiraju eventualne probleme i razmotre načine poboljšanja skrbi o svojim korisnicima.

5.4 Ljekarničke intervencije u terapiji osoba starije životne dobi

Tijekom ovog istraživanja ljekarnik je pružio jedinstvenu uslugu upravljanja farmakoterapijom (*engl. medication management*) koja uključuje sveobuhvatnu provjeru ukupne propisane terapije, identifikaciju terapijskih problema te određivanje potencijalno neprikladnih lijekova.

Provođenje ljekarničke intervencije uključivali su sljedeće korake:

- a) izrada plana skrbi za bolesnika
- b) provođenje odgovarajućih intervencija koje uključuje rješavanje potencijalnih i trenutačnih terapijskih problema te reviziju terapije u dogovoru s liječnikom obiteljske medicine, edukaciju medicinskog osoblja, savjetovanje pacijenata;
- c) dokumentiranje intervencija i praćenje bolesnika s funkcionalnom konstipacijom.

Plan skrbi koji je uključivao ciljeve terapije, intervencije i praćenje pacijenta napravljen je zasebno za svakog pacijenta, s obzirom na njegovo medicinsko stanje i farmakoterapiju. Da bi se ostvario željeni terapijski učinak, intervencije su uključivale rješavanje detektiranih terapijskih problema. Intervencije u farmakoterapiji uključivale su uvođenje nove terapije i isključivanje postojeće, optimiranje doze lijeka i promjenu terapije. Dodatne intervencije uključivale su savjetovanje i edukaciju korisnika te uspostavljanje suradnje s medicinskim osobljem doma i njihovu edukaciju. Izrada plana ljekarničke skrbi napravljena je u suradnji sa specijalistom kliničke farmacije.

Sistematična identifikacija terapijskih problema bila je prvi korak u provođenju sveobuhvatne usluge upravljanja lijekovima. U starijoj životnoj dobi rijetko je prisutan samo jedan medicinski problem. Uvidom u terapiju korisnika doma za stare i nemoćne prema MKB-u najveći broj je

iz skupine bolesti krvožilnog sustava u kojoj je bilo 45 dijagnoza (25%), zatim su slijedili mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja (24%) te bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (11%). Dobiveni rezultati u suglasju su s drugim objavljenim studijama koja također potvrđuju da najveći broj osoba starije životne dobi pati od visokog krvnog tlaka i dislipidemije te da su bolesti krvožilnog sustava vodeći uzrok smrti zadnjih desetljeća (5,141). Prema broju ispitanika, srednji broj dijagnoza bio je 4,3 a medijan 5. Medijan propisanih lijekova bio je 7 (2-16), što se potvrdilo i u drugim studijama (142–145).

Našim istraživanjem ustanovljen je relativno velik broj terapijskih problema. Ukupno je identificiran 141 terapijski problema te su skoro svi ispitanici imali barem jedan terapijski problem, što odgovara rezultatima nekih studija (144,146). No, u odnosu na neka druga istraživanja povezana s osobama starije životne dobi (80), u našem su slučaju terapijski problemi bili učestaliji, što se može obrazložiti činjenicom da su ispitanici smješteni u domu za starije i nemoćne. Dobiveni rezultati ukazuju da bi jedan od razloga postojanja velikog broja terapijskih problema mogla biti neuključenost ljekarnika u medicinski tim za skrb o korisnicima domova za starije i nemoćne. Istraživanja uloge ljekarnika u sustavu zdravstvene skrbi pokazala su da ljekarnik svojim znanjem i kompetencijama može značajno pridonijeti poboljšanju terapijskih ishoda te racionalizaciji troškova za pacijenta i zdravstveni sustav (80,146,147). U odnosu na slična istraživanja (82,146), naša studija je pokazala i veću učestalost neželjenih učinaka lijekova, ali se ipak treba uzeti u obzir da su ispitanici istovremeno koristili više lijekova koji su odgovorni za navedene nuspojave. Pored toga, upotreba neodgovarajućih lijekova za određenog pacijenta (npr. tiazidi u bolesnika s gihtom) ili primjena lijekova koji mogu uzrokovati neke neželjene reakcije (npr. benzodiazepini koji mogu dovesti do pada) dodatno su pridonijeli velikom postotku neželjenih učinaka u ovoj osjetljivoj skupini ispitanika. Najmanje izraženi problemi bili su u kategoriji neadherencije, najvjerojatnije jer su sudionici studije institucionalizirani, pa o njima skrbe medicinske sestre odgovorne za davanje lijekova. Doprinos rada medicinskih sestara visokoj adherenciji starijih osoba pokazale su i druge studije (148).

Iako je učinkovitost rada ljekarnika u smanjenju broja terapijskih problema u ustanovama za starije i nemoćne već davno zabilježena (149,150), čini se da postoji puno prostora za poboljšanje. Trenutačno u većini zemalja širom svijeta nema aktivne uloge ljekarnika u domovima za starije i nemoćne iako se dokazalo da može biti vrlo koristan član njihovog zdravstvenog tima (150). Prethodna istraživanja pokazala su da je najbolji način rješavanja ovog problema uvođenje sveobuhvatne usluga upravljanja farmakoterapijom (engl. *comprehensive*

medication management services) u strukturu skrbi za korisnike domova (151–153). Dom za starije i nemoćne se pokazao kao idealno okruženje za pokretanje takve ljekarničke usluge s obzirom na visok broj terapijskih problema u starijih pacijenata. Naime, svi su pacijenti smješteni na jednom mjestu, a skrb im pruža jedan liječnik obiteljske medicine, što pojednostavljuje suradnju među zdravstvenim djelatnicima. U ovom istraživanju ta je prednost optimalno iskorištena za rješavanje terapijskih problema koje je ljekarnik identificirao i predstavio odgovornom liječniku. Ljekarnik je pritom predložio šest mjera koje uključuju prekid terapije, promjena lijeka, uvođenje nove terapije, promjenu režima doziranja, edukaciju pacijenta i prilagodbu doze lijeka. Rad ljekarnika na rješavanju terapijskih problema u okruženju doma za starije i nemoćne rezultirao je prihvaćanjem 84,21 % predloženih intervencija od strane liječnika koji je odgovoran za propisivanje terapije korisnicima doma. Važno je napomenuti da je ljekarnik imao pristup medicinskim kartonima pacijenata, što mu je omogućilo potpun uvid u povijest bolesti te olakšalo identifikaciju terapijskih problema i izradu plana ljekarničke skrbi. Ograničenje u ovom dijelu istraživanja je nedostatak podataka o tome koliko dugo pojedini pacijent koristi određeni lijek (npr. benzodiazepini, ACE-inhibitori). Jedini izvor informacija o tome bio je podatak iz ljekarne koja opskrbljuje dom za starije i nemoćne lijekovima ograničen na dvije godine unatrag.

U cilju što bolje provedbe ovog istraživanja i uspješnosti ljekarničkih intervencija, cjelokupno medicinsko osoblje je prošlo dodatnu edukaciju o probioticima, ulozi ljekarnika u skrbi za pacijenta te važnost kolaborativne prakse. Edukaciju su provodili ljekarnik-istraživač, mentori ovog istraživanja te studenti 5. godine studija farmacije na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Savjetovanje korisnika doma provodio je ljekarnik-istraživač pet puta tijekom istraživanja, na početku studije u vrijeme ispunjavanja upitnika o kvaliteti života, pri probiru korisnika doma koji će sudjelovati u studiji, nakon završetka studije, drugo ispunjavanje upitnika o kvaliteti života te tijekom praćenja kroz godinu dana. Nadalje, organizirana su predavanja za korisnike doma o aktualnim temama koje je odredilo medicinsko osoblje. Održana su predavanja o alkoholizmu, visokom tlaku, utjecaju hrane na zdravlje i probioticima. Provodila su se i organizirana mjerenja šećera u krvi i krvnog tlaka te savjetovanja o pravilnoj primjeni antihipertenziva. Da bi se uputa za pravilnu primjenu lijekova učinila jednostavnijom, pri izdavanju lijekova za korisnike doma korišteni su piktogrami - simboli ili crteži kao učinkovit alat za poboljšanje sigurnosti farmakoterapije i adherencije (154).

Za kraj je važno naglasiti da ljekarničke intervencije vezane za sigurnu primjenu probiotika nisu bile potrebne jer se njihova primjena u ovoj studiji pokazala sigurnom. Nije uočen niti prijavljen bilo kakav neželjeni učinak koji se mogao povezati s primjenom odabranih probiotičkih sojeva ili placeba, što je u skladu i s drugim provedenim kliničkim studijama (155–157).

6 ZAKLJUČCI

U okviru ovog doktorskog rada po prvi put je istražen učinak probiotičkih sojeva *Lactobacillus acidophilus* LA3, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BLC1 i *Lactobacillus casei* BGP93 na ublažavanje funkcionalne konstipacije. Provedena je randomizirana, dvostruko slijepa i placebo kontrolirana studija u subpopulaciji osoba starije životne dobi s najvišom prevalencijom konstipacije (korisnici doma za starije i nemoćne osobe).

Naši rezultati nisu pokazali statistički značajnu razliku u kumulativnom broju stolica u usporedbi s placebo. Da bismo dokazali hipotezu bilo je potrebno uzeti u istraživanje više ispitanika te produljiti primjenu probiotičkih sojeva.

Svakodnevna primjena odabranih probiotika u našem istraživanju nije imala statistički značajan utjecaj na lipidni profil ispitanika. Tijekom tretmana nije bilo statistički značajnih promjena u koncentracijama vitamina B12 i folata, niti su zabilježene promjene u vrijednostima laboratorijskih parametara kompletne krvne slike.

Pokazalo se da su odabrani probiotički sojevi sigurni u dugotrajnoj primjeni jer nije došlo do promjene u koncentracijama jetrenih enzima niti je uočen ili prijavljen bilo kakav neželjeni učinak koji bi se mogao povezati s primjenom probiotika.

Primjena probiotika nije imala značajan utjecaj na kvalitetu života osoba starije životne dobi smještenih u domu za strije i nemoćne. Tijekom ovog istraživanja ljekarnik je pružio jedinstvenu uslugu upravljanja farmakoterapijom koja uključuje sveobuhvatnu provjeru ukupne propisane terapije, identifikaciju terapijskih problema te određivanje potencijalno neprikladnih lijekova. Identificiran je 141 terapijski problem te su skoro svi ispitanici imali barem jedan terapijski problem. Ljekarnik je predložio šest mjera koje uključuju prekid terapije, promjena lijeka, uvođenje nove terapije, promjenu režima doziranja, edukaciju pacijenta i prilagodbu doze lijeka, što je rezultiralo prihvaćanjem 84,21 % predloženih ljekarničkih intervencija od strane odgovornog liječnika. Naše istraživanje je ukazalo na važnu ulogu ljekarnika u zdravstvenoj skrbi o korisnicima domova za starije i nemoćne osobe.

7 LITERATURA

1. Ageing Europe - Looking at the lives of older people in the EU - 2020 edition. Available from: ec.europa.eu/eurostat/
2. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske. Statistički ljetopis Republike Hrvatske 2017. Available from: dzs.hr
3. Nations Department of Economic U, Affairs S, Division P. World Population Ageing 2019. Available from: ngocoa-ny.org
4. Rudnicka E, Napierała P, Podfigurna A, Męczekalski B, Smolarczyk R, Grymowicz M. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*. 2020 ;139:6–11.
5. Atella V, Piano Mortari A, Kopinska J, Belotti F, Lapi F, Cricelli C, et al. Trends in age-related disease burden and healthcare utilization. *Aging Cell*. 2019;18(1);e12861.
6. Boscart V, Crutchlow LE, Sheiban Taucar L, Johnson K, Heyer M, Davey M, et al. Chronic disease management models in nursing homes: a scoping review. *BMJ Open*. 2020;10(2):e032316.
7. Moore KL, Boscardin WJ, Steinman MA, Schwartz JB. Patterns of chronic co-morbid medical conditions in older residents of U.S. nursing homes: differences between the sexes and across the agespan. *J Nutr Heal Aging*. 2014;18(4):429–36.
8. Bökberg C, Behm L, Ahlström G. Quality of life of older persons in nursing homes after the implementation of a knowledge-based palliative care intervention. *Int J Older People Nurs*. 2019;14(4):12258.
9. Popović B, Quadranti NR, Matanović SM, Lisica ID, Ljubotina A, Duliba DP, et al. Potentially inappropriate prescribing in elderly outpatients in Croatia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(6):737-44.
10. Sera L, Uritsky T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in older adults and implications for palliative care. *Prog Palliat Care*. 2016;24(5):255–61.
11. Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother*; 2004;2(4):274–302.
12. Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5(3):263-303.
13. Garcia RM. Five ways you can reduce inappropriate prescribing in the elderly: a systematic review. *J Fam Pract*. 2006;55(4):305-12.
14. Lee SWH, Mak VSL, Tang YW. Pharmacist services in nursing homes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(12):2668-88.
15. Leung L, Riutta T, Kotecha J, Rosser W. Chronic constipation: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med*. 2011;24(4):436-51.
16. Gallegos-Orozco JF, Foxx-Orenstein AE, Sterler SM, Stoa JM. Chronic constipation in the elderly. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(1):18-26.
17. Vazquez Roque M, Bouras EP. Epidemiology and management of chronic constipation in elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2015;10:919-30.
18. De Giorgio R, Ruggeri E, Stanghellini V, Eusebi LH, Bazzoli F, Chiarioni G. Chronic

- constipation in the elderly: a primer for the gastroenterologist. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:130.
19. Martínez-Martínez MI, Calabuig-Tolsá R, Cauli O. The effect of probiotics as a treatment for constipation in elderly people: a systematic review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017;71:142-9.
 20. Flach J, Koks M, van der Waal MB, Claassen E, Larsen OFA. Economic potential of probiotic supplementation in institutionalized elderly with chronic constipation. *PharmaNutrition.* 2018;6(4):198-206.
 21. Andrews CN, Storr M. The pathophysiology of chronic constipation. *Can J Gastroenterol.* 2011;25 Suppl. B:16B-21B.
 22. Schmulson MJ, Drossman DA. What is new in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(2):151-163.
 23. Vriesman MH, Koppen IJN, Camilleri M, Di Lorenzo C, Benninga MA. Management of functional constipation in children and adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(1):21-39.
 24. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology.* 2013;144(1):218–38.
 25. Simonson W, Han LF, Davidson HE. Hypertension treatment and outcomes in US nursing homes: Results from the US national nursing home survey. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(1):44–9.
 26. Kordian T, Al-Sohaily SAM. Constipation in the elderly. *Med Today.* 2012;13(6):57-60
 27. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* [Internet]. 2016 [cited 2019 Nov 9];150:1393-1407.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>
 28. Motola G, Mazzeo F, Rinaldi B, Capuano A, Rossi S, Russo F, et al. Self-prescribed laxative use: a drug-utilization review. *Adv Ther.* 2002;19(5):203–8.
 29. Basilisco G, Coletta M. Chronic constipation: a critical review. *Dig Liver Dis.* 2013;45(11):886-893.
 30. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(4):1075–84.
 31. Forootan M, Bagheri N, Darvishi M. Chronic constipation: a review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(20):e10631.
 32. Dimidi E, Mark Scott S, Whelan K. Probiotics and constipation: mechanisms of action, evidence for effectiveness and utilisation by patients and healthcare professionals. *Proc Nutr Soc.* 2020;79(1):147-57.
 33. Zhang C, Jiang J, Tian F, Zhao J, Zhang H, Zhai Q, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of probiotics on functional constipation in adults. *Clin Nutr.* 2020;39(10):2960-69.
 34. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012;489(7415):220-30.

35. Wallace TC, Guarner F, Madsen K, Cabana MD, Gibson G, Hentges E, et al. Human gut microbiota and its relationship to health and disease. *Nutr Rev.* 2011;69(7):392–403.
36. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome.* 2015;3(1):31.
37. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The Human Microbiome Project. *Nature.* 2007;449:804-10.
38. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, De Vos WM, Hoekstra JBL, Nieuwdorp M. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia.* 2010;53(4):606-13.
39. Arboleya S, Watkins C, Stanton C, Ross RP. Gut bifidobacteria populations in human health and aging. *Front Microbiol.* 2016;7:1204.
40. Petschow B, Doré J, Hibberd P, Dinan T, Reid G, Blaser M, et al. Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1306(1):1–17.
41. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med.* 2016;8(1):51.
42. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, Chinwalla AT, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486(7402):207–14.
43. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 2018;57(1):1-24.
44. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6(4):295–308.
45. Ostan R, Béné MC, Spazzafumo L, Pinto A, Donini LM, Pryn F, et al. Impact of diet and nutraceutical supplementation on inflammation in elderly people. Results from the RISTOMED study, an open-label randomized control trial. *Clin Nutr.* 2016;35(4):812-18.
46. Ale EC, Binetti AG. Role of probiotics, prebiotics, and synbiotics in the elderly: insights into their applications. *Front Microbiol.* 2021;12:631254.
47. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O’connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature.* 2012;488(7410):178–84.
48. Guarner F. Enteric flora in health and disease. *Digestion.* 2006;73 Suppl 1(1):5-12.
49. Butel MJ. Probiotics, gut microbiota and health. *Med Mal Infect.* 2014;44(1):1-8.
50. Barrett E, Kerr C, Murphy K, O’Sullivan O, Ryan CA, Dempsey EM, et al. The individual-specific and diverse nature of the preterm infant microbiota. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(4):F334-F340.
51. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018;6(2):133-48.

52. Reid G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(1):17-25.
53. Holzapfel WH, Haberer P, Geisen R, Björkroth J, Schillinger U. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2Suppl):365S-373S.
54. Kutylowski J, Yahia N. Types, frequency, duration, and dosage of probiotics to prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants among countries. *Adv Neonatal Care.* 2019;19(3):188–97.
55. Bernardeau M, Guguen M, Vernoux JP. Beneficial lactobacilli in food and feed: Long-term use, biodiversity and proposals for specific and realistic safety assessments. *FEMS Microbiol Rev.* 2006;30(4):487-513.
56. Sanders ME. Probiotics: definition, sources, selection, and uses. *Clin Infect Dis.* 2008;46(s2):S58–61.
57. Šušković J, Kos B, Frece J, Beganović J, Pavunc. Probiotički koncept-probiotici kao dodaci hrani i probiotici kao bioterapeutici. *Hrvatski časopis za prehrabenu tehnologiju, biotehnologiju i nutricionizam.* 2009;4(3-4):77-84. Available from:<https://hrcak.srce.hr/49962>
58. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of action of probiotics. *Adv Nutr.* 2019;10(suppl_1):S49-S66.
59. Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(2):160-174.
60. Collado MC, Meriluoto J, Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. *Lett Appl Microbiol.* 2007;45(4):454–60.
61. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6(1):39-51.
62. Haghghat N, Mohammadshahi M, Shayanpour S, Haghghizadeh MH. Effects of synbiotics and probiotics supplementation on serum levels of endotoxin, heat shock protein 70 antibodies and inflammatory markers in hemodialysis patients: a randomized double-blinded controlled trial. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2020;12(1):144–51.
63. Parthasarathy G, Chen J, Chen X, Chia N, O'Connor HM, Wolf PG, et al. Relationship between microbiota of the colonic mucosa vs feces and symptoms, colonic transit, and methane production in female patients with chronic constipation. *Gastroenterology.* 2016 ;150(2):367-79.
64. Ohkusa T, Koido S, Nishikawa Y, Sato N. Gut microbiota and chronic constipation: A review and update. *Front Med.* 2019;6:19.
65. Dimidi E, Christodoulides S, Scott SM, Whelan K. Mechanisms of action of probiotics and the gastrointestinal microbiota on gut motility and constipation. *Adv Nutr.* 2017;8(3):484–94.
66. Khalighi A, Behdani R, Kouhestani S. Probiotics: A comprehensive review of their classification, mode of action and role in human nutrition. *Probiotics and Prebiotics in Human Nutrition and Health InTech;* 2016

67. Le Leu RK, Hu Y, Brown IL, Woodman RJ, Young GP. Synbiotic intervention of *Bifidobacterium lactis* and resistant starch protects against colorectal cancer development in rats. *Carcinogenesis*. 2010;31(2):246–51.
68. O’Callaghan A, van Sinderen D. Bifidobacteria and their role as members of the human gut microbiota. *Front Microbiol*. 2016;7:925.
69. Arboleya S, Watkins C, Stanton C, Ross RP. Gut bifidobacteria populations in human health and aging. *Front Microbiol*. 2016;7:1204.
70. Foysal MJ, Fotedar R, Siddik MAB, Tay A. *Lactobacillus acidophilus* and *L. plantarum* improve health status, modulate gut microbiota and innate immune response of marron (*Cherax cainii*). *Sci Rep*. 2020;10(1):5916.
71. Mackay AD, Taylor MB, Kibbler CC, Hamilton-Miller JMT. *Lactobacillus* endocarditis caused by a probiotic organism. *Clin Microbiol Infect*. 1999;5(5):290–2.
72. Zawistowska-Rojek A, Tyski S. Are probiotic really safe for humans? *Pol J Microbiol*. 2018;67(3):251-8.
73. Liong MT. Safety of probiotics: and infection *Nutrition Reviews*. *Nutr Rev*; 2008192202.
74. Brüssow H. Probiotics and prebiotics in clinical tests: an update. *F1000Res*. 2019 ;8:1157.
75. Rondanelli M, Faliva MA, Perna S, Giacosa A, Peroni G, Castellazzi AM. Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing meta-analyses. *Gut Microbes*. 2017;8(6):521-43.
76. Markowiak P, Ślizewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 2017;9(9):1021.
77. Saad R, Rizkallah MR, Aziz RK. Gut Pharmacomicrobiomics: the tip of an iceberg of complex interactions between drugs and gut-associated microbes. *Gut Pathog*. 2012;4(1):16.
78. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, Brenner DA, et al. Recommendations for Probiotic Use--2015 Update: Proceedings and Consensus Opinion. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49 Suppl 1:S69-73.
79. Allemann SS, van Mil JWF, Botermann L, Berger K, Griese N, Hersberger KE. Pharmaceutical care: The PCNE definition 2013. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(3):544–55.
80. Cipolle, R. J., Strand, L. M., Morley PC. Pharmaceutical Care as a Professional Practice for Patient-Centered Medication Management Services. In: Cipolle, R. J., Strand, L. M., Morley PC. *Pharmaceutical care practice*, third edition. McGraw-Hill Medical Publishing: 2012. p.37-73.
81. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. Patient centeredness in pharmaceutical care. In: Cipolle, R. J., Strand, L. M., Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice*, third edition. McGraw-Hill Medical Publishing; 2012. p.103-138.
82. Strand L, Cipolle R, Morley P, Frakes M. The Impact of Pharmaceutical Care Practice on the Practitioner and the Patient in the Ambulatory Practice Setting: Twenty-five Years of Experience. *Curr Pharm Des*. 2004;10(31):3987–4001.

