

Usporedba potrošnje anksiolitika prije i za vrijeme COVID-19 pandemije

Sarić, Lea

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:534025>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-10**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Lea Sarić

**USPOREDBA POTROŠNJE
ANKSIOLITIKA PRIJE I ZA VRIJEME
COVID-19 PANDEMIJE**

Diplomski rad

Osijek, 2022.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Lea Sarić

**USPOREDBA POTROŠNJE
ANKSIOLITIKA PRIJE I ZA VRIJEME
COVID-19 PANDEMIJE**

Diplomski rad

Osijek, 2022.

Rad je ostvaren u Domu zdravlja Osječko-baranjske županije

Mentor rada: prof. dr. sc. Rudika Gmajnić, dr. med.

Rad ima 33 lista, 9 tablica i 2 slike

Od srca se zahvaljujem svome mentoru prof. dr. sc. Rudiki Gmajniću, dr. med. na velikodušnoj pomoći, posvećenome vremenu i stručnim savjetima prilikom pisanja ovoga rada.

Zahvaljujem se i prof. Kristini Kralik na pomoći pri statističkoj obradi podataka.

Također se želim zahvaliti Ingrid Sarić, dr. med. spec. obiteljske medicine, Bojani Cigić, dr. med. spec. obiteljske medicine, Dunji Damjanović, dr. med. spec. obiteljske medicine i Maji Andrašek Štainer dr. med. spec. obiteljske medicine za pomoć pri prikupljanju podataka u svrhu pisanja diplomskog rada.

Posebno hvala mojoj obitelji i prijateljima na beskrajnome strpljenju, ljubavi i podršci tijekom svih godina studiranja

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Racionalna farmakoterapija	1
1.2 Psihofarmaci	1
1.3 Anksiolitici.....	2
1.4 Podjela anksiolitika.....	3
1.5 Kontraindikacije.....	3
1.6 Farmakodinamika anksiolitika.....	4
1.7 Farmakokinetika anksiolitika.....	5
1.8 Nuspojave	5
1.9 Tolerancija i ovisnost	6
1.10 Zloupotreba	6
1.11 Anksiozni poremećaji	7
1.12 COVID-19 pandemija	7
1.13 Utjecaj COVID-19 pandemije na mentalno zdravlje	8
2. CILJEVI	9
3. MATERIJALI I METODE	10
3.1 Ustroj studije	10
3.2 Ispitanici.....	10
3.3 Metode	10
3.4 Statističke metode.....	10
4. REZULTATI	11
5. RASPRAVA	20
6. ZAKLJUČCI	24
7. SAŽETAK	25
8. SUMMARY	26
9. LITERATURA	27
10. ŽIVOTOPIS	33

POPIS KRATICA

ARTI - Akutna infekcija respiratornog trakta

ATC - Anatomska - terapijska klasifikacija

BZD - Benzodiazepini

COVID-19 - Koronavirusna bolest 2019

EU - Europska unija

H1N1 - Virus Influenca A

MERS - Bliskoistočni respiratorni sindrom

SARS - Teški akutni respiratorni sindrom

SARS-CoV-2 - Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

SŽS - Središnji živčani sustav

1.UVOD

1.1 Racionalna farmakoterapija

Racionalna farmakoterapija podrazumijeva primjenu lijeka u skladu s terapeutskom potrebom, kroz određeni vremenski period, dozi kojoj odgovara potrebama pacijenta i uz isplativu cijenu za društvo i bolesnika (1). Brojni su razlozi zašto se ova definicija u potpunosti ne poštuje u svakodnevnom radu zdravstva: nedostatak odgovarajućih informacija o propisanim lijekovima, loša edukacija zdravstvenih djelatnika, nerealni zahtjevi pacijenata, manjak komunikacije između zdravstvenih djelatnika i bolesnika. Ovo je jedan od glavnih problema s kojim se suočava većina zdravstvenih sustava diljem svijeta. Promicanje racionalne upotrebe lijekova iziskuje učinkovitu suradnju između zdravstvenih djelatnika, pacijenata i cijele zajednice. Činjenica je da se čak 25 % – 70 % ukupne zdravstvene potrošnje u zemljama u razvoju troši na lijekove, dok se u zemljama s visokim dohotkom troši tek oko 10 % zdravstvenih izdataka (2).