83. Gabriel Z, Bowling A. Quality of life from the perspectives of older people. *Ageing Soc.* 2004;24(5):675-691.
84. Lovreković M, Leutar Z. Kvaliteta života osoba u domovima za starije i nemoćne osobe u Zagrebu. *Soc Ekol.* 2010;19(1):55-79. Available on: <https://hrcak.srce.hr/54571>
85. Leutar Z, Štambuk A, Rusac S. Socijalna politika i kvaliteta života starijih osoba s tjelesnim invaliditetom. *Rev Za Soc Polit.* 2007;14(3-4):327-346.
86. Mares J, Cigler H, Vachkova E. Czech version of OPQOL-35 questionnaire: The evaluation of the psychometric properties. *Health Qual Life Outcomes.* 2016;14:93.
87. Bilotta C, Bowling A, Nicolini P, et al. Older People's Quality of Life (OPQOL) scores and adverse health outcomes at a one-year follow-up. A prospective cohort study on older outpatients living in the community in Italy. *Health Qual Life Outcomes.* 2011;9:72.
88. Gonzalez-Martinez MA, Ortiz-Olvera NX, Mendez-Navarro J. Novel pharmacological therapies for management of chronic constipation. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(1):21-8.
89. Khalesi S, Bellissimo N, Vandelanotte C, Williams S, Stanley D, Irwin C. A review of probiotic supplementation in healthy adults: helpful or hype?. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(1):24-37.
90. Shirvani-Rad S, Tabatabaei-Malazy O, Mohseni S, Hasani-Ranjbar S, Soroush AR, Hoseini-Tavassol Z, et al. Probiotics as a complementary therapy for management of obesity: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:6688450.
91. Bongers ME, Benninga MA, Maurice-Stam H, Grootenhuis MA. Health-related quality of life in young adults with symptoms of constipation continuing from childhood into adulthood. *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7:20.
92. Yamashiro Y. Gut Microbiota in Health and Disease. *Ann Nutr Metab.* 2017;71(3-4):242-246.
93. Kubota M, Ito K, Tomimoto K, Kanazaki M, Tsukiyama K, Kubota A, et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 and magnesium oxide in children with functional chronic constipation: A double-blind and randomized clinical trial. *Nutrients.* 2020;12(1):225.
94. Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, Crouzet L, Del'Homme C, Marquet P, et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(7):828–38.
95. Eskesen D, Jespersen L, Michelsen B, Whorwell PJ, Müller-Lissner S, Morberg CM. Effect of the probiotic strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis, BB-12®, on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Br J Nutr.* 2015;114(10):1638–46.
96. Dimidi E, Zdanaviciene A, Christodoulides S, Taheri S, Louis P, Duncan PI, et al. Randomised clinical trial: Bifidobacterium lactis NCC2818 probiotic vs placebo, and impact on gut transit time, symptoms, and gut microbiology in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(3):251–64.

97. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N, et al. Clinical trial: The effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(1):104-14.
98. Waller PA, Gopal PK, Leyer GJ, Ouwehand AC, Reifer C, Stewart ME, et al. Dose-response effect of *Bifidobacterium lactis* HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(9):1057–64.
99. Ibarra A, Latreille-Barbier M, Donazzolo Y, Pelletier X, Ouwehand AC. Effects of 28-day *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 supplementation on colonic transit time and gastrointestinal symptoms in adults with functional constipation: A double-blind, randomized, placebo-controlled, and dose-ranging trial. *Gut Microbes.* 2018;9(3):236-51.
100. Pitkälä KH, Strandberg TE, Finne-Soveri UH, Ouwehand AC, Poussa T, Salminen S. Fermented cereal with specific *Bifidobacteria* normalizes bowel movements in elderly nursing home residents. A randomized, controlled trial. *J Nutr Heal Aging.* 2007;11(4):305-11.
101. Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P, Stern U, Zunft HJF. Probiotic beverage containing *Lactobacillus casei* Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. *Can J Gastroenterol.* 2003;17(11):655–9.
102. Martoni CJ, Evans M, Chow CET, Chan LS, Leyer G. Impact of a probiotic product on bowel habits and microbial profile in participants with functional constipation: A randomized controlled trial. *J Dig Dis.* 2019;20(9):435–46.
103. Magro DO, De Oliveira LMR, Bernasconi I, Ruela MDS, Credidio L, Barcelos IK, et al. Effect of yogurt containing polydextrose, *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* HN019: A randomized, double-blind, controlled study in chronic constipation. *Nutr J.* 2014 Jul 24;13(1):75.
104. Zarrati M, Shidfar F, Nourijelyani K, Mofid V, Hossein zadeh-Attar MJ, Bidad K, et al. *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium* BB12, and *Lactobacillus casei* DN001 modulate gene expression of subset specific transcription factors and cytokines in peripheral blood mononuclear cells of obese and overweight people. *BioFactors.* 2013;39(6):633–43.
105. Zaharoni H, Rimon E, Vardi H, Friger M, Bolotin A, Shahar DR. Probiotics improve bowel movements in hospitalized elderly patients - The proage study. *J Nutr Heal Aging.* 2011;15(3):215–20.
106. Miller LE, Ouwehand AC, Ibarra A. Effects of probiotic-containing products on stool frequency and intestinal transit in constipated adults: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(6):629–39.
107. Miller LE, Ouwehand AC. Probiotic supplementation decreases intestinal transit time: Meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol.* 2013;19(29):4718-4725.
108. Del Piano M, Carmagnola S, Anderloni A, Andorno S, Ballarè M, Balzarini M, et al. The use of probiotics in healthy volunteers with evacuation disorders and hard stools. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44Suppl. 1:S30–4.

109. Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraint M. Systematic review: Impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(9):938-49.
110. Wald A, Scarpignato C, Kamm MA, Mueller-Lissner S, Helfrich I, Schuijt C, et al. The burden of constipation on quality of life: Results of a multinational survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(2):227-36.
111. Calder PC, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Capuron L, Delzenne N, Doré J, et al. Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. *Ageing Res Rev.* 2017;40:95-119.
112. Hooper L V., Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 2012;336(6086):1268-73.
113. Jayedi A, Rahimi K, Bautista LE, Nazarzadeh M, Zargar MS, Shab-Bidar S. Inflammation markers and risk of developing hypertension: A meta-analysis of cohort studies. *Heart.* 2019;105(9):686–92.
114. Peikert A, Kaier K, Merz J, Manhart L, Schäfer I, Hilgendorf I, et al. Residual inflammatory risk in coronary heart disease: incidence of elevated high-sensitive CRP in a real-world cohort. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(3):315–23.
115. Imhof A, Fröhlich M, Loewel H, Helbecque N, Woodward M, Amouyel P, et al. Distributions of C-reactive protein measured by high-sensitivity assays in apparently healthy men and women from different populations in Europe. *Clin Chem.* 2003;49(4):669-72.
116. Milajerdi A, Mousavi SM, Sadeghi A, Salari-Moghaddam A, Parohan M, Larijani B, et al. The effect of probiotics on inflammatory biomarkers: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Nutr.* 2020;59(2):633–49.
117. Mazidi M, Rezaie P, Ferns GA, Vatanparast H. Impact of probiotic administration on serum C-reactive protein concentrations: Systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Nutrients.* 2017;9(1):20.
118. López-Moreno A, Suárez A, Avanzi C, Monteoliva-Sánchez M, Aguilera M. Probiotic strains and intervention total doses for modulating obesity-related microbiota dysbiosis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020;12(7):1921.
119. Koutnikova H, Genser B, Monteiro-Sepulveda M, Faurie JM, Rizkalla S, Schrezenmeir J, et al. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2019;9(3):e017995.
120. Ivey KL, Hodgson JM, Kerr DA, Thompson PL, Stojceski B, Prince RL. The effect of yoghurt and its probiotics on blood pressure and serum lipid profile; a randomised controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(1):46-51.
121. Lee Y, Ba Z, Roberts RF, Rogers CJ, Fleming JA, Meng H, et al. Effects of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12® on the lipid/lipoprotein profile and short chain fatty acids in healthy young adults: A randomized controlled trial. *Nutr J.* 2017;16(1):39.
122. Mo R, Zhang X, Yang Y. Effect of probiotics on lipid profiles in hypercholesterolaemic adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc).* 2019;152(12):473–81.

123. Cho YA, Kim J. Effect of probiotics on blood lipid concentrations: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (United States)*. 2015;94(43):e1714.
124. Mahboobi S, Iraj B, Maghsoudi Z, Feizi A, Ghiasvand R, Askari G, et al. The effects of probiotic supplementation on markers of blood lipids, and blood pressure in patients with prediabetes: A randomized clinical trial. *Int J Prev Med*. 2014;5(10):1239-46.
125. Kocsis T, Molnár B, Németh D, Hegyi P, Szakács Z, Bálint A, et al. Probiotics have beneficial metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep*. 2020;10(1):11787.
126. Łagowska K, Malinowska AM, Zawieja B, Zawieja E. Improvement of glucose metabolism in pregnant women through probiotic supplementation depends on gestational diabetes status: meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–17.
127. Nikbakht E, Khalesi S, Singh I, Williams LT, West NP, Colson N. Effect of probiotics and synbiotics on blood glucose: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):95-106.
128. Moroti C, Souza Magri L, De Rezende Costa M, Cavallini DCU, Sivieri K. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis*. 2012;11:29.
129. Tonucci LB, Olbrich dos Santos KM, Licursi de Oliveira L, Rocha Ribeiro SM, Duarte Martino HS. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr*. 2017;36(1):85-92.
130. Mazloom Z, Yousefinejad A, Dabbaghmanesh MH. Effect of probiotics on lipid profile, glycemic control, insulin action, oxidative stress, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: A clinical trial. *Iran J Med Sci*. 2013;38(1):38-43.
131. Asemi Z, Zare Z, Shakeri H, Sabihi SS, Esmailzadeh A. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(1-2):1-9.
132. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V, et al. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Dairy Sci*. 2011;94(7):3288-94.
133. Yadav H, Jain S, Sinha PR. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. *Nutrition*. 2007;23(1):62-68.
134. Tanaka K, Ao M, Kuwabara A. Insufficiency of B vitamins with its possible clinical implications. *J Clin Biochem Nutr*. 2020;67(1):19-25.
135. Rossi M, Amaretti A, Raimondi S. Folate production by probiotic bacteria. *Nutrients*. 2011;3(1):118-134.
136. Bowling A, Stenner P. Which measure of quality of life performs best in older age? A comparison of the OPQOL, CASP-19 and WHOQOL-OLD. *J Epidemiol Community Health*. 2011;65(3):273-80.
137. Khaje-Bishak Y, Payahoo L, Pourghasem B, Asghari Jafarabadi M. Assessing the quality of life in elderly people and related factors in tabriz, iran. *J caring Sci*. 2014;3(4):257-

63.

138. Raphael D, Renwick R, Brown I, Rootman I. Quality of life indicators and health: Current status and emerging conceptions. *Soc Indic Res.* 1996;39(1):65–88.
139. Bilotta C, Bowling A, Nicolini P, Casè A, Vergani C. Quality of life in older outpatients living alone in the community in Italy. *Heal Soc Care Community.* 2012;20(1):32–41.
140. Bowling A, Hankins M, Windle G, Bilotta C, Grant R. A short measure of quality of life in older age: The performance of the brief Older People's Quality of Life questionnaire (OPQOL-brief). *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;56(1):181-87.
141. Jaul E, Barron J. Age-related diseases and clinical and public health implications for the 85 years old and over population. *Front Public Health.* 2017;5:335.
142. Nyborg G, Brekke M, Straand J, Gjelstad S, Romøren M. Potentially inappropriate medication use in nursing homes: An observational study using the NORGE-PNH criteria. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):1–11.
143. Onder G, Liperoti R, Fialova D, Topinkova E, Tosato M, Danese P, et al. Polypharmacy in nursing home in Europe: Results from the SHELTER study. *J Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2012;67(6):698–704.
144. Baldoni Ade O, Ayres LR, Martinez EZ, Dewulf Nde L, Dos Santos V, Pereira LR. Factors associated with potentially inappropriate medications use by the elderly according to Beers criteria 2003 and 2012. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(2):316–24.
145. Disalvo D, Lockett T, Luscombe G, Bennett A, Davidson P, Chenoweth L, et al. Potentially inappropriate prescribing in Australian nursing home residents with advanced dementia: a substudy of the IDEAL study. *J Palliat Med.* 2018;21(10):1472–9.
146. Morley PC, Strand L, Cipolle R. Managing medication management services. In: Weitz M, Naglieri C, editors. *Pharmaceutical Care Practice.* third edition, McGraw-hill, 2004. p. 395-432.
147. Kassam R, Farris KB, Burbach L, Volume CI, Cox CE, Cave A. Pharmaceutical care research and education project: pharmacists' interventions. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 2001;41(3):401–10.
148. Blakey SA, Hixson-Wallace JA. Clinical and Economic effects of pharmacy services in a geriatric ambulatory clinic. *Pharmacotherapy.* 2000;20(10):1198–203.
149. Christensen D, Trygstad T, Sullivan R, Garmise J, Wegner SE. A pharmacy management intervention for optimizing drug therapy for nursing home patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2004;2(4):248–56.
150. Managing medicines in care homes overview - NICE Pathways. Available from: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/managing-medicines-in-care-homes>
151. Chaplin S. The expanding role of pharmacists in care homes. *Prescriber.* 2016 ;27(7):44–6.
152. Bradley F, Elvey R, Ashcroft DM, Hassell K, Kendall J, Sibbald B, et al. The challenge of integrating community pharmacists into the primary health care team: A case study of local pharmaceutical services (LPS) pilots and interprofessional collaboration. *J Interprof Care.* 2008;22(4):387-98.

153. Dolovich L, Pottie K, Kaczorowski J, Farrell B, Austin Z, Rodriguez C, et al. Integrating Family medicine and pharmacy to advance primary care therapeutics. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(6):913–7.
154. Merks P, Świeczkowski D, Balcerzak M, Religioni U, Drelich E, Krysiński J, et al. Patient counselling service with the use of pictograms as the example of pharmacist intervention to improving compliance and medicine safety. *Cardiol J.* 2021;10.5603/CJ.a2021.0022.
155. Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(2):227-39.
156. Snyderman DR. The Safety of Probiotics. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl 2:S104-S151.
157. Sanders ME, Akkermans LMA, Haller D, Hammerman C, Heimbach J, Hörmannspurger G, et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes.* 2010;1(3):164-85.

8 PRILOZI

Prilog 1.

OBRAZAC UPITNIKA

POVJERLJIVO

SERIJSKI BROJ:

Upitnik o kvaliteti života starijih osoba (OPQOL-35)

Željeli bismo Vam postaviti pitanja o kvaliteti Vašega života:

Molimo Vas da označite jedan kvadratić u svakom redu. Nema točnih ili netočnih odgovora. Molimo Vas da odaberete odgovor koji najbolje opisuje Vas/Vaša stajališta.

1. Kada razmislite o dobrim i lošim stvarima koje čine kvalitetu Vašega života, kako biste ocijenili kvalitetu Vašega života u cjelini?

Kvaliteta Vašega života u cjelini je:

Vrlo dobra	Dobra	Zadovoljavajuća	Loša	Vrlo loša
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)

2. Molimo Vas da navedete u kojoj se mjeri slažete ili ne slažete sa svakom od sljedećih tvrdnji.

Označite jedno polje u svakome redu

Život općenito

- (1) Općenito gledajući, uživam u svome životu

U potpunosti se slažem (1) Slažem se (2) Niti se slažem, niti se ne slažem (3) Ne slažem se (4) U potpunosti se ne slažem (5)

- (2) Veći sam dio vremena sretan/na

- (3) Radujem se stvarima

- (4) Život me deprimira

Zdravlje

- (5) Imam puno fizičke energije
- (6) Bol utječe na moje stanje
- (7) Zdravlje mi ograničava brigu o sebi
- (8) Dovoljno sam zdrav/a da izlazim i da se krećem

Socijalni odnosi

- (9) Moja obitelj, prijatelji i susjedi pomogli bi mi da ustrebam pomoć
- (10) Volio/voljela bih se više družiti i imati više kontakta s drugim ljudima
- (11) Imam nekoga tko mi pruža ljubav i naklonost
- (12) Volio/voljela bih da imam više ljudi s kojima bih mogao/la uživati u životu
- (13) Imam svoju djecu oko sebe, što je važno

Neovisnost, kontrola nad životom, sloboda

- (14) Dovoljno sam zdrav/a da budem neovisan/na
- (15) Mogu si udovoljiti, što i činim
- (16) Odnos troškova života i moje mirovine/prihoda ograničavajući je čimbenik u mom životu
- (17) Imam mnogo kontrole nad važnim stvarima u svom životu

Dom i mjesto življenja

- (18) Osjećam se sigurno tamo gdje živim

- (19) Lokalne trgovine, uslužne djelatnosti i objekti su sveukupno gledajući dobri
- (20) Moj dom mi pričinja zadovoljstvo
- (21) Susjedstvo u kojem živim je prijazno

Psihološko i emocionalno stanje

- (22) Prepuštam se onome što život nosi sa sobom i nastojim iz njega izvući ono najbolje
- (23) Osjećam da imam sreće u usporedbi s većinom ljudi
- (24) Sklon/a sam promatrati život s njegove svjetlije strane
- (25) Ako mi zdravlje ograničava socijalne/slobodne aktivnosti, kompenziram to tako što pronalazim nešto drugo što mogu raditi

Financijske prilike

- (26) Imam dovoljno novca za plaćanje računa
- (27) Imam dovoljno novca za plaćanje popravaka u kućanstvu i pomoć potrebnu u kući
- (28) Mogu si priuštiti kupovinu onoga što želim
- (29) Ne mogu si priuštiti raditi ono u čemu bih uživao/la

Slobodno vrijeme i aktivnosti

- (30) Imam društvene ili slobodne aktivnosti/hobije u kojima uživam
- (31) Nastojim ostati zaokupljen/a stvarima
- (32) Obavljam plaćene ili neplaćene poslove ili aktivnosti koji mi daju ulogu u životu

- (33) Imam obveze prema drugima koje ograničavaju moje socijalne ili slobodne aktivnosti
- (34) Religija, vjerovanje ili filozofija važni su za kvalitetu moga života
- (35) Kulturna/religijska zbivanja/manifestacije važni su za kvalitetu moga života

Hvala Vam na Vašoj pomoći.

Prilog 2. Vrijednosti parametara pri uključivanju u istraživanje

Vrijednosti krvnih parametara pri uključivanju u istraživanje											
	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK	P
Glu											
pla	5,23	32	2,40	12,60	1,70	4,62	5,85	4,30	5,10	5,65	0,144
pro	6,23	29	3,20	14,00	2,68	5,21	7,25	4,40	5,80	6,70	
Tri											
pla	1,52	32	0,60	3,70	0,64	1,29	1,75	1,10	1,40	1,70	0,359
pro	1,62	29	0,50	3,20	0,63	1,38	1,86	1,10	1,60	2,00	
Kol											
pla	5,32	32	2,50	8,30	1,57	4,75	5,88	4,25	5,30	6,20	0,593
pro	5,55	29	2,30	9,80	1,46	4,99	6,10	4,90	5,50	6,20	
HDL											
pla	1,22	32	0,70	2,20	0,34	1,10	1,34	1,00	1,10	1,45	0,750
pro	1,22	29	0,80	2,50	0,40	1,06	1,37	0,90	1,10	1,40	
LDL											
pla	3,40	32	1,20	6,00	1,35	2,91	3,88	2,30	3,40	4,30	0,465
pro	3,63	29	1,10	6,50	1,18	3,18	4,08	2,70	3,70	4,30	
AST											
pla	20,81	32	10,00	40,00	6,98	18,30	23,33	17,00	19,50	24,00	0,506
pro	19,90	29	11,00	42,00	6,82	17,30	22,49	16,00	18,00	23,00	
ALT											
pla	16,41	32	5,00	41,00	7,84	13,58	19,23	11,00	14,50	19,50	0,643
pro	14,90	29	6,00	31,00	5,89	12,66	17,14	11,00	13,00	19,00	
GGT											
pla	33,13	32	12,00	114,00	26,75	23,48	42,77	19,00	24,00	32,00	0,701
pro	28,72	29	14,00	76,00	16,94	22,28	35,17	19,00	21,00	32,00	
ALP											
pla	86,47	32	23,00	134,00	25,59	77,24	95,70	73,00	80,50	107,50	0,767
pro	84,24	29	16,00	146,00	23,97	75,12	93,36	69,00	81,00	99,00	
B12											
pla	280,97	32	61,00	1436,00	303,75	171,46	390,48	134,00	191,50	258,00	0,628
pro	280,83	29	81,00	1097,00	244,49	187,83	373,83	155,00	202,00	276,00	
Fkis											
pla	9,39	32	3,10	33,10	6,85	6,92	11,86	4,90	7,70	11,05	0,435
pro	23,24	29	3,40	384,00	69,91	-3,35	49,83	6,10	7,60	10,40	
Leu											
pla	8,01	32	4,00	13,70	2,37	7,15	8,86	6,05	8,20	9,25	0,783
pro	8,00	29	2,10	12,70	2,50	7,05	8,95	6,00	8,20	9,40	
Erit											
pla	4,35	32	3,20	5,62	0,59	4,14	4,57	4,00	4,34	4,76	0,608
pro	4,41	29	3,29	5,50	0,58	4,18	4,63	4,09	4,46	4,76	
Hgb											
pla	132,34	32	77,00	162,00	17,31	126,10	138,58	123,00	133,50	142,00	0,319
pro	129,55	29	96,00	165,00	15,67	123,59	135,51	120,00	127,00	138,00	
HCT											
pla	0,40	32	0,24	0,49	0,05	0,38	0,42	0,37	0,40	0,44	0,515

Vrijednosti krvnih parametara pri uključivanju u istraživanje											
	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK	P
pro	0,40	29	0,31	0,52	0,05	0,38	0,41	0,37	0,39	0,42	
MCV											
pla	92,26	32	73,20	114,90	6,82	89,80	94,72	88,75	91,95	95,10	0,199
pro	90,51	29	77,30	107,10	6,45	88,06	92,96	87,40	89,30	93,80	
MCH											
pla	30,31	32	23,10	37,00	2,30	29,48	31,14	29,15	30,30	31,20	0,322
pro	29,66	29	24,30	35,30	2,45	28,73	30,59	28,60	29,80	31,00	
MCHC											
pla	325,63	32	238,00	340,00	17,40	319,35	331,90	322,00	330,00	334,00	0,873
pro	328,76	29	313,00	344,00	8,25	325,62	331,90	324,00	329,00	334,00	
RDW											
pla	14,37	32	12,50	16,60	1,03	14,00	14,74	13,55	14,35	15,10	0,465
pro	14,66	29	12,90	17,50	1,18	14,21	15,11	14,00	14,40	15,00	
Trb											
pla	250,63	32	99,00	440,00	61,26	228,54	272,71	217,50	249,50	275,00	0,172
pro	274,31	29	151,00	461,00	71,31	247,18	301,44	221,00	278,00	326,00	
MPV											
pla	8,99	32	7,10	11,80	1,01	8,62	9,35	8,45	9,05	9,50	0,308
pro	9,41	29	7,20	30,00	4,07	7,86	10,96	8,00	8,60	9,40	
NeuG											
pla	56,91	32	37,20	68,40	7,01	54,39	59,44	54,15	57,35	63,20	0,359
pro	54,90	29	26,70	77,80	10,30	50,98	58,82	51,60	55,50	60,20	
Limf											
pla	30,65	32	21,50	50,40	6,77	28,21	33,09	25,90	30,00	32,05	0,998
pro	31,35	29	14,10	61,60	11,18	27,10	35,60	23,40	30,50	33,90	
Mon											
pla	7,30	32	4,10	10,90	1,73	6,68	7,93	6,00	7,20	8,80	0,374
pro	7,71	29	4,00	10,50	1,75	7,04	8,37	6,70	7,60	9,00	
EozG											
pla	3,54	32	0,10	9,20	2,11	2,78	4,30	2,50	3,15	4,10	0,649
pro	3,67	29	0,10	10,40	2,76	2,62	4,72	1,90	2,80	4,90	
BazG											
pla	0,67	32	0,10	1,70	0,38	0,53	0,80	0,40	0,60	0,85	0,655
pro	0,68	29	0,10	1,50	0,35	0,55	0,81	0,40	0,70	0,80	
hsCRP											
pla	5,78	32	0,00	27,20	5,55	3,78	7,79	2,35	3,60	8,35	0,125
pro	10,61	29	0,00	38,00	11,58	6,21	15,02	3,30	4,90	11,10	

N = broj ispitanika; M = srednja vrijednost; -95%/+95% IP = intervali pouzdanosti; Med = medijan; Min/Maks = najniža i najviša vrijednost; DK/GK = donji i gornji kvartil; SD = standardna devijacija; pro=probitok; pla=placebo

Prilog 3 . Vrijednosti krvnih parametara po završetku istraživanja

Vrijednosti krvnih parametara po završetku istraživanja											
	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK	P
Glu											
pla	5,31	31	3,90	11,20	1,71	4,69	5,94	4,40	4,70	5,40	0,326
pro	5,66	27	3,40	15,80	3,09	4,44	6,89	3,90	4,50	6,00	
Tri											
pla	1,38	31	0,70	3,10	0,59	1,17	1,60	1,00	1,30	1,60	0,349
pro	1,66	27	0,50	3,90	0,92	1,30	2,02	1,00	1,40	2,20	
Kol											
pla	5,11	31	2,60	7,90	1,39	4,60	5,62	4,20	5,10	6,20	0,628
pro	5,33	27	3,00	8,60	1,41	4,77	5,88	4,40	5,10	6,20	
HDL											
pla	1,27	31	0,70	2,30	0,36	1,14	1,41	1,00	1,20	1,50	0,473
pro	1,21	27	0,70	2,20	0,37	1,07	1,36	0,90	1,10	1,40	
LDL											
pla	3,22	31	1,20	5,40	1,12	2,81	3,63	2,40	3,10	4,00	0,532
pro	3,44	27	1,70	5,80	1,04	3,02	3,85	2,70	3,30	4,00	
AST											
pla	19,48	31	9,00	34,00	5,68	17,40	21,57	16,00	18,00	24,00	0,357
pro	18,33	27	10,00	41,00	6,41	15,80	20,87	15,00	17,00	22,00	
ALT											
pla	13,90	31	5,00	37,00	6,80	11,41	16,40	9,00	12,00	19,00	0,353
pro	15,52	27	6,00	46,00	8,04	12,34	18,70	11,00	14,00	20,00	
GGT											
pla	28,35	31	11,00	120,00	24,59	19,33	37,38	17,00	20,00	27,00	0,431
pro	29,04	27	13,00	72,00	17,41	22,15	35,92	17,00	22,00	29,00	
ALP											
pla	85,39	31	22,00	140,00	25,18	76,15	94,62	68,00	82,00	108,00	0,522
pro	89,56	27	58,00	137,00	21,71	80,97	98,15	74,00	86,00	98,00	
B12											
pla	397,68	31	81,00	4298,00	769,48	115,43	679,92	138,00	198,00	266,00	0,245
pro	314,07	27	93,00	1266,00	261,80	210,51	417,64	166,00	254,00	325,00	
Fkis											
pla	10,61	31	3,40	36,50	8,25	7,58	13,63	5,60	7,20	14,20	0,651
pro	8,80	27	3,80	17,00	3,17	7,55	10,05	6,70	8,40	10,30	
Leu											
pla	7,46	31	4,50	13,50	2,14	6,68	8,25	5,70	7,10	9,00	0,962
pro	7,45	27	4,50	12,60	1,93	6,68	8,21	5,70	7,00	8,80	
Erit											
pla	4,30	31	3,40	5,35	0,50	4,12	4,48	4,01	4,22	4,56	0,355
pro	4,41	27	3,16	6,53	0,73	4,12	4,70	4,07	4,52	4,72	
Hgb											
pla	129,55	31	57,00	159,00	19,14	122,53	136,57	123,00	130,00	139,00	0,956
pro	129,52	27	91,00	166,00	18,87	122,06	136,98	116,00	135,00	142,00	
HCT											

Vrijednosti krvnih parametara po završetku istraživanja											
	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK	P
pla	0,40	31	0,21	0,49	0,06	0,38	0,42	0,37	0,40	0,42	0,743
pro	0,39	27	0,28	0,51	0,06	0,37	0,42	0,35	0,40	0,43	
MCV											
pla	92,29	31	60,70	111,00	8,37	89,22	95,36	88,40	92,60	96,70	0,187
pro	90,87	27	77,30	105,30	6,57	88,28	93,47	87,40	89,90	94,60	
MCH											
pla	30,03	31	16,60	36,00	3,29	28,82	31,24	28,70	30,60	31,60	0,463
pro	31,97	27	24,00	90,30	11,90	27,26	36,68	28,60	29,80	31,80	
MCHC											
pla	325,97	31	273,00	350,00	12,80	321,27	330,66	324,00	326,00	331,00	0,882
pro	317,07	27	33,00	341,00	57,21	294,44	339,71	322,00	327,00	334,00	
RDW											
pla	18,41	31	12,20	132,20	21,18	10,64	26,18	13,60	14,70	15,50	0,177
pro	15,24	27	12,90	21,20	1,64	14,59	15,88	14,10	14,90	16,00	
Trb											
pla	237,81	31	102,00	425,00	60,46	215,63	259,98	204,00	230,00	258,00	0,268
pro	265,37	27	145,00	475,00	82,46	232,75	297,99	202,00	245,00	332,00	
MPV											
pla	8,77	31	7,20	11,00	1,12	8,36	9,19	7,60	8,80	9,50	0,803
pro	8,75	27	7,20	11,10	1,06	8,33	9,17	8,20	8,60	9,30	
NeuG											
pla	60,38	31	40,50	84,70	9,88	56,75	64,00	52,00	61,40	67,80	0,254
pro	56,37	27	28,50	68,00	8,88	52,86	59,89	52,40	56,90	63,30	
Limf											
pla	29,38	31	6,40	97,80	15,57	23,67	35,09	21,30	27,30	30,60	0,391
pro	30,07	27	17,00	57,30	9,29	26,40	33,75	21,90	30,80	35,20	
Mon											
pla	7,08	31	3,60	11,50	2,14	6,30	7,87	5,30	7,20	8,50	0,236
pro	7,74	27	5,10	12,50	2,03	6,94	8,54	6,10	7,10	9,10	
EozG											
pla	3,04	31	0,20	8,20	2,05	2,28	3,79	1,70	2,70	4,20	0,318
pro	3,73	27	0,10	13,00	2,86	2,60	4,86	2,20	3,50	4,00	
BazG											
pla	0,85	31	0,10	3,50	0,68	0,60	1,10	0,40	0,70	1,00	0,803
pro	0,77	27	0,30	2,80	0,52	0,56	0,97	0,40	0,60	1,00	
hsCRP											
pla	10,19	31	0,00	91,30	21,73	2,22	18,16	1,60	3,70	7,00	0,391
pro	8,59	27	0,10	44,40	10,72	4,35	12,83	2,50	5,00	9,50	

* N = broj ispitanika; M = srednja vrijednost; -95%/+95% IP = intervali pouzdanosti; Med = medijan; Min/Maks = najniža i najviša vrijednost; DK/GK = donji i gornji kvartil; SD = standardna devijacija; pro=probitok; pla=placebo

Prilog 4. Razlike vrijednosti krvnih parametara između prvog i drugog mjerenja

Razlike vrijednosti krvnih parametara između prvog i drugog mjerenja										
	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
Glu										
pla	0,084	31	-2,0	4,900	1,645	-0,519	0,687	-0,900	-0,100	0,500
pro	-0,659	27	-4,0	2,100	1,297	-1,172	-0,146	-1,400	-0,600	0,200
Tri										
pla	-0,135	31	-2,200	1,0	0,562	-0,342	0,071	-0,300	-0,100	0,100
pro	0,015	27	-1,300	2,0	0,648	-0,242	0,271	-0,400	0,0	0,300
Kol										
pla	-0,284	31	-2,300	1,100	0,705	-0,542	-0,025	-0,800	-0,100	0,100
pro	-0,263	27	-3,0	2,800	0,933	-0,632	0,106	-0,500	-0,400	0,100
HDL										
pla	0,042	31	-0,300	0,700	0,191	-0,028	0,112	-0,100	0,0	0,100
pro	-0,019	27	-0,800	0,200	0,200	-0,098	0,061	-0,100	0,0	0,100
LDL										
pla	-0,235	31	-1,600	0,800	0,622	-0,463	-0,007	-0,800	-0,100	0,200
pro	-0,211	27	-2,800	2,200	0,791	-0,524	0,102	-0,400	-0,200	0,0
AST										
pla	-1,226	31	-14,0	10,0	5,018	-3,066	0,615	-4,0	-1,0	1,0
pro	-0,741	27	-11,0	7,0	3,899	-2,283	0,802	-3,0	-1,0	1,0
ALT										
pla	-2,290	31	-13,0	11,0	5,670	-4,370	-0,211	-7,0	-3,0	1,0
pro	0,704	27	-5,0	17,0	5,398	-1,432	2,839	-3,0	0,0	3,0
GGT										
pla	-4,710	31	-25,0	6,0	7,119	-7,321	-2,098	-8,0	-3,0	0,0
pro	-0,519	27	-19,0	3100	8,573	-3,910	2,873	-5,0	-1,0	1,0
ALP										
pla	-0,258	31	-28,0	2700	12,019	-4,667	4,151	-6,0	0,0	7,0
pro	4,667	27	-28,0	66,0	20,042	-3,262	12,595	-10,0	5,0	14,0
B12										
pla	115,194	31	-62700	3566,0	653,449	-124,493	354,880	-5,0	11,0	49,0
pro	41,481	27	-102,0	204,0	79,947	9,855	73,108	1,0	13,0	69,0
Fkis										
pla	1,165	31	-18,600	21,300	6,548	-1,237	3,567	-0,900	0,200	2,500
pro	-14,141	27	-372,0	5,0	71,629	-42,476	14,195	-1,500	0,100	1,700
Leu										
pla	-0,519	31	-7,200	7,200	2,622	-1,481	0,443	-1,800	-0,200	0,500
pro	-0,493	27	-7,300	3,600	2,127	-1,334	0,349	-1,400	-0,200	1,0
Erit										
pla	-0,016	31	-0,530	0,470	0,224	-0,098	0,066	-0,130	-0,020	0,100
pro	-0,009	27	-0,780	1,280	0,383	-0,161	0,142	-0,150	-0,020	0,090
Hgb										
pla	-1,968	31	-20,0	15,0	7,897	-4,864	0,929	-6,0	-1,0	3,0
pro	-0,259	27	-15,0	22,0	7,491	-3,223	2,704	-4,0	-2,0	5,0
HCT										
pla	-0,003	31	-0,049	0,048	0,025	-0,012	0,006	-0,022	-0,001	0,012

Razlike vrijednosti krvnih parametara između prvog i drugog mjerenja										
	M	N	Min	Maks	SD	-95% IP	+95% IP	DK	Med	GK
pro	-0,004	27	-0,040	0,028	0,017	-0,011	0,002	-0,015	-0,006	0,008
MCV										
pla	-0,077	31	-12,500	3,900	3,278	-1,280	1,125	-1,600	0,100	2,200
pro	0,204	27	-17,200	16,600	5,077	-1,805	2,212	-1,0	0,100	2,400
MCH										
pla	-0,332	31	-6,500	1,400	1,614	-0,924	0,260	-0,500	0,0	0,700
pro	2,315	27	-5,900	61,400	11,963	-2,418	7,047	-0,600	0,100	0,700
MCHC										
pla	0,258	31	-42,0	85,0	18,866	-6,662	7,178	-6,0	-2,0	3,0
pro	-11,111	27	-287,0	13,0	55,579	-33,097	10,875	-6,0	-1,0	5,0
RDW										
pla	4,048	31	-2,500	119,700	21,498	-3,837	11,934	-0,500	0,0	1,200
pro	0,541	27	-3,300	7,200	1,743	-0,149	1,230	-0,400	0,500	1,0
Trb										
pla	-13,710	31	-82,0	86,0	34,284	-26,285	-1,134	-35,0	-18,0	8,0
pro	-9,037	27	-147,0	106,0	51,964	-29,593	11,519	-2700	-3,0	17,0
MPV										
pla	-0,197	31	-1,600	1,200	0,709	-0,457	0,063	-0,800	0,0	0,300
pro	-0,685	27	-20,400	1,100	3,995	-2,266	0,895	-0,600	0,100	0,700
NeuG										
pla	3,565	31	-17,200	27,700	8,724	0,364	6,765	-0,100	2,200	6,900
pro	1,919	27	-17,500	13,100	7,640	-1,104	4,941	-1,100	2,100	8,400
Limf										
pla	-1,403	31	-21,900	58,600	13,290	-6,278	3,472	-6,800	-1,800	1,800
pro	-1,878	27	-10,500	14,600	6,148	-4,310	0,554	-6,600	-1,500	2,100
Mon										
pla	-0,139	31	-3,700	3,600	1,931	-0,847	0,570	-1,700	-0,200	1,300
pro	-0,030	27	-4,0	2,900	1,474	-0,613	0,554	-1,300	0,0	1,0
EozG										
pla	-0,516	31	-5,0	2,100	1,682	-1,133	0,101	-1,300	-0,200	0,900
pro	0,281	27	-6,100	12,400	2,947	-0,884	1,447	-0,600	0,200	1,0
BazG										
pla	0,177	31	-1,300	2,900	0,700	-0,079	0,434	-0,100	0,0	0,600
pro	0,070	27	-0,800	2,100	0,579	-0,159	0,299	-0,200	-0,100	0,200
hsCRP										
pla	4,387	31	-27,100	89,700	22,380	-3,822	12,596	-3,0	0,100	2,100
pro	-2,478	27	-30,900	34,700	12,099	-7,264	2,308	-3,900	-1,600	0,600

* N = broj ispitanika; M = srednja vrijednost; -95%/+95% IP = intervali pouzdanosti; Med = medijan; Min/Maks = najniža i najviša vrijednost; DK/GK = donji i gornji kvartil; SD = standardna devijacija; pro=probitok; pla=placebo

Prilog 5. Popis Tablica

Tablica 1. Mogući uzroci konstipacije (24)	6
Tablica 2. Koncentracija i mikrobiološka čistoća proizvoda PROBalans SENIOR	34
Tablica 3. Deskriptivni podaci o sudionicima studije	37
Tablica 4. Prosječni indeks tjelesne mase ispitanika.....	38
Tablica 5. Broj dana na koje su ispitanici upotrebljavali laksative tijekom tretmana probiotikom i placebom	41
Tablica 6. Koncentracije hsCRP-a (mg/L) prije i nakon uzimanja placeba i probiotika unutar pripadajuće skupine.....	43
Tablica 7. Razlike u P vrijednostima hsCRP-a unutar te između placebo i probiotičke skupine prije i nakon tretmana.....	43
Tablica 8. Koncentracije ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida (mmol/L) prije i nakon uzimanja placeba i probiotika unutar pripadajuće skupine	44
Tablica 9. Razlike u koncentracijama ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida unutar te između placebo i probiotičke skupine prije i nakon tretmana	44
Tablica 10. Koncentracije glukoze (mmol/L) prije i nakon uzimanja placeba i probiotika unutar pripadajuće skupine.....	45
Tablica 11. Razlike u koncentracijama glukoze unutar te između placebo i probiotičke skupine prije i nakon tretmana.....	45
Tablica 12. Razlike u koncentracijama vitamina B12 i folne kiseline prije i nakon uzimanja placeba i probiotika unutar pripadajuće skupine.....	46
Tablica 13. Razlike u koncentracijama vitamina B12 i folne kiseline unutar te između placebo i probiotičke skupine nakon 12 tjedana tretmana.....	46
Tablica 14. Koncentracije AST-a, ALT-a, GGT-a i ALP-a (U/L) nakon uzimanja placeba i probiotika unutar pripadajuće skupine	47
Tablica 15. Razlike u koncentracijama AST-a, ALT-a, GGT-a i ALP-a unutar te između placebo i probiotičke skupine prije i nakon tretmana.....	48
Tablica 16. Vrijednosti parametara kompletne krvne slike prije i nakon 12 tjedana tretmana placebom i probiotikom	49
Tablica 17. Razlika u dimenzijama OPQOL-35 upitnika između prvog i drugog mjerenja....	52
Tablica 18. Razlike u dimenzijama OPQOL-35 upitnika između intervencijske i kontrolne skupine	53
Tablica 19. Dijagnoze prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema.....	55
Tablica 20. Broj dijagnoza po ispitaniku	56
Tablica 21. Broj dijagnoza prema broju ispitanika	56
Tablica 22. Vrste i broj dijagnoza prema šifri bolesti	57
Tablica 23. Identificirani terapijski problemi.....	61
Tablica 24. Broj intervencija po ispitaniku	63
Tablica 25. Vrsta terapijskog problema	63
Tablica 26. Intervencije ljekarnika u terapiji ispitanika	64

Prilog 6. Popis Slika

Slika 1. Shematski prikaz tijeka kliničke studije.....	27
Slika 2. CONSORT dijagram studije	36
Slika 3. Kumulativni broj stolica tijekom tretmana probioticima u odnosu na placebo	39
Slika 4. Grafički prikaz razlika u broju stolica na dane bez laksativa.....	40
Slika 5. Grafički prikaz vrijednosti kvalitete života mjerene OPQOL-35 na početku i na kraju istraživanja	51

9 ŽIVOTOPIS

Katarina Fehir Šola rođena je 6.11.1974. godine u Bjelovaru gdje je završila osnovnu školu i srednju medicinsku školu- smjer farmaceutski tehničar. Godine 1993. upisuje Farmaceutsko-biokemijski fakultet, smjer Farmacija, kojeg završava 1999. godine. Diplomski rad je rađen na Zavodu za mikrobiologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Zdenke Kalođera i prof. dr. sc. Stjepan Pepeljnjak na temu „Ispitivanje antimikrobnog učinka eteričnog ulja vrste *Artemisia absintum* L. Asteraceae“. 2012. godine upisuje poslijediplomski sveučilišni studij – Fitofarmacija te stječe titulu univ.mag.pharm.spec.fitofarmacije i dijetoterapije. Specijalistički rad je izrađen uz mentorstvo prof. dr. sc. Marice Medić Šarić na temu „Antioksidacijsko djelovanje flavonoida i opravdanost njihove primjene“. Nakon završenog fakulteta zapošljava se u ZU Ljekarna Bjelovar gdje odrađuje pripravnički staž te se zapošljava kao voditelj jedne od jedinice unutar ustanove. Unutar ustanove ubrzo postaje aktivni provoditelj ljekarničke skrbi te predsjednica stručnog vijeća ustanove. Od 2012.godine članica je upravnog vijeća ZU Ljekarna Bjelovar te od 2015. postaje ravnateljica ustanove. Uključuje se aktivno u Hrvatsko farmaceutsko društvo te kao predsjednica Udruženja Podravine i Bilogore članica je upravnog odbora od 2008. godine. Članica je Hrvatske ljekarničke komore te je provoditelj stručnog nadzora od strane HLJK. Predsjednica Povjerenstva za međunarodnu suradnju je bila u razdoblju od 2015-2019. godine. 2012.godine započinje međunarodnu karijeru kada je izabrana za predstavnicu Hrvatske u međunarodnoj organizaciji ljekarnika zaposlenika – EphEU (Employed community pharmacist in Europe). 2012. u istom udruženju postaje članom Izvršnog odbora te 2019. godine predsjednicom EPhEU sa sjedištem u Beču.

Voditeljica je javnozdravstvenih projekata 2013. Projekt SUTRA – Samoliječenje u trudnoći i dojenju u organizaciji HFD-a, 2014. Projekt- Uz ljekarnika i alergologa lakše se diše u organizaciji HLJK-a, 2016. godine projekt – Ljekarne prijatelj dojenja u suradnji s Ljekarnom Bjelovar, 2017. Projekt -Majka i dijete u suradnji s Adivom.

Aktivna je u lokalnoj zajednici kroz timove za palijativu, Savjet za zdravlje Bjelovarsko-bilogorske županije, predavač je u školama nižih i srednjih škola u sklopu kurikulumu.

Za svoj stručni rad nagrađivana je više puta u karijeri. 2009. godine dobitnica nagrade Diploma Hrvatskog farmaceutskog društva, 2021. godine dobitnica nagrade “mr.ph.Antun Krlovac“ Hrvatskog farmaceutskog društva, 2012. Zlatna plaketa za izuzetne doprinose na području grada Bjelovara. 2014, 2015 i 2016. godine dobiva nagradu za projekte od strane Hrvatskog društva za sigurnost pacijenta kao voditeljica ili suvoditeljica projekta.

Autorica je više tečajeva, 50 radova i predavanja na Kongresima i Savjetovanjima farmaceuta te urednica prvog Hrvatskog Priručnika za samoliječenje.

Popis radova:

Web of Science Core Collection

1. Šola KF, Mucalo I, Brajković A, Jukić I, Verbanac D, Vladimir Knežević S. Drug therapy problems identified among older adults placed in a nursing home: the Croatian experience. *J Int Med Res.* 2020; 48(6) :300060520928791.
2. Merks P, Jakubowska M, Drelich E, et al. The legal extension of the role of pharmacists in light of the COVID-19 global pandemic [published online ahead of print, 2020 Jun 12]. *Res Social Adm Pharm.* 2020;S1551-7411(20)30662-8.
3. Merks P, Drozd M, Swieczkowski D, Fehir Sola K, et al. A comparison of patient attitudes towards community pharmacies in Poland and in England, *Acta Poloniae* Vol77No5 pp 805-813
4. Merks P, Cameron J, Bilimin K et al. Pictogram as critical players in the pharmaceutical care to improve medication adherence and self-management in chronically ill patients, *Front Pharmacol*, ID582200

Scopus

5. Frančić LJ, Fehir Šola K. Učinci zelenog čaja na gastrointestinalni sustav, *Farm glasnik* 2013 vol3

10 TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu

Doktorski rad

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Centar za primijenjenu farmaciju

A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

UTJECAJ PROBIOTIKA NA FUNKCIONALNU KONSTIPACIJU

U OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

Katarina Fehir Šola

SAŽETAK

Konstipacija je jedna od najčešćih kroničnih gastrointestinalnih tegoba. Dosadašnja klinička istraživanja upućuju na zaključak da probiotici mogu poboljšati stanje osoba koje pate od konstipacije. Stoga je cilj ovog istraživanja bio ispitati utjecaj odabranih sojeva probiotika na funkcionalnu konstipaciju osoba starije životne dobi smještenih u domu za starije i nemoćne, koristeći randomizirani, dvostruko slijepi, placebo kontrolirani, paralelni dizajn studije. Sudionici u studiji s probioticima su randomizirani u dvije skupine kroz 12 tjedana intervencije s probiotičkim sojevima *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BLC1, *Lactobacillus acidophilus* LA 3, *Lactobacillus casei* BGP93 ili placebo. Primarni cilj bio je ispitati učinak odabranih probiotičkih sojeva na broj dnevnih stolica tijekom 12 tjedana. Sekundarni ciljevi istraživanja obuhvatili su procjenu učinka odabranih probiotičkih sojeva na biljege upale, pokazatelje metabolizma glukoze i lipida, jetrene enzime i druge laboratorijske parametre kompletne krvne slike, kao i učinka ljekarničkih intervencija na poboljšanje terapijskih ishoda i kvalitete života osoba starije životne dobi s funkcionalnom konstipacijom smještenih u domu za starije i nemoćne osobe. Nakon 12 tjedana tretmana kontinuirano se povećavao kumulativni broj stolica u usporedbi s placebo, ali bez statističke značajnosti. No, isključenjem podataka o broju stolica u dane kad je evidentirana primjena laksativa, statistička značajnost se dostigla 71. dana tretmana. Na krvne parametre nije bilo statistički značajnih promjena. Ljekarničke intervencije su se pokazale kao važan dio skrbi za osobe starije životne dobi smještenih u domu za starije i nemoćne.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Rad sadrži: 108 stranica, 5 slika, 27 tablica i 157 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: probiotici, funkcionalna konstipacija, osobe starije životne dobi, terapijski problemi, ljekarnička skrb

Mentori: izv. prof. dr. sc. Donatella Verbanac, *izvanredna profesorica, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*; prof. dr. sc. Sanda Vladimir Knežević, *profesor, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*.

Povjerenstvo: prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca, Sveučilište u Zagrebu farmaceutsko-biokemijski fakultet
prof. dr. sc. Ana-Maria Šimundić, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb
prof. dr.sc. Blaženka Kos, Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnoški fakultet

Rad prihvaćen: 15.12.2021.

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb

Ph.D.Thesis

Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Centre for Applied Pharmacy

A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

THE EFFECT OF PROBIOTICS ON FUNCTIONAL CONSTIPATION IN THE ELDERLY

Katarina Fehir Šola

SUMMARY

Constipation is a common gastrointestinal complaint. Clinical research suggests that probiotics may improve people's condition of constipation. Therefore, this study aimed to examine the impact of selected strains of probiotics on the functional constipation of elderly placed in a nursing home, using a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study design. Participants in the probiotic study were randomized into two groups over 12 weeks of intervention with probiotic strains of *Bifidobacterium animalis* subsp. lactis BLC1, *Lactobacillus acidophilus* LA 3, *Lactobacillus casei* BGP93 or placebo. The primary objective was to examine the effect of selected probiotic strains on the number of daily stools over 12 weeks. Secondary objectives of the study included assessing the effect of selected probiotic strains on markers of inflammation, glucose and lipid metabolism indicators, liver enzymes and other laboratory parameters of complete blood count, as well as the effect of pharmacy interventions on improving therapeutic outcomes and quality of life of elderly with functional constipation in a nursing home. After 12 weeks of treatment, the cumulative stool count increased continuously compared with placebo, but without statistical significance. However, excluding stool count data on days when laxative use was recorded, statistical significance was reached on day 71 of treatment. There, was no significant changes in blood parameters. Pharmacy interventions were an essential part of pharmaceutical care in a nursing home.

The thesis is deposited in the Central Library of the Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb.

The thesis includes: 108 pages, 5 figures, 27 tables and 157 references. The original is in Croatia language.

Keywords: probiotics, functional constipation, elderly, therapy problems, pharmaceutical care

Supervisors: Associated Professor Donatella Verbanac, *University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*, Professor Sanda Vladimir Knežević, *University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

Reviewers: Professor Vesna Bačić Vrca, *University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*
Professor Ana-Maria Šimundić, *Clinical Hospital Sveti Duh, Zagreb*
Professor Blaženka Kos, *University of Zagreb Faculty of Food Technology and Biotechnology*

Accepted: 15.12.2021.

PRILOG 1



Medication Adherence and the Role of Pictograms in Medication Counselling of Chronic Patients: a Review

Piotr Merks^{1,2*}, Jameason Cameron³, Krzysztof Bilmin¹, Damian Świeczkowski⁴, Tomira Chmielewska-Ignatowicz¹, Tomasz Haręźlak², Katarzyna Białoszewska⁵, Katarina Fehir Sola⁶, Miłosz J Jaguszewski⁴ and Regis Vaillancourt³

¹Faculty of Medicine, Collegium Medicum, Cardinal Stefan Wyszyński University, Warsaw, Poland, ²Department of Pharmaceutical Technology, Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University, Toruń, Poland, ³Department of Pharmacy, Children's Hospital of Eastern Ontario, Centre Hospitalier pour Enfants de L'est de L'Ontario, Ottawa, ON, Canada, ⁴First Department of Cardiology, Medical University of Gdansk, Gdańsk, Poland, ⁵Department of Paediatric Dentistry, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland, ⁶Pharmacy of Bjelovar, Bjelovar, Croatia

OPEN ACCESS

Edited by:

Johanna Catharina Meyer,
Sefako Makgatho Health Sciences
University, South Africa

Reviewed by:

Brian Godman,
University of Strathclyde,
United Kingdom
Joseph O Fadare,
Ekiti State University, Nigeria

*Correspondence:

Piotr Merks
p.merks@uksw.edu.pl

Specialty section:

This article was submitted to
Drugs Outcomes Research and
Policies,
a section of the journal
Frontiers in Pharmacology

Received: 10 July 2020

Accepted: 19 July 2021

Published: 19 August 2021

Citation:

Merks P, Cameron J, Bilmin K, Świeczkowski D, Chmielewska-Ignatowicz T, Haręźlak T, Białoszewska K, Sola KF, Jaguszewski MJ and Vaillancourt R (2021) Medication Adherence and the Role of Pictograms in Medication Counselling of Chronic Patients: a Review. *Front. Pharmacol.* 12:582200. doi: 10.3389/fphar.2021.582200

Pharmaceutical care requires a patient-centered approach, focusing on the ability of patients to understand drug-related information and follow the instructions delivered by pharmacists as well as other health-care providers included in the circle of care. With the goal of ensuring the prescribed use of medications, called medication adherence, health-care providers have to consider many risk factors such as geography (culture), social economic status, age, and low literacy that may predispose patients to non-adherence, and considerations have to be made for chronic patients living with life-long disease states. The aim of this review is to provide a balanced and comprehensive review outlining a number of different medication counselling and education approaches that have been used to try to improve medication adherence and health outcomes with the use of clear and concise graphic illustrations—called pictograms. By highlighting the current landscape of the general use and efficacy of pharmaceutical pictograms to aid in the knowledge and recall of drug-related information, as well as outlining specific medication adherence outcomes with pharmaceutical pictograms in chronic patients, the current review describes the need for health-care providers to move beyond the traditional didactic methods of oral and verbal communication with patients regarding medication-taking behavior.

Keywords: pictograms, medication adherence, pharmaceutical care, medication counselling, health literacy

INTRODUCTION

Pharmaceutical care requires a patient-centered approach, focusing on the ability of patients to understand drug-related information and follow instructions delivered by pharmacists as well as other health-care providers included in the circle of care. Pharmaceutical care was defined by Hepler and Strand as the responsible provision of drug therapy for the purpose of achieving specific drug-related outcomes (i.e., cure a disease, eliminate or reduce symptomatology, arrest or slow disease progression, or prevent disease onset) as well as improve overall wellbeing and quality of life of the patient (Hepler and Strand, 1990). Pharmaceutical care involves a multidirectional communication process whereby the pharmacist cooperates with the patient, physician, and other healthcare professionals in designing, implementing, and monitoring a therapeutic plan that will result in

specific therapeutic outcomes with the goal of providing direct benefits for the patient. At the center of this balancing of treatment and outcomes is the patient, where medication adherence is the fulcrum that ultimately dictates success and literacy is the tool that tips the balance towards successful health outcomes.

The Role of Literacy in Health: A Focus on Chronic Patients

Poor literacy and health literacy are serious problems with worldwide health burden and are major contributors to negative patient outcomes. In the United States, it is estimated that 47.0% of adults have difficulty understanding health-related information and lack the necessary skills to manage their health adequately (Institute of Medicine US Committee on Health Literacy, 2004); in Canada, it is an estimated 60.0% people (Canadian Council on Learning, 2008); and a recent survey of European countries suggests that 47.6% of all adults have limited health literacy skills with major differences among countries, ranging from 28.7% in the Netherlands to 62.1% in Bulgaria (Sørensen et al., 2015). For Africa, data on health literacy is scarce but it has been noted that the average literacy rate was 63% in 2015, where approximately one third of the population could not read and write (UNESCO Institute for Statistics, 2013). Clearly there is a global health literacy crisis that affects both developing and developed nations. It is also clear that improving the patient's ability to understand and make appropriate decisions about medication-taking behavior depends on improving both literacy and health literacy by ensuring the information is both accessible and understood.

Low health literacy has also been associated with poor medication and treatment adherence in healthy and in chronic patients (Kalichman et al., 2000; Youmans and Schillinger, 2003; Ngoh, 2009).

Patients with chronic diseases and poor health literacy are generally at risk for poor health outcomes and low quality of life, and they generate a greater burden for healthcare systems. Specifically, poor health literacy is associated with higher all-cause mortality rates among patients with heart failure (Peterson et al., 2011). Furthermore, in the setting of chronic diseases such as hypertension, poor adherence limits the effectiveness of therapies proven to improve cardiovascular outcomes (Roccella, 1997) and can result in hospitalization and higher health care costs (Sokol et al., 2005). In patients living with diabetes, low health literacy has been associated with poor glycaemic control and therefore exposure to diabetes complications (retinopathy) (Bailey et al., 2014). In patients living with chronic-obstructive pulmonary disease a positive association exists with disease severity and utility of emergency healthcare services, whereas a negative association emerges with disease severity and quality of life specific to respiratory disorders, as well as helplessness in the face of illness (Omachi et al., 2013). It should be noted that some of the data on lower health literacy and nonadherence are clear (e.g. medication dosing), however the relationship between literacy and adherence is not unequivocal as there are studies that have failed

to find any relationships (Davis et al., 2006; Pignone and DeWalt, 2006).

Chronic Patients, Health Literacy, and Medication Adherence

In 2005, 35 million people were estimated to have died from chronic diseases worldwide, representing more than 60% of all deaths globally (World Health Organization, 2005). Nearly half of all adults and approximately 8% of children (aged 5–17 years) worldwide have a chronic disease, where chronic diseases are defined broadly as conditions that last 1 year or more and require ongoing medical attention or limit activities of daily living or both (Centres for Disease Control and Prevention). Furthermore, four in ten adults have two or more chronic diseases, leaving millions requiring multiple lifelong medications for control (Buttorff et al., 2017). Poor medication adherence is a key hindrance in combating the challenges of public health related to the management of chronic conditions in both developed and developing countries (Ingersoll and Cohen, 2008). The World Health Organization defines adherence as “the extent to which a person's behavior - taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes, corresponds with agreed recommendations from a health care provider” (World Health Organization, 2003). Medication adherence is defined as the degree to which a patient adheres to the prescribed dose and interval of their medication regimen and it includes the initiation of the treatment, the implementation of the prescribed regime, and the discontinuation of the pharmacotherapy (Vrijens et al., 2012). Nonadherence to medication ranges between 25 and 50%, with higher numbers of nonadherence found in patients living in less developed countries and in patients living with chronic disease (DiMatteo, 2004). The impact of nonadherence on the patient's health can be severe due to the reduced benefit of their medication, resulting in further disease progression or delayed recovery. This can lead to an increased risk of hospitalization and possibly death. Notably, the risk of hospitalization can be increased by over 100% in patients suffering from certain chronic conditions such as hypertension, diabetes, congestive heart failure and hypercholesterolaemia (Sullivan et al., 1990).

Indeed, in reports of medication adherence in chronically ill patients, it has consistently been reported that approximately 50% of these patients do not take their medications as prescribed (Dunbar-Jacob and Mortimer-Stephens, 2001) and in certain diseases such as hypertension, where the patient may present as asymptomatic, the incidence of non-adherence may approach 80% (Brown et al., 2016). Such findings are not shocking when considering the complexity of taking multiple medications, where patients are required to read their medication labels and associated medical information, comprehend instructions, perform numeric tasks (e.g., calculating the number of tablets to take in a day and in a single dose), and must decide what actions are required in the case of a missed dose or to monitor themselves for side effects (Youmans and Schillinger, 2003). Taken together, in order to ensure overall adherence and patient safety, a proactive approach of the health care provider is integral in identifying and preventing potential drug-related

problems and resolving actual ones (Hepler and Strand, 1990), as well as communicating this complex information in the context of each patient's own health literacy level.

Review Aims: Medication Adherence in Chronic Patients and the Role of Pictograms

The problem of low health literacy should be considered in the broad spectrum of the current challenges of healthcare systems. Both physicians and pharmacists tend to have less time to spend on education for the patient (Gazmararian et al., 2003) so the modern healthcare systems must focus on the inter-relationship between self-management or self-efficacy from the patient, and an open dialogue with the health care team. People with low-literacy indicate that they experience a high cognitive load when required to read written drug information, which is reflected in their comments about the time and effort it takes to read and process the information (Mayer, 2002); indeed, similar findings exist in older patients living with chronic conditions (Park et al., 1994). Taken together, the aim of this review is to provide a balanced and comprehensive review outlining a number of different medication counselling and education approaches that have been used to try to improve medication adherence and health outcomes, with a specific focus on the use of clear and concise graphic illustrations—called pictograms, to help improve patient outcomes. By highlighting the current landscape of the general use and efficacy of pharmaceutical pictograms to aid in the knowledge and recall of drug-related information, as well as outlining specific medication adherence outcomes with pharmaceutical pictograms in chronic patients, the objective of this review is to describe the need for health-care providers from low- and middle-income countries to high-income countries to move beyond the traditional didactic methods of oral and verbal communication with patients in order to improve medication-taking behavior.

METHODOLOGY

The methodology was as follows: the search was conducted with the use of Medline, EmBase, Cochrane Library and Google Scholar. We used key words like: pictogram, graphic, picture, pictorial aid, label. The search was conducted from January to March 2020. No limitation regarding the date of publication was set. No documentation regarding the collection of publications was made.

In the first step of the review, the titles of the articles were carefully checked. If the title obviously indicated that the article was not suitable for the scope of our review, the reference was rejected. If the title suggested the presence of data consistent with our interests, the publication was further analyzed. In the next step, abstract was assessed, and if still applicable, full text was analyzed. We wanted to include original studies assessing the utility, efficacy and patient feedback regarding pictograms in the context of chronic diseases among teenagers and adults, and so the criteria were defined. In our review, we aimed to present the

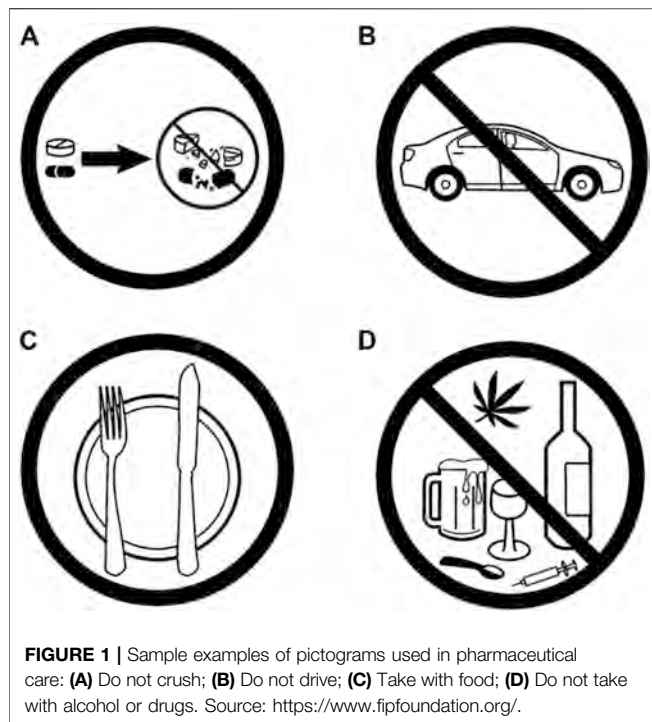
broad spectrum of the concepts of pharmaceutical care and how pictograms can be implemented into this philosophy.

MEDICATION ADHERENCE: THE CURRENT LANDSCAPE

The topic of medication adherence has been widely studied as evidenced by the fact that there are over 200 systematic reviews on the topic. According to the WHO, there are several reasons that have been identified for non-adherence, including: low health literacy, cost to patients, fear of adverse drug effects, lack of social support, etc.). Regarding the study design of the interventions that have assessed adherence, a Cochrane systematic review by Nieuwlaat et al. identified RCTs at lowest risk of bias, where they found that studies assessing adherence "...generally involved complex interventions with multiple components, trying to overcome barriers to adherence by means of tailored ongoing support from allied health professionals such as pharmacists, who often delivered intense education, counseling (including motivational interviewing or cognitive behavioral therapy by professionals) or daily treatment support (or both), and sometimes additional support from family or peers (Nieuwlaat et al., 2014). However, as noted but the authors, these interventions did not lead to large improvements in adherence or clinical outcomes.

Perhaps most important in any study of adherence is to first properly operationalize how this outcome is measured. In a recent review by Anderson et al., the authors identified 25 high quality systematic reviews (with a mean of 36 primary studies) assessing interventions to improve medication adherence (Anderson et al., 2020). Overall it was found that 96% of these reviews did not restrict the method for measuring medication adherence, where the main outcomes of adherence were the following: 84% of reviews had at least one primary study that employed electronic monitoring to measure adherence (e.g., mobile text messaging, pill bottles with alarm features, etc.), 84% of reviews had at least one primary study that used fill count or had at least one primary study that used patient self-report, whereas, 68% had at least one primary study that used pharmacy refill data, and 8% had at least one primary study that used patient blood levels. Overall, it was determined that the top three measures that led to improvements in adherence were: dose simplification (5 systematic reviews), electronic reminders (4 systematic reviews), and patient education (4 systematic review).

Taken together, and with the understanding that medication adherence is best promoted with the aid of health professionals such as pharmacists, findings highlighted in this section demonstrate that interventions that focus on dose simplification—with tailored ongoing support—are the most successful in improving patient outcomes for adherence (Wilhelmsen and Eriksson, 2019). For these reasons, and for the fact that pictograms have been used for many years to improve patient information concerning their medications, the following sections will discuss the potential role of pictograms in



improving medication adherence, with a focus on chronic patients.

WHAT IS A PICTOGRAM?

In general, pictograms are symbols or drawings representing a concept or idea (Peregrin, 2010). A pictogram should be considered as a two-part construct: a graphical symbol and its intended meaning. The “theory of semiotics” by Saussure introduces the distinction between the signifier (physical description of the object) and signified (its mental concept created by cultural convention) (Yang and Hsu, 2015), and importantly, the signified can have different meanings based on different cultures (Cloutier et al., 2014; Kheir et al., 2014). According to Dowse and Ehlers, “Well-designed pictograms should be simple and clear and able to convey their intended meaning to all patients, including those who are illiterate, elderly, or visually impaired.” (Dowse et al., 1998). The guiding theory of pictogram use in any field of study is that when exposed to an image, the verbal memory may be triggered by reinforcing memory traces and subsequent recall; in order to do so, the message needs to be clear, appropriate for the intended audience, and must focus on actions rather than information (see **Figure 1** for examples of validated pictograms for medication counselling). Furthermore, it is important to note that pictograms should be used in combination with traditional counselling/education. Specifically, prior patient counseling by pharmacists on the intended meaning and use of pictograms has been shown to improve the pictogram effectiveness (Ngho, 2009), a fact that has been reiterated by (Montagne, 2013) in their description of best

practices for the development and assessment of pictograms (Montagne, 2013).

Pictograms in Health-Related Research: A Focus on Chronic Patients

Why should healthcare providers consider using pictograms to convey health-related information during patient counselling? It has been reported that more than two-thirds of physicians provide written patient education materials for chronic patients (Carrier and Reschovsky, 2009), and between 40 and 80% of verbal information communicated during a health care consultation can be forgotten almost immediately (Kessels, 2003). *Introduction* of this review has already painted a picture of an epidemic of poor literacy, and despite abysmal worldwide levels of health literacy, the reading level of most health literature is above eighth grade (Cotugna et al., 2005), signifying a disparity between knowledge transfer. There is a sufficient body of evidence to show that pictograms not only make complicated patient information more attractive (Houts et al., 2006), but these images can also improve comprehension and recall of proper medication-taking behavior (Chan et al., 2015; Sletvold et al., 2020). Although the data on literacy and pictogram effectiveness is scant, results remain equivocal, where some groups have shown no impact where caregivers had adequate levels of literacy (Yin et al., 2011), whereas others have shown low and high literacy caregivers can both benefit from pictogram-based counselling (Hu et al., 2013; Tork, 2013).

There is a paucity of information on the use of pictograms in chronic patients to aid in medication adherence; however, one can see in **Table 1** that the majority of studies in chronic patients are in patients living with HIV/AIDS. Although each study showed a positive outcome for the effectiveness of pictograms to improve recall and comprehension of dosing instructions, it was noted in a systematic review by Chan et al. that these are all studies with high risk of bias (Chan et al., 2015).

As seen in **Table 1**, there were several underlying themes that emerged in these interventions that deployed pictograms: the impact on pharmacotherapy safety, patient awareness and improvement of treatment results, patient involvement in the therapeutic process, and patient communication and trust in the delivery of their healthcare. It is worthwhile to note that a recent systematic review by Nguyen et al. identified at least 43 validated self-report adherence scales (Nguyen et al., 2014), indicating that it is crucial to consider the tool being used to assess the outcome of adherence, as well as the quality of the pictograms being tested. Overall, there is no single measure that can assess all the behaviors involved in being adherent to medication(s) and how this can impact patient outcomes. Selecting two (or more) medication adherence measures such as can be seen in **Table 1** can allow strengths of one method (indirect methods of verbally explaining medication instructions) to help compensate putative weakness and to more accurately capture the information needed to determine adherence levels when incorporating another method (such as pictograms).

In patients living with chronic illness, data suggests that individuals with low health literacy can benefit more from

TABLE 1 | Pictograms in the pharmaceutical care of chronically ill patients.

Study	N	Study setting and population characteristic	Methods and interventions	Result
Asthma				
Almomani et al. (2018)	219	<ul style="list-style-type: none"> • Jordan • Patients from an outpatient hospital pharmacy, with a diagnosis of bronchial asthma by a respiratory specialist, who used an inhaler device regularly for at least 3 months • ≥18 years of age 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised, controlled trial • Intervention: Verbal consultation on the proper use of the inhalers plus pictogram medals attached to the devices • Control: Verbal consultation only • Assessment at baseline and after 3 months, evaluating the inhaler techniques with a standard checklist 	<ul style="list-style-type: none"> • A statistically significant difference between the two groups regarding improvement in inhaler techniques after 3 months was observed for 2/4 devices: Metered dose inhaler (MDI) ($p < 0.001$) and turbobalher ($p = 0.005$) • Patients from the intervention group who used MDI and turbobalher were 7 and 5 times more likely to have improved their inhaler techniques as compared to the control group, respectively • All intervention patients were satisfied with pictogram medals • No significant differences in other asthma related clinical outcomes such as adherence to medication, asthma control, or unscheduled medical intervention was observed between the two groups at study end
Wrench et al. (2019)	55	<ul style="list-style-type: none"> • South Africa • Patients from a rural primary healthcare clinic, dependent on the public healthcare sector, with a diagnosis of asthma, prescribed an MDI for at least 1 month, speaking either English or isiXhosa • ≥18 years of age 	<ul style="list-style-type: none"> • Pre-post intervention study • Intervention: a Structured assessment of inhaler technique with the use of a 12-step checklist and a demonstration and patient education of the correct inhaler technique supported and facilitated by the illustrated study leaflet on MDI use (English or isiXhosa version) • The intervention process was repeated 4 weeks later 	<ul style="list-style-type: none"> • A statistically significant increase in the mean number of correct steps was observed: 4.6 ± 2.2 at baseline and 7.9 ± 2.7 at follow-up ($p < 0.05$) • Statistically significant improvement of correct technique was observed in 10/12 steps controlled in the checklist • All except one patient enjoyed the study pictograms
Diabetes				
Doucette et al. (2014)	17	<ul style="list-style-type: none"> • Canada • Patients from of primary care physicians' offices under the auspices of the Regional Health Authority's Diabetes Education Centre diagnosed with type 2 diabetes mellitus • 18–85 years of age 	<ul style="list-style-type: none"> • Pre-post intervention study • Intervention: Patients were shown pictograms relating to diabetes complications, prevention, and treatment: "heart disease and stroke" ($n = 8$) and pictograms relating to "nerve damage" ($n = 7$). Assessment of the pictogram meaning was made with a structured interview tool. Correct answers were recorded. Incorrect answers lead to patient education • A follow-up assessment of the recall of pictograms was planned within 8 weeks. The number of correct responses was recorded 	<ul style="list-style-type: none"> • High interpretation of each of the 8 "heart disease and stroke" pictograms (85% or higher) for initial and follow-up interviews was noted • Correct interpretation of 28.6% (2/7) of "nerve damage" pictograms during the initial interview and 100% during the follow-up interview • Overall, correct pictogram interpretation was significantly higher at the second interview (94.9 vs 82.8%; 12.2% difference; 95% confidence interval [CI], 4.7–19.7; $p < 0.003$) • A significant improvement in interpretation of the individual pictograms at the second interview was noted for two of the pictograms "pain medication" and "slow digestion". • Among 13 participants who assessed their satisfaction with the pictograms, 11

(Continued on following page)

TABLE 1 | (Continued) Pictograms in the pharmaceutical care of chronically ill patients.

Study	N	Study setting and population characteristic	Methods and interventions	Result
Chan and Hassali, (2014)	110	<ul style="list-style-type: none"> Malaysia Patients from outpatient pharmacy in a major general hospital with refill prescriptions of selected oral antihypertensive or antidiabetic drugs 	<ul style="list-style-type: none"> Randomised, controlled trial Intervention 1: font-enlarged labels Intervention 2: pictogram-enriched labels Control: Standard labels, or pictogram-incorporated labels Assessment of baseline adherence, comprehension, and preferences was conducted upon recruitment; follow-up telephone interviews—after 4 weeks Randomized, controlled trial 	<p>(84.6%) were satisfied and 2 (15.4%) were neutral</p> <ul style="list-style-type: none"> All 3 groups demonstrated within-group increase of total adherence score after 4 weeks Total comprehension score of pictogram-incorporated label group was significantly higher after 4 weeks (mean change 0.37, $p = 0.010$) Significantly higher scores for a few items in both adherence and comprehension measurements after 4 weeks were observed in the two intervention groups F tests indicated that all 3 groups did not significantly differ in the changes of both total adherence and comprehension scores ($p = 0.573$ and 0.069, respectively) when subjects' age was adjusted Pictogram-incorporated labels over font-enlarged labels were preferred by the elderly and those with a higher number of morbidities
Mohan et al. (2014)	200	<ul style="list-style-type: none"> United States Patients from a safety net clinic in Nashville, TN in a predominantly Spanish-speaking area. Patients were eligible if they were Latino, at least 18 years old, had a diagnosis of diabetes, and were prescribed at least 1 chronic medication Patients were excluded if they could not locate their medications or had a visual acuity >20/50, had hearing deficit, dementia, psychosis, disorientation, unable to communicate in English or Spanish, lacked a regular phone number, or belonged to a special population (e.g. pregnant or prisoner) 59% of patients had low health literacy tested by BHLS (Brief Health Literacy Screen) 71% of patients had not graduated high school 	<ul style="list-style-type: none"> Intervention: A PictureRx illustrated medication list depicted the medication, indication, and dosing instructions accompanied by plain-language bilingual text Control: Usual care, where patients received a written list of their medications in their preferred language, with indication but no images Outcomes were assessed by telephone 1 week later. The Medication Understanding Questionnaire was used to assess the patient's ability to report indication, strength, dosing and frequency for their medication regimen Secondary outcomes assessed were self-reported adherence and satisfaction. Medication adherence was assessed by the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) Randomized, controlled trial Intervention 1: Education based on a teach-back strategy during three weekly sessions lasting 20 min each. The patient also received written instructions of important information 	<ul style="list-style-type: none"> Patients in the PictureRx group had an overall better understanding of their medications (MUQ difference 9.9; 95% CI 5.7–14.2; $p < 0.01$) Each point increase in BHLS was associated with an increase of 1.1 in MUQ overall score (95% CI 0.3–2.0) Self-reported adherence was 0.5 points higher in ARMS score in the intervention group, though not statistically significant (95% CI, -0.1–1.1) Patients who received the PictureRx intervention reported very high satisfaction. 99% reported that the tool was easy clear, easy to read, and helped them remember which medicines to take (96.9%) and when to take them (96.9%)
Negarandeh et al. (2013)	127	<ul style="list-style-type: none"> Iran Patients recruited from a secondary level diabetes clinic in Saqqez, Kurdistan with a diagnosis of type 2 diabetes for more than 6 months and had low health literacy (defined by a score of 59 or lower on TOFHLA), were at least 18 years old, and had no visual, mental, or learning disabilities 	<ul style="list-style-type: none"> Randomized, controlled trial Intervention 1: Education based on a teach-back strategy during three weekly sessions lasting 20 min each. The patient also received written instructions of important information 	<ul style="list-style-type: none"> Mean scores of knowledge, adherence to medication and adherence to dietary regimen were significantly higher in both intervention groups compared to control ($p < 0.05$) There were no significant differences in knowledge or adherence between the two intervention groups

(Continued on following page)

TABLE 1 | (Continued) Pictograms in the pharmaceutical care of chronically ill patients.

Study	N	Study setting and population characteristic	Methods and interventions	Result
		<ul style="list-style-type: none"> Patients were excluded if they had participated in previous diabetes education research 	<ul style="list-style-type: none"> Intervention 2: Patients received education with illustrated content during three weekly sessions lasting 20 min each Control: Patients received usual care which involved diabetes education presented in a brochure. Questions were answered by a community health nurse, similarly to the intervention groups 	
AIDS				
Mansoor and Dowse, (2006)	120	<ul style="list-style-type: none"> South Africa Patients from local primary healthcare out-patient clinics, HIV-positive patients on chronic cotrimoxazole therapy, from a variety of educational backgrounds, able to read and understand either English or isiXhosa > 16 years of age 	<ul style="list-style-type: none"> Randomised, controlled trial Two different PILs were designed for cotrimoxazole tablets and were available in both English and isiXhosa Intervention 1: Longer text-only PIL Intervention 2: Simple PIL with pictograms Control: No PIL Adherence to therapy was assessed using two methods: Self-report and tablet count ~14 days later 	<ul style="list-style-type: none"> In the group receiving materials incorporating simple text and pictograms a significant increase in adherence to therapy was noted, whereas a non-significant increase in adherence was observed in the group receiving more complex information (measured both by the self-report and the tablet count) Combined results from the self-report and tablet count found that the overall mean percentage adherence of the participants receiving Intervention 2 (88.3%) was significantly higher than those receiving Intervention 1 (73.6%), and the control group (67.7%) ($p < 0.05$) Significantly more participants receiving Intervention 2 (92.5%) obtained 100% adherence when compared with the control group (70.0%) ($p < 0.05$) The results from the tablet count showed that the mean percentage adherence was significantly higher in participants who received Intervention 2 (86.5%) when compared with the controls (65.1%) or Intervention 1 (70.1%) ($p < 0.05$)
Mansoor and Dowse, (2007)	120	<ul style="list-style-type: none"> South Africa Patients from local primary healthcare out-patient clinics, HIV-positive patients on chronic cotrimoxazole therapy, able to read and understand either English or isiXhosa > 16 years of age 	<ul style="list-style-type: none"> Randomised, controlled trial Intervention 1: Text-only PIL, longer and more complex Intervention 2: a simple, shorter PIL that incorporated pictograms and text Control: No PIL Medicines knowledge was investigated in an interview ~14 days later 	<ul style="list-style-type: none"> The mean percentage for knowledge of medicines was significantly higher in the group that received the simple PIL incorporating pictograms (76.3%), compared with both the control group (43.3%) and the group who received the longer, text-only PIL (50.9%) ($p < 0.05$)
Wilby et al. (2011)	82	<ul style="list-style-type: none"> Canada Patients from an ambulatory pharmacy, HIV-positive patients who are receiving a new prescription for an antiretroviral medication ≥19 years of age 	<ul style="list-style-type: none"> Randomised, controlled trial Intervention: pictogram-enhanced information Control: Standard counselling Evaluation of recall at first follow-up visit Evaluation of the recall at the next follow-up appointment at the ambulatory pharmacy Correct/incorrect response were recorded Randomized clinical trial 	<ul style="list-style-type: none"> Majority of the targeted pieces of information (88%) in the intervention group were correctly identified at follow-up, while only 2% in the controls ($p < 0.0001$) Majority of the intervention patients (79%) recalled properly all targeted information versus none of patients in the control group ($p < 0.0001$) The results were dependent of the fact that each pictogram was explained to patients prior to use
Kalichman et al. (2013)	446	<ul style="list-style-type: none"> United States 		<ul style="list-style-type: none"> Participants with marginal health literacy receiving Intervention 1 and Intervention 2 demonstrated greater adherence and (Continued on following page)

TABLE 1 | (Continued) Pictograms in the pharmaceutical care of chronically ill patients.

Study	N	Study setting and population characteristic	Methods and interventions	Result
		<ul style="list-style-type: none"> Patients from AIDS services and community outreach, with HIV and receiving antiretroviral therapy, with marginal and lower health literacy levels 	<ul style="list-style-type: none"> Intervention 1: Pictograph-guided adherence counselling Intervention 2: Standard adherence counselling Control: general health improvement counselling Unannounced assessment: pill count adherence and blood plasma viral load 9-months post-intervention Randomised, controlled study 	<ul style="list-style-type: none"> undetectable HIV viral loads compared to controls Participants with lower health literacy skills in the control group demonstrated greater adherence compared to the two adherence counselling groups
Dowse et al. (2014)	116	<ul style="list-style-type: none"> South Africa Patients from rural clinics, HIV/AIDS patients who had been taking a first-line ARV regimen for less than 3 months, had isiXhosa as their home language, and had a maximum of 10 years of schooling ≥18 years of age 	<ul style="list-style-type: none"> Intervention: Standard care plus simple pre-tested PIL containing both text and illustrations Control: Standard care HIV and medicines-related knowledge was evaluated at baseline, one, three, and 6 months post-intervention; self-efficacy was assessed over 6 months 	<ul style="list-style-type: none"> Intervention patients presented a significant knowledge increase over the 6-month period (62.0–94.4%), and an improvement at each subsequent interview was noted. No improvement was observed in the control group Side effect knowledge, which was the lowest (50–56%) at baseline increased in the intervention group to 92% Other medicine-related knowledge at baseline (57–67%) improved significantly (93%), which was sustained over 6 months A large intervention effect was observed (Cohen's <i>d</i> values post-baseline were 1.36–2.18) A significant improvement over 6 months in self-efficacy was observed in the intervention group but not in controls At baseline, patients with ≤3 years of education had lower knowledge and self-efficacy. However, this was not reported post-intervention, which was attributed by the authors to the PIL mitigating the limited education effect In the intervention group knowledge and self-efficacy were significantly correlated There was a trend towards higher adherence to medications for HIV as compared with hypertension/diabetes medications ($p = 0.07$) The intervention was feasible to implement and satisfaction with the intervention was high
Monroe et al. (2018)	46	<ul style="list-style-type: none"> United States Patients from the Johns Hopkins HIV clinic, patients with HIV and diabetes and/or hypertension attending a clinic for underserved patients and those at risk for poor health outcomes Patients using the HIV clinic pharmacy for all prescriptions, being prescribed medications for HIV and diabetes and/or hypertension for ≥6 months, and being prescribed ≥5 different medications per day total (for any condition); speaking English ≥ 18 years of age 	<ul style="list-style-type: none"> Randomized controlled study Intervention: Pictorial aid: a photographic representation of the medications, the indications, and the dosing schedule Control: Standard clinic visit discharge medication list Assessment of the adherence to antiretroviral therapy (ART) for HIV and therapy for diabetes or hypertension was compared 	<ul style="list-style-type: none"> There was a trend towards higher adherence to medications for HIV as compared with hypertension/diabetes medications ($p = 0.07$) The intervention was feasible to implement and satisfaction with the intervention was high

(Continued on following page)

TABLE 1 | (Continued) Pictograms in the pharmaceutical care of chronically ill patients.

Study	N	Study setting and population characteristic	Methods and interventions	Result
Browne et al. (2019)	116	<ul style="list-style-type: none"> • South Africa • Patients from local public sector clinics, HIV patients taking antiretroviral drugs, patients with limited literacy, isiXhosa-speaking 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised, controlled study • Intervention: Standard care plus illustrated information: Side-effect pictograms, combined with simple text, incorporated into a side effects panel within an ARV information leaflet • Control: Standard care • Side-effect knowledge was assessed at baseline. Interpretation of side-effect pictograms was evaluated after 1 month. Knowledge was re-tested after one and 3 months 	<ul style="list-style-type: none"> • The mean side effect knowledge increased from 45.9% (baseline) to 95.7% (after 3 months) in the intervention group ($p < 0.0001$) • Knowledge did not change significantly in the control group • Pictogram interpretation was good • All patients found the pictograms clear and useful, and endorsed their routine use
Chronic kidney Disease				
Mateti et al. (2015)	81	<ul style="list-style-type: none"> • India • Patients from haemodialysis (HD) units of academic, government, and corporate hospitals, HD patients on pharmaceutical care group with minimum primary educational background, patients undergoing HD continuously for 3 months • 18–75 years of age 	<ul style="list-style-type: none"> • Quasi-experimental pre- and post-test • Without control group • Usability testing of the pictogram-based PILs 	<ul style="list-style-type: none"> • The overall user testing knowledge assessment mean scores significantly improved from 44.25 to 69.62 ($p < 0.001$)
Cardiac disorders Zerafa et al. (2011)	80	<ul style="list-style-type: none"> • Malta • Patients who underwent coronary artery bypass or heart valve surgery at the cardiac Surgical Ward and Medical outpatients clinic of Mater Dei Hospital, Birkirkara, Malta, able to communicate with the investigator; mentally competent • >18 years of age 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised, controlled trial (although called a case-controlled study in the manuscript) • Intervention: a chart with pictorial explanation of the time of day together with a colourful photograph of each tablet prescribed and counselled to comply to oral analgesia and exercise and also on the avoidance of alcohol and smoking during the recovery period • Control: Usual care without the pharmacist intervention • All patients were re-interviewed 8 weeks after discharge • Randomised, controlled trial 	<ul style="list-style-type: none"> • Patients in the intervention group had a higher mean percentage compliance score (88%) than the controls (66%) ($p < 0.05$)
Kripalani et al. (2012)	435	<ul style="list-style-type: none"> • United States • Patients from an inner-city primary care clinic, adults with coronary heart disease 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 × 2 factorial design: Usual care, refill, reminder postcards, illustrated medication schedules, or both interventions for 1 year • Cardiovascular medication refill adherence was assessed by the cumulative medication gap (CMG) 	<ul style="list-style-type: none"> • Among those that CMG could be calculated 138 (32.9%) had CMG < 0.20 during follow-up and were considered adherent • Overall, adherence rate did not differ significantly across treatments: 31.2% in usual care, 28.3% with mailed refill reminders, 34.2% with illustrated medication schedules, and 36.9% with both interventions • In post-hoc analyses, illustrated medication schedules were found to lead to significantly greater odds of adherence among patients who at baseline had >8 medications (OR = 2.2; 95% CI, 1.21–4.04) or low self-efficacy for managing medications (OR = 2.15; 95% CI, 1.11–4.16); a trend was found among patients who reported non-adherence at baseline (OR = 1.89; 95% CI, 0.99–3.60)

(Continued on following page)

TABLE 1 | (Continued) Pictograms in the pharmaceutical care of chronically ill patients.

Study	N	Study setting and population characteristic	Methods and interventions	Result
Hawkins and Firek, (2014)	27	<ul style="list-style-type: none"> • United States • Patients from a large Veterans' Administration facility in southern California who presented to the VA outpatient heart failure clinic, with congestive heart failure (CHF) and cognitive impairment • Participants 18 years old or older, had a diagnosis of CHF, and screened positive for cognitive impairment using the Saint Louis University Mental Status (SLUMS) exam • Patients excluded if they had severe functional limitations, acutely decompensated CHF, dementia requiring a caregiver, severe mental illness such as schizophrenia, or a life expectancy of less than 6 months 	<ul style="list-style-type: none"> • Crossover study • Pre-intervention: Subjects brought their prescribed medications for a pill count, and returned after 30 days for a repeat pill count to assess baseline adherence • Post-intervention: customized pictorial medication sheet with brief instructions on use, and optional CADEX Pocket Pill Box with vibrating alarms. Pictorial medication sheets included images on the participant's current medications printed in full colour and dose range, arranged in columns for morning, noon, and evening. A brief description of the medication name, indication, and dose were included. Pill count was assessed after 30 and 60 days • Randomized, controlled trial 	<ul style="list-style-type: none"> • Patients medication adherence significantly improved from pre-intervention to post-intervention ($t(26) = 2.16, p < 0.05$) • Patient acceptance of the intervention was high, with 74.1% of participants indicating the medication sheet was very helpful in remembering to take medications and filling medication boxes
Machtlinger et al. (2007)	147	<ul style="list-style-type: none"> • United States • Patients from a pharmacist-staffed anticoagulation clinic at San Francisco General Hospital (SFGH) receiving chronic warfarin • At least 18 years old, spoke English, Spanish or Cantonese, were taking warfarin for at least 3 months, had an INR outside the therapeutic range (either 2.0–3.0 or 2.5–3.5) within 5 days prior to enrolment • Patients excluded if they had a psychiatric disorder, dementia, blindness, aphasia, were too ill to participate, could not communicate independently, had corrected vision of 20/100 or worse, used pill boxes filled by health care professionals, managed their warfarin by telephone, expected to stop taking warfarin within 90 days, or were not using warfarin preparations on the SFGH formulary 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervention: Visual medication schedule at each visit with digitized images of the patient's warfarin regimen printed on a weeklong calendar, plus standard care • Control: Standard care, which included standard medication counselling and follow-up in the anticoagulation clinic and consultation and medication management by pharmacists with expertise in anticoagulation 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervention subjects achieved anticoagulation control more rapidly than control subjects (median 28 vs 42 days; hazard ratio [HR] 1.43; CI 1.00, 2.06) • The intervention showed significant benefit in subjects with baseline regimen discordance (median 28 vs 49 days; HR 1.92; CI 1.08, 3.39) but the benefit was not significant among subjects with baseline concordance (median 28 vs 35 days; HR 1.14; CI 0.71–1.83)

TOFHLA, Test of Functional Health Literacy in Adults.

interventions employing pictograms (Machtlinger et al., 2007; Negarandeh et al., 2013; Mohan et al., 2014; Phimarn et al., 2019), whereas, individuals with high health literacy do not seem to benefit to the same degree (Kripalani et al., 2012). **Table 1** summarizes the results of studies on the use of pictograms among chronically ill patients in distinction for the following diseases: asthma ($n = 2$), diabetes ($n = 4$), AIDS ($n = 7$), chronic kidney disease ($n = 1$), and cardiac disorders ($n = 4$). Studies focusing on the elderly were analyzed separately ($n = 3$). Studies focusing on self-efficacy were analyzed separately ($n = 2$). The data obtained in the selected studies indicate that the use of pictograms significantly increased various aspects of disease self-management of the patients with chronic conditions. However, not all pictogram interventions were found to be effective, where several groups have failed to find a significant effect of pictograms in helping with medication

adherence in patients living with chronic illness (Kripalani et al., 2012; Advani et al., 2013; Chan and Hassali, 2014).

In our work, apart from comprehensive review on the impact of pictograms on adherence in chronically ill patients, we also would like to point out some methodological issues, which may be an obstacle to a reliable assessment of the impact of pictograms on adherence.

Publications summarize in **Table 1** describes the role of pictograms in chronically ill patients, but from methodological point of view, they are different in many respects. First of all, the results were obtained in many different countries and among subjects with different level of literacy. As we stated previously these factors can have a considerable impact on the usefulness and efficacy of pictograms. Additionally to this, interventions were carried out in patients with different chronic diseases.

Moreover, the number of patients participating in assessing studies varied a lot ($n = 17\text{--}446$). Apart from that, these studies lacked information of the clarity and appropriateness of pictograms chosen. There was also a lack of explanations on the validity and reliability of instruments used. One should also pay attention to the differences in the methods of patient education. Interventions described in cited publications were carried out both in pharmacies and clinics, so we can anticipate many differences in approach to education as well as the amount of time devoted to the patient.

These all above described factors impact on heterogeneity of published trials and consequently have an impact on the possibility of comparing obtained results, drawing conclusions and preparing more credible publications like metanalysis. Future research should also devote more attention to aforementioned limitations of the included studies. Maybe good tool, which can contribute to overcome these methodological problems is developing specific protocols that will be used in further studies. That protocols could allow collect more coherent results and precise assessment of the impact of pictograms on adherence.

Importance of Pictogram Design and Evaluation: Fundamental Concepts, Issues, and Problems

Best Practices in Pictogram Design

Pictograms, when properly designed and validated, have been implemented to help convey medication information in many health-related settings and humanitarian missions (e.g., hospitals, pharmacies, temporary aid stations, etc.) with varying degrees of successful outcomes (Houts et al., 2006; Sorfleet et al., 2009; Dowse et al., 2014). But in order to make any conclusions on the effectiveness of pictograms on medication adherence, and prior to having to consider how to answer a research question with a large and expensive randomized trial, one first needs to be sure the image meets specific standards of best practice in pictogram design.

Researchers in the field of health-related pictograms should consider the following. First, and most important to ensuring best practices are being followed, is the rigorous and time consuming process of designing new pictograms. Pictograms must go through a systematic design process, whereby images are piloted and tested on scales of transparency (or “guessability of meaning”) and translucency (“agreeability of intended meaning”), each of which contribute to independent elements that come together to determine the overall comprehensibility of the pictogram (Vaillancourt et al., 2017), which can also be evaluated with open choice face-to-face methods (Mansoor and Dowse, 2003). It is important to note that there are differences in patient populations to consider (e.g., education, beliefs, attitudes, etc.) in this initial process of testing and design (Dowse and Ehlers, 2003). In particular, many studies have now demonstrated the importance of considering differences in pictorial interpretation between countries, and several studies have also demonstrated cultural differences within countries, and these differences can determine whether the information relayed in the pictogram is correctly understood (Doak et al., 1996; Ehlers

et al., 2004; Grenier et al., 2011). As such, if the researcher is to ensure an effective evaluation process for pictogram design that can provide data that is both valid and reliable, it is integral to have the target population involved at all stages of the design process.

Furthermore, in order to be able to systematically evaluate differences in study outcomes in the field of health-related pictogram research there are several other important elements to consider to ensure that best practices in pictogram design are followed (for extensive details see: Dowse, 2020; Abdullah et al., 2006; Mansoor and Dowse, 2004). These are guiding documents that should serve to help groups in health-related research to produce high quality pictograms with optimal legibility and visibility. Sletvold et al. (2020) concluded that studies assessing the value of pharmaceutical pictograms must establish best practices in the design and use of pictograms to ensure we can isolate the independent effects of pictograms on medication adherence (Sletvold et al., 2020).

Best Practices in Pictogram Evaluation

An important consideration for the successful evaluation of pictograms in the delivery of health information is to ensure that the healthcare professionals who will ultimately deliver the education and counselling are involved in the entire process of design and evaluation. For example, when implementing pharmaceutical pictograms that help with medication adherence, patients generally still need to be taught how to interpret the pictograms (Ngho, 2009), and these increased task demands on the pharmacist must be perceived as a beneficial use of time and resources in order to get the most benefit for the patient. Much research in the study of pictograms in the field of health information—and in particular research on medication adherence—still does not explicitly specify if pharmacists were involved in the design or implementation of the specific pictogram intervention. Results described by Wilhelmsen & Eriksson (2019) in a recent systematic review possibly speak to this importance, where they noted: “. . .that interventions delivered by pharmacists and nurses showed a better result in improving adherence and outcomes than interventions delivered by general practitioners (Wilhelmsen and Eriksson, 2019). Although this is not direct evidence for the case, future research can benefit from a standardization process whereby these details are systematically documented, for example, when trials are registered. Finally, once best practices have been employed in the design and evaluation of the pharmaceutical pictograms, the research team is ready to design a randomized controlled trial that can isolate the independent effects of pictograms on, for example, medication adherence. As noted by (Anderson et al., 2020) systematic overview of systematic reviews, much of the research on medication adherence is highly heterogeneous in study designs, settings, and methods (Anderson et al., 2020), so attention must be focused on the fidelity of design to ensure reproducibility of the data. These summaries of fundamental problems were echoed by (Sletvold et al., 2020), where the authors concluded that heterogeneity in the design and conduct of the current landscape of RCTs examining pictograms in medication

adherence preclude any meta-analysis of observed pictogram effects (Sletvold et al., 2020).

CONCLUSIONS AND FUTURE PERSPECTIVES

On the basis of the reviewed data, we conclude that effective spoken and written communication of information about medicine, in combination with health-related pictograms, can lead to improved treatment outcomes for the patient. Low health literacy levels negatively affect patients—including chronic patients—across the continuum of care. With this in mind, pharmacists and health care-providers are well-situated to ensure that patients adhere to their medication regimens correctly, especially so for lower health literacy populations. Chronically ill patients are a population that can benefit from interventions (e.g. “teach back” and Ask Me 3™) because their pharmacotherapy is often a life-long challenge, which often requires coping with complex daily multi-drug regimens that can require high levels of literacy and self-efficacy.

The current review highlighted adherence in chronic patients. Due to a paucity of research on pictograms and medication adherence in this population and due to the lack of best practice in much of the existing research, we could not conclude that these patients benefitted any more or less from pictogram interventions. Indeed, in the recent systematic review by Sletvold et al. (2020) the authors found a possible effect of pictograms on medication adherence, but in order to make

stronger conclusions, researchers in this field need to follow best practices not only in the design and evaluation of health-related pictograms, but also in the design of strong RCTs that can isolate the independent effects of pictograms on study outcomes (Sletvold et al., 2020). Taken together, research in the field of health-related pictograms and medication adherence should focus on creating content that focuses on dose simplification and electronic reminders. By adhering to best practices in the design, testing, and evaluation of pictograms, we can strengthen future findings from this exciting and visually stimulating field of health-related research.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization, PM, KB, and RV; methodology, RV; validation, MJ, and RV; formal analysis, TC, KB, PM, TH, KB, KS; investigation, PM; resources, DS; data curation, PM; writing-original draft preparation, PM, JC, and RV; writing-review and editing, TC; visualization, MJ; supervision, RV; project administration, PM. All authors have read and agreed to the published version of the article.

ACKNOWLEDGMENTS

The Authors would like to thank to Polish Pharmaceutical Group for providing us with access to databases and Proper Medical Writing, Warsaw, Poland for editing and linguistic support.

REFERENCES

- Abdullah, R., Hübner, R., and Cziwerny, R. (2006). *Pictograms, Icons & Signs: A Guide to Information Graphics*. W. W. Norton.
- Ad Hoc Committee on Health Literacy for the Council on Scientific Affairs, American Medical Association (1999). Health Literacy. Report of the Council on Scientific Affairs. *JAMA* 281, 552–557. doi:10.1001/jama.281.6.552
- Advani, A. A., Lopez, J., Jones, J., and Patel, S. (2013). The Role of Pictograms for Enhancement of Patient Prescription Medication Information in the US. *J. Pharm. Technology* 29, 40–45. doi:10.1177/875512251302900107
- Allinson, M., and Chaar, B. (2016). How to Build and Maintain Trust with Patients. *Pharm. J.* 297, 20201862, 2016. Availableat: <https://www.pharmaceutical-journal.com/eye-care/how-to-build-and-maintain-trust-with-patients/20201862.article?firstPass=false> (Accessed July 6, 2020).
- Almomani, B. A., Mokhmer, E., Al-Sawalha, N. A., and Momany, S. M. (2018). A Novel Approach of Using Educational Pharmaceutical Pictogram for Improving Inhaler Techniques in Patients with Asthma. *Respir. Med.* 143, 103–108. doi:10.1016/j.rmed.2018.09.004
- Anderson, L. J., Nuckols, T. K., Coles, C., Le, M. M., Schnipper, J. L., Shane, R., et al. (2020). A Systematic Overview of Systematic Reviews Evaluating Medication Adherence Interventions. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 77, 138–147. doi:10.1093/ajhp/zzz284
- Bailey, S. C., Brega, A. G., Crutchfield, T. M., Elasy, T., Herr, H., Kaphingst, K., et al. (2014). Update on Health Literacy and Diabetes. *Diabetes Educ.* 40 (5), 581–604. doi:10.1177/0145721714540220.Baker
- Bains, S. S., and Egede, L. E. (2011). Associations between Health Literacy, Diabetes Knowledge, Self-Care Behaviors, and Glycemic Control in a Low Income Population with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technology Ther.* 13, 335–341. doi:10.1089/dia.2010.0160
- Baker, D. W. (2006). The Meaning and the Measure of Health Literacy. *J. Gen. Intern. Med.* 21, 878–883. doi:10.1111/j.1525-1497.2006.00540.x
- Bandura, A. (1977). Self-efficacy: Toward a Unifying Theory of Behavioral Change. *Psychol. Rev.* 84, 191–215. doi:10.1037/0033-295X.84.2.191
- Bann, C. M., McCormack, L. A., Berkman, N. D., and Squiers, L. B. (2012). The Health Literacy Skills Instrument: A 10-item Short Form. *J. Health Commun.* 17, 191–202. doi:10.1080/10810730.2012.718042
- Berkman, N. D., Sheridan, S. L., Donahue, K. E., Halpern, D. J., and Crotty, K. (2011). Low Health Literacy and Health Outcomes: An Updated Systematic Review. *Ann. Intern. Med.* 155, 97–107. doi:10.7326/0003-4819-155-2-201107190-00005
- Bostock, S., and Steptoe, A. (2012). Association between Low Functional Health Literacy and Mortality in Older Adults: Longitudinal Cohort Study. *BMJ* 344, e1602. doi:10.1136/bmj.e1602
- Bröder, J., Chang, P., Kickbusch, I., Levin-Zamir, D., McElhinney, E., Nutbeam, D., et al. (2018). IUHPE Position Statement on Health Literacy: a Practical Vision for a Health Literate World. *Glob. Health Promot.* 25, 79–88. doi:10.1177/1757975918814421
- Brown, M. T., Bussell, J., Dutta, S., Davis, K., Strong, S., and Mathew, S. (2016). Medication Adherence: Truth and Consequences. *Am. J. Med. Sci.* 351, 387–399. doi:10.1016/j.amjms.2016.01.010
- Browne, S. H., Barford, K., Ramela, T., and Dowse, R. (2019). The Impact of Illustrated Side Effect Information on Understanding and Sustained Retention of Antiretroviral Side Effect Knowledge. *Res. Soc. Administrative Pharm.* 15, 469–473. doi:10.1016/j.sapharm.2018.05.012
- Buttorff, C., Ruder, T., and Bauman, M. (2017). *Multiple Chronic Conditions in the United States*. Santa Monica, CA: RAND Corporation. doi:10.7249/tl221 Availableat: <https://www.rand.org/pubs/tools/TL221.html> (Accessed July 6, 2020).
- Canadian Council on Learning (2008). *Health Literacy in Canada: A Healthy Understanding*. Ottawa. Availableat: <http://www.en.copian.ca/library/research/ccl/health/health.pdf> (Accessed July 6, 2020).
- Carrier, E., and Reschovsky, J. (2009). Expectations Outpace Reality: Physicians’ Use of Care Management Tools for Patients with Chronic Conditions. *Issue. Brief. Cent. Stud. Health Syst. Change* 129, 1–4.

- Centres for Disease Control and Prevention (2020). Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Available at: <https://www.cdc.gov/chronicdisease/index.htm> (Accessed July 6, 2020).
- Chan, H.-K., and Hassali, M. A. (2014). Modified Labels for Long-Term Medications: Influences on Adherence, Comprehension and Preferences in Malaysia. *Int. J. Clin. Pharm.* 36, 904–913. doi:10.1007/s11096-014-0003-1
- Chan, H. K., Hassali, M. A., Lim, C. J., Saleem, F., and Tan, W. L. (2015). Using Pictograms to Assist Caregivers in Liquid Medication Administration: a Systematic Review. *J. Clin. Pharm. Ther.* 40, 266–272. doi:10.1111/jcpt.12272
- Chen, J. (1999). “Medication Concordance” Is Best Helped by Improving Consultation Skills. *Bmj* 318, 670. doi:10.1136/bmj.318.7184.670
- Clark, J. M., and Paivio, A. (1991). Dual Coding Theory and Education. *Educ. Psychol. Rev.* 3, 149–210. doi:10.1007/BF01320076
- Cloutier, M., Vaillancourt, R., Pynn, D., Wade, J., Preston, C., Turpin, P.-M., et al. (2014). Design and Development of Culture-specific Pictograms for Type 2 Diabetes Mellitus Education and Counselling. *Can. J. Diabetes* 38, 379–392. doi:10.1016/j.cjcd.2014.03.010
- Cotugna, N., Vickery, C. E., and Carpenter-Haeefe, K. M. (2005). Evaluation of Literacy Level of Patient Education Pages in Health-Related Journals. *J. Community Health* 30, 213–219. doi:10.1007/s10900-004-1959-x
- Davis, T. C., Fredrickson, D. D., Potter, L., Brouillette, R., Bocchini, A. C., Williams, M. V., et al. (2006). Patient Understanding and Use of Oral Contraceptive Pills in a Southern Public Health Family Planning Clinic. *South. Med. J.* 99, 713–718. doi:10.1097/01.smj.0000223734.77882.b2
- DeWalt, D. A., Berkman, N. D., Sheridan, S., Lohr, K. N., and Pignone, M. P. (2004). Literacy and Health Outcomes. *J. Gen. Intern. Med.* 19, 1228–1239. doi:10.1111/j.1525-1497.2004.40153.x
- DeWalt, D. A., Broucksou, K. A., Hawk, V., Brach, C., Hink, A., Rudd, R., et al. (2011). Developing and Testing the Health Literacy Universal Precautions Toolkit. *Nurs. Outlook* 59, 85–94. doi:10.1016/j.outlook.2010.12.002
- DeWalt, D. A., and Hink, A. (2009). Health Literacy and Child Health Outcomes: A Systematic Review of the Literature. *Pediatrics* 124, S265–S274. doi:10.1542/peds.2009-1162B
- DeWalt, D. A., Malone, R. M., Bryant, M. E., Kosnar, M. C., Corr, K. E., Rothman, R. L., et al. (2006). A Heart Failure Self-Management Program for Patients of All Literacy Levels: A Randomized, Controlled Trial [ISRCTN11535170]. *BMC Health Serv. Res.* 6, doi:10.1186/1472-6963-6-30
- DiMatteo, M. R. (2004). Variations in Patients’ Adherence to Medical Recommendations. *Med. Care* 42, 200–209. doi:10.2307/464072910.1097/01.mlr.0000114908.90348.f9
- Doak, C. C., Doak, L. G., and Root, J. H. (1996). *Teaching Patients with Low Literacy Skills*. second ed. J. B. Lippincott.
- Donovan, J. L. (1995). Patient Decision Making: The Missing Ingredient in Compliance Research. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 11, 443–455. doi:10.1017/S0266462300008667
- Doucette, D., Vaillancourt, R., Berthet, M., Li, L. S., and Pouliot, A. (2014). Validation of a Pictogram-Based Diabetes Education Tool in Counselling Patients with Type 2 Diabetes. *Can. Pharm. J.* 147, 340–344. doi:10.1177/1715163514552662
- Dowse, R., Barford, K., and Browne, S. H. (2014). Simple, Illustrated Medicines Information Improves ARV Knowledge and Patient Self-Efficacy in Limited Literacy South African HIV Patients. *AIDS Care* 26, 1400–1406. doi:10.1080/09540121.2014.931559
- Dowse, R. (2021). Designing and Reporting Pictogram Research: Problems, Pitfalls and Lessons Learnt. *Res. Soc. Administrative Pharm.* 17, 1208–1215. doi:10.1016/j.sapharm.2020.08.013
- Dowse, R., and Ehlers, M. (2004). Pictograms for Conveying Medicine Instructions: Comprehension in Various South African Language Groups. *South Afr. J. Sci.* 100, 687–693.
- Dowse, R., Ehlers, M. S., and Dowse, R. (2011). Pictograms in Pharmacy. *Int. J. Pharm. Pract.* 6, 109–118. doi:10.1111/j.2042-7174.1998.tb00924.x
- Dowse, R., and Ehlers, M. S. (2010). The Influence of Education on the Interpretation of Pharmaceutical Pictograms for Communicating Medicine Instructions. *Int. J. Pharm. Pract.* 11, 11–18. doi:10.1211/002235702810
- Dunbar-Jacob, J., and Mortimer-Stephens, M. K. (2001). Treatment Adherence in Chronic Disease. *J. Clin. Epidemiol.* 54 (Suppl. 1), 57–60. doi:10.1016/s0895-4356(01)00457-7
- Farmer, K. C. (1999). Methods for Measuring and Monitoring Medication Regimen Adherence in Clinical Trials and Clinical Practice. *Clin. Ther.* 21, 1074–1090. doi:10.1016/S0149-2918(99)80026-5
- Forsyth, A. D., and Carey, M. P. (1998). Measuring Self-Efficacy in the Context of HIV Risk Reduction: Research Challenges and Recommendations. *Health Psychol.* 17, 559–568. doi:10.1037/0278-6133.17.6.559
- Gazmararian, J. A., Williams, M. V., Peel, J., and Baker, D. W. (2003). Health Literacy and Knowledge of Chronic Disease. *Patient Education Couns.* 51, 267–275. doi:10.1016/S0738-3991(02)00239-2
- Graham, S., and Brookey, J. (2008). Do Patients Understand? *permj* 12, 67. doi:10.7812/TPP/07-144
- Grenier, S., Vaillancourt, R., Pynn, D., Cloutier, M. C., Wade, J., Turpin, P. M., et al. (2011). Design and Development of Culture-specific Pictograms for the Labelling of Medication for First Nation Communities. *J. Commun. Healthc.* 4, 238–245. doi:10.1179/1753807611Y.0000000007
- Hawkins, L. A., and Firek, C. J. (2014). Testing a Novel Pictorial Medication Sheet to Improve Adherence in Veterans with Heart Failure and Cognitive Impairment. *Heart & Lung* 43, 486–493. doi:10.1016/j.hrtlng.2014.05.003
- Haynes, R. B., Ackloo, E., Sahota, N., McDonald, H. P., and Yao, X. (2008). Interventions for Enhancing Medication Adherence. *Cochrane Database Syst. Rev.* 16, CD000011. doi:10.1002/14651858.CD000011.pub3
- Hepler, C. D., and Strand, L. M. (1990). Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical Care. *Am. J. Hosp. Pharm.* 47, 533–543. doi:10.1093/ajhp/47.3.533
- Houts, P. S., Doak, C. C., Doak, L. G., and Loscalzo, M. J. (2006). The Role of Pictures in Improving Health Communication: A Review of Research on Attention, Comprehension, Recall, and Adherence. *Patient Education Couns.* 61, 173–190. doi:10.1016/j.pec.2005.05.004
- Hu, H., Wu, F.-L. L., Hu, F.-C., Yang, H.-Y., Lin, S.-W., and Shen, L.-J. (2013). Effectiveness of Education Programs about Oral Antibiotic Suspensions in Pediatric Outpatient Services. *Pediatr. Neonatal.* 54, 34–42. doi:10.1016/j.pedneo.2012.10.002
- Ingersoll, K. S., and Cohen, J. (2008). The Impact of Medication Regimen Factors on Adherence to Chronic Treatment: a Review of Literature. *J. Behav. Med.* 31, 213–224. doi:10.1007/s10865-007-9147-y
- Iuga, A. O., and McGuire, M. J. (2014). Adherence and Health Care Costs. *Risk Manag. Healthc. Pol.* 7, 35–44. doi:10.2147/RMHP.S19801
- Kalichman, S. C., Benotsch, E., Suarez, T., Catz, S., Miller, J., and Rompa, D. (2000). Health Literacy and Health-Related Knowledge Among Persons Living with HIV/AIDS. *Am. J. Prev. Med.* 18, 325–331. doi:10.1016/S0749-3797(00)00121-5
- Kalichman, S. C., Cherry, C., Kalichman, M. O., Amaral, C., White, D., Grebler, T., et al. (2013). Randomized Clinical Trial of HIV Treatment Adherence Counseling Interventions for People Living with HIV and Limited Health Literacy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 63, 42–50. doi:10.1097/QAI.0b013e318286ce49
- Katz, M. G., Kripalani, S., and Weiss, B. D. (2006). Use of Pictorial Aids in Medication Instructions: A Review of the Literature. *Am. J. Heal. Pharm.* 63, 2391–2397. doi:10.2146/ajhp060162
- Kessels, R. P. C. (2003). Patients’ Memory for Medical Information. *Jrsm* 96, 219–222. doi:10.1258/jrsm.96.5.219
- Khair, N., Awaisu, A., Radoui, A., El Badawi, A., Jean, L., and Dowse, R. (2014). Development and Evaluation of Pictograms on Medication Labels for Patients with Limited Literacy Skills in a Culturally Diverse Multiethnic Population. *Res. Soc. Administrative Pharm.* 10, 720–730. doi:10.1016/j.sapharm.2013.11.003
- Killian, L., and Coletti, M. (2017). The Role of Universal Health Literacy Precautions in Minimizing “Medspeak” and Promoting Shared Decision Making. *AMA J. Ethics* 19, 296–303. doi:10.1001/journalofethics.2017.19.3.pfor1-1703
- Knapp, P., Raynor, D. K., Jebar, A. H., and Price, S. J. (2005). Interpretation of Medication Pictograms by Adults in the UK. *Ann. Pharmacother.* 39, 1227–1233. doi:10.1345/aph.1E483
- Kobau, R., and DiIorio, C. (2003). Epilepsy Self-Management: A Comparison of Self-Efficacy and Outcome Expectancy for Medication Adherence and Lifestyle Behaviors Among People with Epilepsy. *Epilepsy Behav.* 4, 217–225. doi:10.1016/S1525-5050(03)00057-X
- Kripalani, S., Robertson, R., Love-Ghaffari, M. H., Henderson, L. E., Praska, J., Strawder, A., et al. (2007). Development of an Illustrated Medication Schedule as a Low-Literacy Patient Education Tool. *Patient Education Couns.* 66, 368–377. doi:10.1016/j.pec.2007.01.020
- Kripalani, S., Schmotzer, B., and Jacobson, T. A. (2012). Improving Medication Adherence through Graphically Enhanced Interventions in Coronary Heart

- Disease (IMAGE-CHD): a Randomized Controlled Trial. *J. Gen. Intern. Med.* 27, 1609–1617. doi:10.1007/s11606-012-2136-z
- Lehane, E., and McCarthy, G. (2009). Medication Non-adherence-exploring the Conceptual Mire. *Int. J. Nurs. Pract.* 15, 25–31. doi:10.1111/j.1440-172X.2008.01722.x
- Ley, P. (1976). “Towards Better Doctor-patient Communication,” in *In Communication between Doctors And Patients*. Editor A. Bennett (Oxford University Press), 77–96.
- Institute of Medicine US Committee on Health Literacy (2004). “The Extent and Associations of Limited Health Literacy,” in *Health Literacy: A Prescription to End Confusion*. Editors L. Nielsen-Bohlman, A. M. Panzer, and D. A. Kindig (Washington: National Academies Press).
- Machtiger, E. L., Wang, F., Chen, L.-L., Rodriguez, M., Wu, S., and Schillinger, D. (2007). A Visual Medication Schedule to Improve Anticoagulation Control: A Randomized, Controlled Trial. *Jt. Comm. J. Qual. Patient Saf.* 33, 625–635. doi:10.1016/S1553-7250(07)33072-9
- Makoul, G., and Roloff, M. E. (1998). The Role of Efficacy and Outcome Expectations in the Decision to Withhold Relational Complaints. *Commun. Res.* 25, 5–29. doi:10.1177/009365098025001001
- Mansoor, L., and Dowse, R. (2007). Written Medicines Information for South African HIV/AIDS Patients: Does it Enhance Understanding of Co-trimoxazole Therapy?. *Health Education Res.* 22, 37–48. doi:10.1093/her/cyl039
- Mansoor, L. E., and Dowse, R. (2004). Design and Evaluation of a New Pharmaceutical Pictogram Sequence to Convey Medicine Usage. *Ergon. SA* 16, 29–41.
- Mansoor, L. E., and Dowse, R. (2003). Effect of Pictograms on Readability of Patient Information Materials. *Ann. Pharmacother.* 37, 1003–1009. doi:10.1345/aph.1c449
- Mansoor, L. E., and Dowse, R. (2006). Medicines Information and Adherence in HIV/AIDS Patients. *J. Clin. Pharm. Ther.* 31, 7–15. doi:10.1111/j.1365-2710.2006.00696.x
- Mateti, U. V., Nagappa, A. N., Attur, R. P., Bairy, M., Nagaraju, S. P., Mallayasamy, S., et al. (2015). Preparation, Validation and User-Testing of Pictogram-Based Patient Information Leaflets for Hemodialysis Patients. *Saudi Pharm. J.* 23, 621–625. doi:10.1016/j.jsps.2015.01.022
- Mayer, R. E. (2002). Multimedia Learning. *Psychol. Learn. Motiv.* 41, 85–139. doi:10.1016/S0079-7421(02)80005-6
- Merks, P., Świeczkowski, D., Balcerzak, M., Drelich, E., Białoszewska, K., Cwalina, N., et al. (2018). The Evaluation of Pharmaceutical Pictograms Among Elderly Patients in Community Pharmacy Settings – a Multicenter Pilot Study. *Ppa* Vol. 12, 257–266. doi:10.2147/PPA.S150113
- Michalopoulou, G., Falzarano, P., Arfken, C., and Rosenberg, D. (2010). Implementing Ask Me 3 to Improve African American Patient Satisfaction and Perceptions of Physician Cultural Competency. *J. Cult. Divers.* 17, 62–67.
- Miller, T. A. (2016). Health Literacy and Adherence to Medical Treatment in Chronic and Acute Illness: A Meta-Analysis. *Patient Education Couns.* 99, 1079–1086. doi:10.1016/j.pec.2016.01.020
- Mohan, A., Riley, B., Schmotzer, B., Boyington, D. R., and Kripalani, S. (2014). Improving Medication Understanding Among Latinos through Illustrated Medication Lists. *Am. J. Manag. Care* 20, e547–55.
- Monroe, A. K., Pena, J. S., Moore, R. D., Riekert, K. A., Eakin, M. N., Kripalani, S., et al. (2018). Randomized Controlled Trial of a Pictorial Aid Intervention for Medication Adherence Among HIV-Positive Patients with Comorbid Diabetes or Hypertension. *AIDS Care* 30, 199–206. doi:10.1080/09540121.2017.1360993
- Montagne, M. (2013). Pharmaceutical Pictograms: A Model for Development and Testing for Comprehension and Utility. *Res. Soc. Administrative Pharm.* 9, 609–620. doi:10.1016/j.sapharm.2013.04.003
- Negarandeh, R., Mahmoodi, H., Noktehdan, H., Heshmat, R., and Shakibazadeh, E. (2013). Teach Back and Pictorial Image Educational Strategies on Knowledge about Diabetes and Medication/dietary Adherence Among Low Health Literate Patients with Type 2 Diabetes. *Prim. Care Diabetes* 7, 111–118. doi:10.1016/j.pcd.2012.11.001
- Ng, A. W. Y., Chan, A. H. S., and Ho, V. W. S. (2017). Comprehension by Older People of Medication Information with or without Supplementary Pharmaceutical Pictograms. *Appl. Ergon.* 58, 167–175. doi:10.1016/j.apergo.2016.06.005
- Ngoh, L. N. (2009). Health Literacy: A Barrier to Pharmacist-Patient Communication and Medication Adherence. *J. Am. Pharm. Assoc.* 49, e132–e149. doi:10.1331/JAPhA.2009.07075
- Ngoh, L. N., and Shepherd, M. D. (1997). Design, Development, and Evaluation of Visual Aids for Communicating Prescription Drug Instructions to Nonliterate Patients in Rural Cameroon. *Patient Education Couns.* 30, 257–270. doi:10.1016/S0738-3991(96)00976-7
- Nguyen, T.-M. -U., Caze, A. L., and Cottrell, N. (2014). What Are Validated Self-Report Adherence Scales Really Measuring?: A Systematic Review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 77, 427–445. doi:10.1111/bcp.12194
- Nieuwlaet, R., Wilczynski, N., Navarro, T., Hobson, N., Jeffery, R., Keenanasseril, A., et al. (2014). Interventions for Enhancing Medication Adherence. *Cochrane Database Syst. Rev.* 11, CD000011. doi:10.1002/14651858.CD000011.pub4
- Omachi, T. A., Sarkar, U., Yelin, E. H., Blanc, P. D., and Katz, P. P. (2013). Lower Health Literacy Is Associated with Poorer Health Status and Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J. Gen. Intern. Med.* 28, 74–81. doi:10.1007/s11606-012-2177-3
- Park, D. C., Willis, S. L., Morrow, D., Diehl, M., and Gaines, C. L. (1994). Cognitive Function and Medication Usage in Older Adults. *J. Appl. Gerontol.* 13, 39–57. doi:10.1177/073346489401300104
- Park, M. (2011). Effects of Interactive Pictorial Education on Community Dwelling Older Adult’s Self Efficacy and Knowledge for Safe Medication. *J. Korean Acad. Nurs.* 41, 795. doi:10.4040/jkan.2011.41.6.795
- Peregrin, T. (2010). Picture This: Visual Cues Enhance Health Education Messages for People with Low Literacy Skills. *J. Am. Diet. Assoc.* 110, S28–S32. doi:10.1016/j.jada.2010.03.005
- Peterson, P. N., Shetterly, S. M., Clarke, C. L., Bekelman, D. B., Chan, P. S., Allen, L. A., et al. (2011). Health Literacy and Outcomes Among Patients with Heart Failure. *Jama* 305, 1695–1701. doi:10.1001/jama.2011.512
- Phimarn, W., Ritthiya, L., Rungsoongnoen, R., Pattaradulphituk, W., and Saramunee, K. (2019). Development and Evaluation of a Pictogram for Thai Patients with Low Literate Skills. *pharmaceutical-sciences* 81, 89–98. doi:10.4172/pharmaceutical-sciences.1000483
- Pignone, M. P., and DeWalt, D. A. (2006). Literacy and Health Outcomes. *J. Gen. Intern. Med.* 21, 896–897. doi:10.1111/j.1525-1497.2006.00545.x
- Pouliot, A., Vaillancourt, R., Stacey, D., and Suter, P. (2018). Defining and Identifying Concepts of Medication Literacy: An International Perspective. *Res. Soc. Administrative Pharm.* 14, 797–804. doi:10.1016/j.sapharm.2017.11.005
- Re, L. Del., Villarreal, G., and Pouliot, A. (2016). Pictograms: Can They Help Patients Recall Medication Safety Instructions?. *Visible Lang.* 50, 127–151.
- Richler, M., Vaillancourt, R., Celetti, S. J., Besançon, L., Arun, K., and Sebastien, F. (2012). The Use of Pictograms to Convey Health Information Regarding Side Effects And/or Indications of Medications. *J. Commun. Healthc.* 5, 220–226. doi:10.1179/1753807612y.0000000012
- Roccella, E. J. (1997). The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.* 157, 2413–2446. doi:10.1001/archinte.157.21.2413
- Sadoski, M., and Paivio, A. (2013). *Imagery and Text: A Dual Coding Theory of Reading and Writing*. 2nd ed. New York: Routledge. doi:10.4324/9780203801932
- Schillinger, D., Grumbach, K., Piette, J., Wang, F., Osmond, D., Daher, C., et al. (2002). Association of Health Literacy with Diabetes Outcomes. *Jama* 288, 475–482. doi:10.1001/jama.288.4.475
- Schubbe, D., Scalia, P., Yen, R. W., Saunders, C. H., Cohen, S., Elwyn, G., et al. (2020). Using Pictures to Convey Health Information: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects on Patient and Consumer Health Behaviors and Outcomes. *Patient Education Couns.* 103, 1935–1960. doi:10.1016/j.pec.2020.04.010
- Sletvold, H., Sagmo, L. A. B., and Torheim, E. A. (2020). Impact of Pictograms on Medication Adherence: A Systematic Literature Review. *Patient Education Couns.* 103, 1095–1103. doi:10.1016/j.pec.2019.12.018
- Smith, B., and Magnani, J. W. (2019). New Technologies, New Disparities: The Intersection of Electronic Health and Digital Health Literacy. *Int. J. Cardiol.* 292, 280–282. doi:10.1016/j.ijcard.2019.05.066
- Sokol, M. C., McGuigan, K. A., Verbrugge, R. R., and Epstein, R. S. (2005). Impact of Medication Adherence on Hospitalization Risk and Healthcare Cost. *Med. Care* 43, 521–530. doi:10.1097/01.mlr.0000163641.86870.af
- Sørensen, K., Pelikan, J. M., Röthlin, F., Ganahl, K., Slonska, Z., Doyle, G., et al. (2015). Health Literacy in Europe: Comparative Results of the European Health

- Literacy Survey (HLS-EU). *Eur. J. Public Health* 25, 1053–1058. doi:10.1093/eurpub/ckv043
- Sorfleet, C., Vaillancourt, R., Groves, S., and Dawson, J. (2009). Design, Development and Evaluation of Pictographic Instructions for Medications Used during Humanitarian Missions. *Can. Pharm. J.* 142, 82–88. doi:10.3821/1913-701X-142.2.82
- Sullivan, S. D., Kreling, D. H., and Hazlet, T. (1990). Noncompliance with Medication Regimens and Subsequent Hospitalizations: a Literature Analysis and Cost of Hospitalization Estimate. *J. Res. Pharm. Econ.* 2, 19–33.
- Tanner, S., Wells, M., Scarbecz, M., and McCann, B. W. (2014). Parents' Understanding of and Accuracy in Using Measuring Devices to Administer Liquid Oral Pain Medication. *J. Am. Dental Assoc.* 145, 141–149. doi:10.14219/jada.2013.20
- Tork, H. M. M. (2013). A Pictogram-Based Intervention to Reduce Parental Liquid Medication Errors: Health Literacy Approach. *Ajns* 2, 27–32. doi:10.11648/j.ajns.20130203.12
- UNESCO Institute for Statistics (2013). *Adult and Youth Literacy: National, Regional and Global Trends, 1985-2015*. Montreal. Available at: http://uis.unesco.org/sites/default/files/documents/adult-and-youth-literacy-national-regional-and-global-trends-1985-2015-en_0.pdf (Accessed July 6, 2020).
- Vaillancourt, R., Truong, Y., Karmali, S., Kraft, A., Manji, S., Villarreal, G., et al. (2017). Instructions for Masking the Taste of Medication for Children. *Can. Pharm. J.* 150, 52–59. doi:10.1177/1715163516669383
- Vermeire, E., Hearnshaw, H., Van Royen, P., and Denekens, J. (2001). Patient Adherence to Treatment: Three Decades of Research. A Comprehensive Review. *J. Clin. Pharm. Ther.* 26, 331–342. doi:10.1046/j.1365-2710.2001.00363.x
- Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D. A., Przemyslaw, K., Demonceau, J., Ruppar, T., et al. (2012). A New Taxonomy for Describing and Defining Adherence to Medications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 73, 691–705. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
- Wilby, K., Marra, C. A., da Silva, J. H., Grubisic, M., Harvard, S., and Lynd, L. D. (2011). Randomized Controlled Trial Evaluating Pictogram Augmentation of HIV Medication Information. *Ann. Pharmacother.* 45, 1378–1383. doi:10.1345/aph.1q091
- Wilhelmsen, N. C., and Eriksson, T. (2019). Medication Adherence Interventions and Outcomes: an Overview of Systematic Reviews. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 26, 187–192. doi:10.1136/ejhpharm-2018-001725
- Wolf, M. S., Feinglass, J., Thompson, J., and Baker, D. W. (2010). In Search of 'low Health Literacy': Threshold vs. Gradient Effect of Literacy on Health Status and Mortality. *Soc. Sci. Med.* 70, 1335–1341. doi:10.1016/j.socscimed.2009.12.013
- World Health Organization (2003). *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action*. Geneva. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf;jsessionid=A2C64BFC70BE0933BFA894486BBAE6AF?sequence=1> (Accessed July 6, 2020).]
- World Health Organization (2005). *Preventing Chronic Diseases: A Vital investment WHO Global Report*. Geneva. Available at: https://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en/ (Accessed July 6, 2020).
- Wrench, W., van Dyk, L., Srinivas, S., and Dowse, R. (2019). Outcome of Illustrated Information Leaflet on Correct Usage of Asthma-Metered Dose Inhaler. *Afr. J. Prim. Health Care Fam. Med.* 11. doi:10.4102/phcfm.v11i1.2079
- Yang, C.-M., and Hsu, T.-F. (2015). Applying Semiotic Theories to Graphic Design Education: An Empirical Study on Poster Design Teaching. *Ies* 8, 117–129. doi:10.5539/ies.v8n12p117
- Yin, H. S., Dreyer, B. P., Van Schaick, L., Foltin, G. L., Dinglas, C., and Mendelsohn, A. L. (2008). Randomized Controlled Trial of a Pictogram-Based Intervention to Reduce Liquid Medication Dosing Errors and Improve Adherence Among Caregivers of Young Children. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 162, 814–822. doi:10.1001/archpedi.162.9.814
- Yin, H. S., Gupta, R. S., Tomopoulos, S., Mendelsohn, A. L., Egan, M., Van Schaick, L., et al. (2016). A Low-Literacy Asthma Action Plan to Improve Provider Asthma Counseling: A Randomized Study. *Pediatrics* 137, e20150468. doi:10.1542/peds.2015-0468
- Yin, H. S., Mendelsohn, A. L., Fierman, A., Van Schaick, L., Bazan, I. S., and Dreyer, B. P. (2011). Use of a Pictographic Diagram to Decrease Parent Dosing Errors with Infant Acetaminophen: A Health Literacy Perspective. *Acad. Pediatr.* 11, 50–57. doi:10.1016/j.acap.2010.12.007
- Youmans, S. L., and Schillinger, D. (2003). Functional Health Literacy and Medication Use: The Pharmacist's Role. *Ann. Pharmacother.* 37, 1726–1729. doi:10.1345/aph.1D070
- Zerafa, N., Zarb Adami, M., and Galea, J. (2011). Impact of Drugs Counselling by an Undergraduate Pharmacist on Cardiac Surgical Patient's Compliance to Medicines. *Pharm. Pract. (Granada)* 9, 156–161. doi:10.4321/S1886-36552011000300007

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2021 Merks, Cameron, Bilmin, Świeczkowski, Chmielewska-Ignatowicz, Haręźlak, Białoszewska, Sola, Jaguszewski and Vaillancourt. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

PRILOG 2

Drug therapy problems identified among older adults placed in a nursing home: the Croatian experience

Journal of International Medical Research
48(6) 1–15


© The Author(s) 2020

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/0300060520928791

journals.sagepub.com/home/imr

Katarina Fehir Šola¹, Iva Mucalo² ,
Andrea Brajković², Ivona Jukić³,
Donatella Verbanac² and
Sanda Vladimir Knežević²

Abstract

Objective: The aim of this study was to determine the frequency and type of drug therapy problems (DTPs) in older institutionalized adults.

Method: We conducted a cross-sectional observational study from February to June 2016 at a 150-bed public nursing home in Croatia, where comprehensive medication management (CMM) services were provided. A rational decision-making process, referred to as the Pharmacotherapy Workup method, was used to classify DTPs.

Results: Data were prospectively collected from 73 residents, among which 71% were age 75 years or older. The median number of prescribed medications per patient was 7 (2–16) and polypharmacy (> 4) was recorded for 54 (74.0%) patients. A total 313 DTPs were identified, with an average of 4.3 ± 2 DTPs per patient. The most frequent DTP was needing additional drug therapy ($n = 118$; 37.7%), followed by adverse drug reaction ($n = 55$; 17.6%). Lactulose (14.4%), tramadol (6.7%), and potassium (6.4%) were the medications most frequently related to DTPs.

Conclusion: The high prevalence of DTPs identified among older institutionalized adults strongly suggests the need to incorporate new pharmacist-led CMM services within existing institutional care facilities, to improve the care provided to nursing home residents.

¹Community Pharmacy Bjelovar, Bjelovar, Croatia

²University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry, Zagreb, Croatia

³Community Pharmacy Mandis Pharm, Zagreb, Croatia

Corresponding author:

Iva Mucalo, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry, A. Kovacica 1, Zagreb 10000 Croatia.
Email: imucalo@pharma.hr



Keywords

Nursing home, comprehensive medication management services, drug therapy problems, pharmaceutical care, older adults, polymedication

Date received: 4 December 2019; accepted: 30 April 2020

Introduction

The absolute and proportionate increases in older populations has become an outstanding demographic trend and a serious public health issue globally, with manifold social consequences that require early planning of optimal care for older adults. According to data from World Population Prospects: the 2019 Revision, 1 in 6 people will be over age 65 years (16%) by 2050, up from 1 in 11 (9%) in 2019.¹ Currently, Europe has the highest prevalence of older adults (25%), with similar trends prevailing in Croatia. The Croatian share of the older adult population now exceeds approximately 18%, with projections of 22.6% by 2031, thus representing a rapidly aging nation.²

Older people frequently do not receive appropriate treatment, and older residents of nursing homes are particularly at risk for poor quality of medical care.³ Age-related changes in pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and multiple comorbidities accompanied by polypharmacy render older people more susceptible to experiencing drug therapy problems (DTPs),⁴⁻⁶ making the optimization of drug use an extremely challenging and complex process.⁷ DTPs occur on a daily basis and add substantial costs to the health care system,⁸ exceeding the amount spent on the medications themselves.⁹⁻¹¹ Hence, this population would benefit most from the detection and prevention of DTPs.

Most nursing homes still function under the traditional quality assurance model, merely monitoring specific aspects of care

retrospectively and addressing problems on an individual basis rather than on a systems level. Therefore, within existing institutional care facilities (i.e., nursing homes), a well-established approach using comprehensive medication management (CMM) services¹² should be incorporated to improve the care of this extremely vulnerable population. Since being adopted by the United States federal government in 2003,¹³ CMM has expanded and is accepted and provided around the world at different levels in all patient care practices.⁸ Various studies have shown that a medication management specialist (i.e., pharmacist) can play an important role in clinical practice by working toward the prevention, identification, and resolution of DTPs.¹⁴⁻²¹

To the best of our knowledge, only a few studies to date have assessed the DTP profile of older adults placed in nursing homes^{22,23} using pharmaceutical care practice as a theoretical framework, as proposed by Cipolle et al.¹² Additionally, data are lacking on both prescribing patterns and DTP profiles among older people living in Croatian nursing homes. In the face of these issues, identification of DTPs is an important strategy for planning and establishing improvements in health services, as this represents the first step in CMM among older adults. Therefore, we aimed to determine the frequency and type of DTPs among institutionalized older adults, to inform the evidence base with regard to prescribing patterns and subsequently improve the care of older people.

Participants and methods

Study design and setting

The study protocol was approved by the Home's Ethics Committee and the Ethics Committee of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry. This research followed the guidelines of the Declaration of Helsinki and Tokyo.

We conducted a cross-sectional observational study from February to June 2016 in Sv. Kamilo de Lellis nursing home in Vrbovec, Zagreb County, Croatia. Caritas House for older adults Sv. Kamilo de Lellis operates within Bjelovarsko - Krizevacka District and accommodates older people in need of assistance owing to changes in their health condition, as well as mobile and immobile individuals with Alzheimer's disease and other forms of dementia living in separate residential units with 24-hour professional care. A team comprising one general practitioner (GP), 20 professional nurses, five social workers, and a psychiatrist ensures the well-being of 148 residents accommodated in 79 rooms.

Study participants

This study was conducted among 73 older nursing home residents, and patients were eligible for inclusion if the following criteria were met: a) age 65 years or more, b) taking two or more drugs as a part of their therapy, c) at least one chronic condition recorded in the nursing home service's patient record, and d) signed a written informed consent for study participation.

Exclusion criteria were assessed in an interview and included terminal illness, and severe dementia making informed consent impossible (as evaluated by the community pharmacist–researcher in charge of their medication management).

Data collection

Two clinical faculty members, one community pharmacist–researcher and two pharmacy students comprised the team that identified patients fulfilling the inclusion criteria. Residents' data were retrieved in a careful review of resident's admission documents, medical records, and through interviewing the residents and nursing home's medical staff. Supplementary information was obtained from the GP when necessary. To determine to what extent each patient's drug-related needs were being met, standard demographic characteristics, current and previous medical diagnoses, current medication records for all medical conditions (prescription and over-the-counter medications), and medication history including history of drug allergies and adverse drug reactions (ADRs), history of relevant medication use and social drug use (caffeine, nicotine, alcohol) were collected for each resident by the community pharmacist–researcher. Additionally, hematological and biochemical analyses of blood/serum, renal function, and blood pressure were compiled for each resident, when available.

Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification codes were used to analyze the prescribed therapy. The principal diagnosis and comorbidities were coded according to the International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10), 2016.

Drug therapy problems (DTPs)

Identification of DTPs was based on information about the patients' medications, obtained by a community pharmacist–researcher at the initial consultation (before the initiation of CMM services). A community pharmacist–researcher and two pharmacy students collected the data

simultaneously; thus, no inter-rater agreement was needed. All disagreements or uncertainties were presented to an expert panel consisting of a clinical pharmacist and an academic pharmacist, who addressed disagreements and reached a consensus regarding the identification of DTPs. A DTP was defined as any undesirable event experienced by a patient that involves, or is suspected to involve, drug therapy and that interferes with achieving the desired goals of therapy and requires professional judgment to resolve.^{24,25}

The Pharmacotherapy Workup method proposed by Cipolle et al.¹² was used for the classification of DTPs. This process represents cognitive work taking place in the mind of the practitioner and is used to identify, resolve, and prevent DTPs, establish therapeutic goals, select interventions, and evaluate outcomes.

Identifying a DTP requires the practitioner to establish an association between the patient's medical condition and the patient's pharmacotherapy, with the purpose of determining whether the patient's drug-related needs are being met. Patient's drug-related needs were always assessed in the same systematic order: first, the appropriateness of therapy, followed by the safety and effectiveness of the drug regimen, and last, adherence.

To ensure adequate data collection, we used a standardized data collection form modified from the Pharmacotherapy Workup notes,¹² which consisted of demographics, current and past clinical conditions and medications, dosage regimen and duration of treatment, vital signs (e.g., blood pressure, heart rate), and renal function, when available, as well as a DTP list.

Statistical analyses

Descriptive analysis of study population characteristics included frequency

distributions of the qualitative variables, and measures of central tendency and dispersion for the quantitative variables. Pearson's chi-squared test was used to assess univariate association between the independent variables and the number of identified DTPs. Statistical evaluation of the data was performed using IBM SPSS statistical software version 24 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Comparisons were conducted with the significance level set at $p < 0.05$.

Results

Data were prospectively collected from 73 older nursing home residents, among which 55 (24.7%) were women (Table 1). The median age (overall range) was 80 (57–96) years, with 71% of residents in the age group 75 years or older. The median number of medical conditions per patient was 5 (1–9); 56.2% of patients had 5 or more conditions, and 9.6% had 8 or more conditions. Diseases of the circulatory system were the most prevalent pathology (31.9%), with hypertension the most common presenting condition (15.3%), followed by mental and behavioral disorders (24.0%), diseases of the musculoskeletal system and connective tissue (16.3%), diseases of the digestive system (11.8%), and endocrine, nutritional and metabolic diseases (10.2%). Detailed information of the study population is provided in Table 1 and includes sociodemographic and clinical data. Table 2 lists the 10 most frequent medical conditions requiring drug therapy. The 10 most frequently encountered medical indications for drug therapy represented two-thirds (67.7%) of all indications for drug therapy. Essential hypertension, gastritis and duodenitis, and polyosteoarthritis accounted for the largest proportions of patients who had uncontrolled disease: 65.8%, 39.7% and 37.0%, respectively.

Table 1. Characteristics of the study sample.

Characteristic	Study sample (N = 73)
Age median (range)	80 (65–96)
Sex, n (%)	
Male	18 (24.7)
Female	55 (75.3)
Falls, n (%)	
Yes	15 (20.6)
Constipation	
Yes	67 (91.8)
Prescribed medications at the initial visit, n	505
Prescribed medication per patient at the initial visit, median (range)	7 (2–16)
Use of nervous system medications, n (%) (ATC class N)	154 (30.5)
Use of cardiovascular system medications, n (%) (ATC class C)	149 (29.5)
Use of alimentary tract and metabolism system medications, n (%) (ATC class A)	114 (22.6)
Diagnosis at the initial visit, n	313
Diagnoses per patient, median (range)	5 (1–9)
Most frequent diagnosis-related groups, n (%)	
Diseases of the circulatory system (ICD-10 I00-I99), n (%)	100 (31.9)
Mental and behavioral disorders (ICD-10 F00-F99), n (%)	75 (24.0)
Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue (ICD-10 M00-M99), n (%)	51 (16.3)

ATC, Anatomical Therapeutic Chemical; ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision.

The median number (overall range) of prescribed medications was 7 (2–16); 31.5% of residents received 8 to 16 drugs, and polypharmacy (more than four prescribed medications) was recorded for 54 (74.0%) residents. Table 2 describes the pharmacological agents most commonly used by participants to manage their medical conditions.

A total of 313 DTPs were identified during our initial visits, with an average of 4.3 DTPs per patient. Almost all patients (98.6%) had at least one DTP and 43.8% had five or more DTPs, of which 4.1% had nine or more DTPs. The most frequent DTP identified in these patients was the need for additional drug therapy (n = 118; 37.7%) to prevent or treat a medical condition, with an untreated condition being the most common cause (Table 3). Most of

these DTPs involved patients who required lactulose for constipation, aspirin for secondary prevention post myocardial infarction (MI), oral vitamin D supplementation, and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and beta-blockers for treating heart failure. The second and the third most common DTP categories were adverse drug reaction (ADR; n = 55; 17.6%) and dosage too low (n = 43; 13.7%), respectively (Table 3). The most common causes of DTPs leading to an ADR and subtherapeutic dosage were undesirable effects (n = 36; 11.5%) and an ineffective dose (n = 21; 6.7%), respectively. A complete list of DTPs along with their causes together with the most common examples are presented in Table 3. The list of the most frequent examples of DTPs in the table is not

Table 2. Most frequent medical conditions requiring drug therapy and most frequently used medications.

	Most frequent medical indications requiring drug therapy ^a	% of total indications
1	Essential (primary) hypertension	15.3
2	Gastritis and duodenitis	9.3
3	Polyosteoarthritis	8.6
4	Personality and behavioral disorders owing to known physiological condition	7.7
5	Cardiomyopathy	7.3
6	Other anxiety disorders	3.8
7	Other mental disorders owing to known physiological conditions	3.8
8	Type 2 diabetes mellitus	3.8
9	Disorders of lipoprotein metabolism and other lipidemias	3.5
10	Schizophrenia	1.9
	Most frequently used medications	% of patients using the medication
1	Tramadol	38,4
2	Furosemide	34,2
3	Potassium	31,5
4	Pantoprazole	27,4
5	Hydrochlorothiazide	27,4
6	Diazepam	27,4
7	Ramipril	24,7
8	Bisoprolol	24,7
9	Amlodipine	19,2
10	Ibuprofen	19,2
11	Zolpidem	19,2
12	Olanzapine	15,1

^aInternational Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision.

exhaustive but it contains the most representative examples.

The predominant DTPs associated with medications are presented in Table 4. Lactulose was the most frequently involved medicine for the DTP needing additional drug therapy ($n=45$; 14.4%) owing to untreated constipation; this was followed by tramadol as the most commonly involved medicine for ADRs ($n=17$; 5.4%) causing constipation. Potassium was the next often involved medicine for a dosage that was too low ($n=16$; 5.1%) owing to incorrect administration. Fewer than 1% of DTPs (0.6%) were owing to nonadherence, with the main cause being that the patient could not afford the

medication (aspirin for secondary prevention of an MI) or the copayments required to obtain the prescription (trimetazidine as an add-on therapy in treating stable angina pectoris). A significant correlation was found between the proportion of identified DTPs with the number of comorbidities ($p < 0.001$) and the number of medications ($p < 0.001$). DTPs and their associated medical conditions occurring with the highest frequency are listed in Table 5.

Discussion

This study represents one of the first published research investigations to assess the DTP profiles of older nursing home

Table 3. List of drug therapy problems, with the most common examples.

Drug therapy problem category and cause	Number of drug therapy problems; n (%)	Examples of the most common drug therapy problems	Number of drug therapy problems in category, n (%)
I. INDICATION	157 (50.2)		
I. Unnecessary drug therapy	39 (12.5)		
I.1. No medical indication	26 (8.3)	Patients are taking PPIs for stomach problems caused by other long-term medications	8 (2.6)
		Patients are taking furosemide for arterial hypertension without edema; HF without edema, normal body pressure without edema	4 (1.3)
		Patients are taking potassium with unnecessary furosemide therapy	4 (1.3)
		Patients are using metoclopramide for drug-induced nausea	3 (1.0)
		Patients are taking two benzodiazepines	5 (1.6)
		Patients are taking two NSAIDs for pain treatment	2 (0.6)
I.2. Duplicate therapy	12 (3.8)		
I.3. Need for additional drug therapy	118 (37.7)		
2.1. Untreated condition	74 (24.6)	Patients require lactulose to treat constipation	45 (14.4)
		Patients require statin therapy to treat hyperlipidemia	4 (1.3)
		Patients with untreated HF require ACE inhibitors	3 (1.0)
		Patients with untreated HF require beta-blockers	3 (1.0)
		Patients with HF additionally require ACE inhibitors	3 (1.0)
		Patients with HF additionally require beta-blockers	3 (1.0)
		Patients require beta-blockers post MI	2 (0.6)
		Patients require omega-3 fatty acids for secondary prevention post MI	2 (0.6)
		Patients require aspirin for secondary prevention post MI	12 (3.8)
2.2. Synergistic therapy	11 (3.5)	Patients require statin therapy for secondary prevention post MI	4 (1.3)
		Patients require vitamin D owing to risk factors (osteopenia, history of fracture, smoking, long-term PPI therapy, methylphenobarbital in therapy)	7 (2.2)
2.3. Preventive therapy	33 (10.5)	Patients require an anticoagulant for stroke prevention in AF	4 (1.3)
II. EFFECTIVENESS	68 (21.7)		
3. Ineffective drug	25 (8.0)		

(continued)

Table 3. Continued

Drug therapy problem category and cause	Number of drug therapy problems; n (%)	Examples of the most common drug therapy problems	Number of drug therapy problems in category, n (%)
3.1. Contraindication present	3 (1.0)	Patient is taking NSAIDs while on hemodialysis	1 (0.3)
3.2. Drug not indicated for condition	3 (1.0)	Patients take aspirin for stroke prevention in AF	2 (0.6)
3.3. More effective drug available	19 (6.1)	Patients take H2 blockers for prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers instead of a PPI	5 (1.6)
		Patients take beta-blockers for secondary prevention of CVI instead of ACE inhibitors or calcium channel blockers	2 (0.6)
		Patients taking sulfonyleurea in T2DM with concomitant AF or HF, instead of metformin	2 (0.6)
		Patient taking amitriptyline to treat bipolar depression instead of SSRI (fluoxetine)	1 (0.3)
4. Dosage too low	43 (13.7)		
4.1. Ineffective dose	21 (6.7)	Patients taking an ACE inhibitor for atrial hypertension are unresponsive to prescribed dose	9 (2.9)
		Patients are on a starting dose of beta-blockers in HF (up-titration needed)	2 (0.6)
		Patients with a high cardiovascular risk taking a low dose of atorvastatin (20 mg)	2 (0.6)
4.2. Frequency inappropriate	6 (1.9)	Patients have too long an interval between two daily ISMN doses (8 am and 8 pm)	3 (1.0)
		Patients without renal impairment taking trimetazidine once instead of twice daily	1 (0.3)
4.3. Incorrect administration	16 (5.1)	Patients are not administering potassium salts appropriately (dissolved in a glass of water and drunk slowly over 10–15 minutes)	16 (5.1)
III. SAFETY			
5. Adverse drug reaction	86 (27.5)		
5.1. Undesirable effect	55 (17.6)	Patients are having constipation caused by tramadol	17 (5.4)
	36 (11.5)	Patients experience falls owing to benzodiazepines or zolpidem	9 (2.9)
		Patients develop PPI-associated pneumonia	2 (0.6)

(continued)

Table 3. Continued

Drug therapy problem category and cause	Number of drug therapy problems; n (%)	Examples of the most common drug therapy problems	Number of drug therapy problems in category, n (%)
5.2. Unsafe drug for the patient	8 (2.6)	Patients with gout are using hydrochlorothiazide	3 (1.0)
5.3. Drug interaction	9 (2.9)	Patients with hyperlipidemia and diabetes using olanzapine	1 (0.3)
		Patients experience falls owing to interaction between promazine and benzodiazepine or antipsychotics	3 (1.0)
5.4. Incorrect administration	2 (0.6)	Patients experience multiple falls owing to interaction between olanzapine, diazepam, and fluphenazine	1 (0.3)
		Patients with insomnia taking escitalopram in the evening instead in the morning	1 (0.3)
6. Dosage too high	31 (10.0)	Patients taking mirtazapine in the afternoon instead in the evening	1 (0.3)
6.1. Dose too high	12 (3.8)	Patients using pantoprazole 40 mg for the prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers	4 (1.3)
6.2. Frequency too short	5 (1.6)	Older patients taking zolpidem in a 10-mg dose (increased risk of adverse drug reaction)	3 (1.0)
		Patient is taking sertraline twice daily (increased side effects: nausea and hypertension)	1 (0.3)
6.3. Duration too long	14 (4.5)	Patient with creatinine clearance 30–60 mL/minute taking trimetazidine 35 mg twice daily	1 (0.3)
		Long-term use of benzodiazepines and zolpidem in older patients	11 (3.5)
IV. ADHERENCE	2 (0.6)		
7. Nonadherence or noncompliance	3 (0.6)		
7.1 Cannot afford drug	2 (0.6)	Patient cannot afford the medication acetylsalicylic acid 100 mg	1 (0.3)
		Patient cannot afford the medication trimetazidine 35 mg	1 (0.3)

ACE, angiotensin-converting enzyme; AF, atrial fibrillation; CVI, cerebrovascular insult; HF, heart failure; ISMN, isosorbide mononitrate; MI, myocardial infarction; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PPIs, proton pump inhibitors; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; TZDM, type 2 diabetes mellitus.

Table 4. Most common drug therapy problems associated with medications.

Medication	Frequency of drug therapy problems, n	%	Most common drug therapy problem category, n	%
Lactulose	45	14.4	Needs additional drug therapy, 45	14.4
Tramadol	21	6.7	Adverse drug reaction, 17	5.4
Potassium	20	6.4	Dosage too low, 16	5.1
ACE inhibitors	16	5.1	Dosage too low, 9	2.9
Acetylsalicylic acid	15	4.8	Needs additional therapy, 12	3.8
Diazepam	13	4.2	Adverse drug reaction 6	1.9
Statins	13	4.2	Needs additional therapy, 8	2.6
Pantoprazole	10	3.2	Dosage too high, 4	1.3
Zolpidem	8	2.6	Dosage too high, 3	1.0

ACE, angiotensin-converting enzyme.

Table 5. Most common drug therapy problems associated with medical conditions.

Medical condition (N = 313)	Frequency of drug therapy problems, n	%	Most common drug therapy problem category, n	%
Constipation	45	14.4	Needs additional drug therapy, 45	14.4
Mental and behavioral disorders	58	18.5	Adverse drug reaction, 27	8.6
Gastritis and duodenitis/ stomach disorders	30	10.0	Unnecessary drug therapy, 13	4.2
Secondary prevention after MI or CVI	28	8.9	Needs additional drug therapy, 22	7.0
Arthritis pain	26	8.3	Adverse drug reaction, 17	5.4
Heart failure	23	7.3	Needs additional drug therapy, 13	4.2
Hypertension	22	7.0	Dosage too low, 10	3.2
Hypokalemia	20	6.4	Dosage too low, 16	5.1
Disorders of bone density and structure	10	3.2	Needs additional therapy, 10	3.2
Atrial fibrillation	7	2.2	Needs additional therapy, 4	1.3
Hyperlipidemia	5	1.6	Needs additional therapy, 4	1.3

MI, myocardial infarction; CVI, cerebrovascular insult.

residents²³ using pharmaceutical care practice as a theoretical framework, as proposed by Cipolle et al.¹² To the best of our knowledge, this is the first study in both Croatia and Southeastern Europe to evaluate the incidence and types of DTP among older adults placed in a nursing home using the aforementioned classification, thereby contributing to the evidence base regarding

medication use in this extremely vulnerable group. Systematic identification of DTPs is the first step in providing CMM services, which together with resolution and prevention of DTPs, represents the central value of all medication management services. In cases involving patients with numerous, complex, and difficult therapeutic regimens, such as older residents of nursing homes,

it is of utmost important to have a clearly defined patient care process. The three steps in the patient care process entail assessment, care plan development, and follow-up evaluation. The purpose of assessment is to identify DTPs. Hence, CMM cannot be provided without clear DTP identification.

The multiple medical conditions and poly-medication observed in our study sample constitute important risk factors for DTP occurrence. In our research population, participants rarely experienced a single medical condition, and more than half had five or more medical conditions. Given an average five or more medications a day taken by older people, as found in a recent review of inappropriate medication use among older patients,²⁶ the average number of medications used per older person in our study was fairly high (seven medications) and similar to that detected by other authors.^{23,27-33} As indicated in other published research,³⁴⁻³⁶ these characteristics are common within the population of institutionalized older adults.

Our findings revealed a relatively high level of DTPs. More than four DTPs per patient were identified at the initial assessment of nursing home residents. This finding is similar to the rates of drug-related issues reported in previous studies.^{12,37} Moreover, it is likely that the number of DTPs would have been even higher had we considered an average number of follow-up visits, as analyzed in previous research.^{12,36,37} DTPs can occur at any time during a patient's course of treatment and can be identified during any follow-up evaluation. It must be stated that the complete absence of pharmacists employed in or cooperating with nursing home institutions must have contributed to such a high level of unfounded drug use.

In congruence with previous research that used the same methodology,^{12,20,38} the most commonly encountered DTP

categories in our study were the need for additional drug therapies to manage patients' medical conditions, as well as patients receiving inadequate dosages of medication to provide therapeutic benefit. These results suggest that the main DTP in our population of older adults was the underutilization of effective medications, as previously reported by Oliveira et al.³⁶ and other authors.²⁰ This finding is contrary to the presumption that a key role of pharmacists is to reduce the number of medications and medication costs for patients. When a pharmaceutical care practitioner collaborates closely with a physician and a patient, an increase in medication use usually occurs. Additionally, to ensure that each patient is receiving an efficacious drug product, a sufficient dosage must be provided, as subtherapeutic dosages might expose patients to the risk of ADRs without achieving positive clinical outcomes. Nevertheless, that patients are receiving inadequate dosages of medications to provide a therapeutic benefit is frequently encountered in practice, mainly owing to clinicians' fear of producing an ADR as a consequence of high dosages or simply owing to clinical inertia in cases where up-titration is needed.

ADRs occurred more frequently in our study than previously reported,^{12,20,36} which could be partly explained by the type of study participants, namely, older institutionalized adults simultaneously using multiple medicines with drug interactions. In addition, use of an unsafe drug product for a certain patient (e.g., thiazides in a patient with gout) or drugs causing an undesirable effect (e.g., tramadol causing constipation, benzodiazepines leading to falls) further contributed to a high rate of ADRs in this sensitive age group. Noncompliance was the least frequently encountered DTP, most probably because study participants were institutionalized and provided with their therapy by nurses

who administer medications to patients. Hence, patient adherence was very high, probably owing to nursing services responsible for packing and administering medication, as previously reported.³⁹

In line with other reported experiences among institutionalized older people,^{35,38} those medical conditions associated most frequently with a DTP involved diseases of the circulatory system, constipation, and mental and behavioral disorders, accentuating the conditions seen by pharmacists on a regular basis.

Although pharmacists' effectiveness at reducing the number of DTPs in nursing home settings has long been noted,⁴⁰⁻⁴³ it seems that there is room for improvement; particularly, the pharmacist's current role, if any, is largely to supply medicines to care homes.⁴⁴ Currently, in the vast majority of countries worldwide, the role of pharmacists in nursing homes is lacking or is insufficient and incomplete, at best. This must change in a such way that pharmacists have an embedded role in care homes, as a part of a multidisciplinary team, with overall responsibility and accountability for medicines and their use.⁴⁵ Previous research has shown that the best way to address this issue is through the introduction of CMM services within those primary care clinic structures that are most in need of pharmacist services.⁴⁶⁻⁴⁹ A nursing home is an ideal setting for initiating such a service considering the high proportion of DTPs in older polymedicated patients and the relative accessibility of establishing this service in such a setting. Compared with other settings, all residents of nursing homes are situated in a single location and are receiving care from one or several GPs, thus simplifying the collaboration that needs to be established between health care professionals.

Several limitations in this study must be acknowledged. The study sample was relatively small, thereby adversely influencing

the generalizability of the results. However, the studied nursing home is the only one of its kind in Croatia to have addressed a research topic about which so little is reported. In addition, certain laboratory tests such as potassium and creatinine levels, as well as vital signs (e.g., blood pressure, heart rate) were unavailable in patients' medical charts, which might have influenced the DTP analysis. In addition, data on how long patients were using a certain medicine (e.g., tramadol, benzodiazepines, ACE-inhibitors) was lacking, rendering DTP identification insufficient. Pharmacist access to medical records is necessary for optimal service; therefore, a lack of access to patient data made DTP identification incomplete, and it is very likely that the prevalence of DTP might be underestimated. Finally, this study yielded data on DTP profiles without providing data on interventions to resolve DTPs or on clinical outcomes of the included residents. Hence, it is pivotal to design and carry out studies providing complete CMM services, as systematic identification of DTPs along with resolution and prevention of DTPs represent the central value of all medication management services.

Conclusion

The high prevalence of DTPs identified among older institutionalized adults strongly suggests the need to incorporate medication management services within existing institutional care facilities, to improve the care provided to nursing home residents. The nature of DTPs associated with the most frequently encountered medical conditions points to areas in which further pharmacist training is required, to develop knowledge and skills needed for the delivery of services essential to the welfare of care home residents.

Acknowledgements

The authors would like to thank Jelena Kurija for her help in collecting the data in this research study.

Declaration of conflicting interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

ORCID iD

Iva Mucalo  <https://orcid.org/0000-0002-5566-9356>

References

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Prospects 2019: Highlights. Paper No. ST/ESA/SER.A/423, 2019. New York: United Nations.
2. Nejašmić I and Toskić A. Ageing of the Population in Croatia—the Current Situation and Perspectives. *Hrvatski Geografski Glasnik* 2013; 75: 89–110.
3. Fahey T, Montgomery AA, Barnes J, et al. Quality of care for elderly residents in nursing homes and elderly people living at home: controlled observational study. *BMJ* 2003; 326: 580. DOI: 10.1136/bmj.326.7389.580.
4. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38: 843–853.
5. Turnheim K. Drug therapy in the elderly. *Exp Gerontol* 2004; 39: 1731–1738.
6. Bowie MW and Slattum PW. Pharmacodynamics in Older Adults: a Review. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5: 263–303.
7. Cusack B and Branahl J. Drug therapy in older persons. In: Boxel CJ, Santoso B and Ralph EI (eds) *Drug Benefits and Risks - International Textbook of Clinical Pharmacology*. 2nd ed. Amsterdam: IOS Press, 2008, pp.203–224.
8. McInnis T, Strand L and Webb E. The patient-centered medical home: integrating comprehensive medication management to optimize patient outcomes. *Resour Guid* 2012; A-26.
9. Johnson JA and Bootman JL. Drug-Related Morbidity and Mortality: a Cost-of-Illness Model. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1949–1956.
10. Johnson JA and Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality and the economic impact of pharmaceutical care. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54: 554–558.
11. Ernst FR and Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001; 41: 192–199.
12. Cipolle RJ, Strand LM and Morley PC. *Pharmaceutical care practice: the patient-centred approach to medication management*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2012.
13. Public Law, 117 STAT. 2066, PUBLIC LAW 108–173—DEC. 8, 2003, The Medicare Prescription Drug, Improvement, and Modernization Act of 2003 (2003, accessed 5 September 2018).
14. Garrett DG and Martin LA. The Asheville Project: participants' perceptions of factors contributing to the success of a patient self-management diabetes program. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2003; 43: 185–190.
15. Barnett MJ, Frank J, Wehring H, et al. Analysis of pharmacist-provided medication therapy management (MTM) services in community pharmacies over 7 years. *J Manag Care Pharm* 2009; 15: 18–31.
16. Obreli-Neto PR, Marusic S, Guidoni CM, et al. Economic evaluation of a pharmaceutical care program for elderly diabetic and hypertensive patients in primary health care: a 36-month randomized controlled clinical trial. *J Manag Care Spec Pharm* 2015; 21: 66–75.
17. Welch EK, Delate T, Chester EA, et al. Assessment of the impact of medication therapy management delivered to home-based Medicare beneficiaries. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 603–610.
18. Planas LG, Crosby KM, Mitchell KD, et al. Evaluation of a hypertension medication therapy management program in patients

- with diabetes. *J Am Pharm Assoc* 2009; 49: 164–170.
19. Mourão AO, Ferreira WR, Martins MA, et al. Pharmaceutical care program for type 2 diabetes patients in Brazil: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pharm* 2013; 35: 79–86.
 20. Strand LM, Cipolle RJ, Morley PC, et al. The impact of pharmaceutical care practice on the practitioner and the patient in the ambulatory practice setting: twenty-five years of experience. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 3987–4001.
 21. Schultz H, Westberg SM, De Oliveira DR, et al. Patient-perceived value of Medication Therapy Management (MTM) services: a series of focus groups. *Innov Pharm* 2012; 3: 1–8.
 22. Nascimento MMG, Pereira ML, Souza ACS, et al. Potential drug therapy problems on an elderly nursing home population. *Lat Am J Pharm* 2011; 30: 1985–1990.
 23. De Oliveira MV, De Araujo SMM, Nascimento MMG, et al. Potentially inappropriate medication use among Brazilian elderly in a medication management program. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 2016; 37: 1–8.
 24. Cipolle RJ, Strand LM and Morley PC. *Pharmaceutical care practice*. New York: McGraw-Hill, 1998.
 25. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, et al. Drug-related problems: their structure and function. *DICP* 1990; 24: 1093–1097.
 26. Pérez-Jover V, Mira JJ, Carratala-Munuera C, et al. Inappropriate use of medication by elderly, polymedicated, or multipathological patients with chronic diseases. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15: 310. DOI: 10.3390/ijerph15020310.
 27. Onder G, Liperoti R, Fialova D, et al. Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the SHELTER study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67: 698–704.
 28. Baldoni AO, Ayres LR, Martinez EZ, et al. Factors associated with potentially inappropriate medications use by the elderly according to Beers criteria 2003 and 2012. *Int J Clin Pharm* 2014; 36: 316–324.
 29. Mucalo I, Hadžiabdić MO, Brajković A, et al. Potentially inappropriate medicines in elderly hospitalised patients according to the EU(7)-PIM list, STOPP version 2 criteria and comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73: 991–999.
 30. Nyborg G, Brekke M, Straand J, et al. Potentially inappropriate medication use in nursing homes: an observational study using the NORSEP-NH criteria. *BMC Geriatr* 2017; 17: 220. DOI: 10.1186/s12877-017-0608-z.
 31. Disalvo D, Lockett T, Luscombe G, et al. Potentially Inappropriate Prescribing in Australian Nursing Home Residents with Advanced Dementia: a Substudy of the IDEAL Study. *J Palliat Med* 2018; 21: 1472–1479.
 32. Gulla C, Flo E, Kjome RL, et al. Deprescribing antihypertensive treatment in nursing home patients and the effect on blood pressure. *J Geriatr Cardiol* 2018; 15: 275–283.
 33. Kańtoch A, Gryglewska B, Wójkowska-Mach J, et al. Treatment of Cardiovascular Diseases Among Elderly Residents of Long-term Care Facilities. *J Am Med Dir Assoc* 2018; 19: 428–432.
 34. Sergi G, De Rui M, Sarti S, et al. Polypharmacy in the elderly: can comprehensive geriatric assessment reduce inappropriate medication use? *Drugs Aging* 2011; 28: 509–518.
 35. Silva C, Ramalho C, Luz I, et al. Drug-related problems in institutionalized, polymedicated elderly patients: opportunities for pharmacist intervention. *Int J Clin Pharm* 2015; 37: 327–334.
 36. De Oliveira DR, Brummel AR and Miller DB. Medication therapy management: 10 years of experience in a large integrated health care system. *J Manag Care Pharm* 2010; 16: 185–195.
 37. Kassam R, Farris KB, Burback L, et al. Pharmaceutical care research and education project: pharmacists' interventions. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001; 41: 401–410.
 38. Rao D, Gilbert A, Strand LM, et al. Drug therapy problems found in ambulatory patient populations in Minnesota and

- South Australia. *Pharm World Sci* 2007; 29: 647–654.
39. Yap AF, Thirumoorthy T and Kwan YH. Medication adherence in the elderly. *J Clin Gerontol Geriatr* 2016; 7: 64–67.
 40. McGhan WF, Einarson TR, Sabers DL et al. A meta analysis of the impact of pharmacist drug regimen reviews in long term care facilities. *J Geriatr Drug Ther* 1987; 31: 23–34.
 41. Christensen D, Trygstad T, Sullivan R, et al. A pharmacy management intervention for optimizing drug therapy for nursing home patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; 2: 248–256.
 42. Blakey SA and Hixson-Wallace JA. Clinical and economic effects of pharmacy services in a geriatric ambulatory clinic. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 1198–1203.
 43. Johnston AM, Doane K, Phipps S, et al. Outcomes of pharmacists' cognitive services in the long term care setting. *Consult Pharm* 1996; 11: 41–50.
 44. The National Institute for Health and Care Excellence. Managing medicines in care homes, <https://www.nice.org.uk/guidance/sc1/resources/managing-medicines-in-care-homes-pdf-61677133765> (2014, accessed 5 Sept 2018).
 45. Royal Pharmaceutical Society. The Right Medicine: Improving Care in Care Homes, <https://www.rpharms.com/Portals/0/RPS%20document%20library/Open%20access/Publications/The%20Right%20Medicine%20-%20Care%20Home%20Report.pdf?ver=2016-10-19-134849-913> (2016, accessed 5 September 2018).
 46. Bradley F, Elvey R, Ashcroft DM, et al. The challenge of integrating community pharmacists into the primary health care team: a case study of local pharmaceutical services (LPS) pilots and interprofessional collaboration. *J Interprof Care* 2008; 22: 387–398.
 47. Dolovich L, Pottie K, Kaczorowski J, et al. Integrating family medicine and pharmacy to advance primary care therapeutics. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 913–917.
 48. Isetts BJ, Schondelmeyer SW, Artz MB, et al. Clinical and economic outcomes of medication therapy management services: the Minnesota experience. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2008; 48: 203–211.
 49. Blondal AB, Sporrang SK and Almarsdottir AB. Introducing Pharmaceutical Care to Primary Care in Iceland-An Action Research Study. *Pharmacy* 2017; 5: 23. DOI: 10.3390/pharmacy5020023.