1. 2 Psihofarmaci

Psihofarmaci su lijekovi koji imaju sposobnost djelovati na ponašanje, psihičke funkcije i doživljaje bolesnika (3). Ovi lijekovi trebaju biti pažljivo korišteni zbog činjenice da su namijenjeni pacijentima koji su često u stanju nemogućnosti uzimanja ili neuzimanja tih lijekova. To su lijekovi koji pripadaju N - skupini (živčani sustav) Anatomsko – terapijsko - kemijske klasifikacije lijekova (*Anatomical Therapeutic Chemical / ATC / classification*). Treba naglasiti kako psihofarmaci u ATC klasifikaciji nisu posebna glavna terapijska skupina, nego su pojedine skupine psihofarmaka navedene kao glavne terapijske skupine (4).

ATC klasifikacijski sustav raspoređuje lijekove u različite klase koristeći karakteristike lijekova na pet razina uključujući (5):

- I. Organski sustav koji lijek liječi
- II. Terapijski učinci lijeka
- III. Mehanizam / način djelovanja
- IV. Opća kemijska svojstva lijeka
- V. Kemijske komponente

U I. razinu pod slovom N (živčani sustav) pripadaju sljedeće skupine II. razine (5):

- N01 anestetici
- N02 analgetici
- N03 antiepileptici
- N04 antiparkinsonici
- N05 psiholeptici
- N06 psihoanaleptici
- N07 Ostali

1.3 Anksiolitici

Anksiolitici pripadaju skupini N05 psiholeptici, koji se koriste za liječenje anksioznosti i drugih mentalnih poremećaja. Djelotvoran anksiolitik mora smanjiti anksioznost, hipnotik mora potaknuti i održati san, a sedativ mora imati smirujući učinak (6). Idealan bi anksiolitik trebao smanjiti aktivnost somatskoga i limbičkoga sustava za pobuđenost, a pri tome da ne uzrokuje nepotrebnu

sedaciju i ne inhibira učenje. Početak djelovanja trebao bi biti brz i lijek bi se mogao koristiti duži vremenski period, no nažalost takvog idealnoga lijeka sa svim nabrojanim karakteristikama i dalje nema (7). Danas ova vrsta lijekova predstavlja veliki javnozdravstveni problem zbog sve veće potrošnje i ozbiljnosti štetnih učinaka (8). Mnogi su pozitivni učinci BZD - a poput: brzoga početka djelovanja, dobre učinkovitosti i velike terapijske širine. No ne treba zanemariti negativna svojstva ove skupine lijekova, kao što su: brzi razvoj tolerancije, ovisnost te činjenica da liječenjem jednoga poremećaja može dovesti do razvoja novoga poremećaja (9).

1.4 Podjela anksiolitika

Postoji nekoliko različitih skupina u koje se anksiolitici mogu svrstati. Budući da su u kemijskome smislu vrlo raznorodni, klasificiraju se na temelju kliničkih svojstava i uporabe (6). ATK klasifikacija dijeli ih na sljedeće podskupine (5):

- N05BA (anksiolitici – derivati BZD - a)
- N05CD (hipnotici i sedativi – derivati BZD - a)
- N05CF (hipnotici i sedativi – lijekovi srodni BZD - ima)

Odluka o izboru lijeka za određenu indikaciju trebala bi biti donesena na temelju farmakokinetičkih svojstava (9).

1.5 Kontraindikacije

Benzodiazepini su općenito kontraindicirani kod osoba koje boluju od: sleep apnea sindroma, preosjetljivosti na BZD, mijastenije gravis, Parkinsonove bolesti, teške jetrene i plućne

insuficijencije (10). Budući da se razvoj poremećaja upotrebe BZD - a s propisanim lijekovima događa u oko 50 % pacijenata s već postojećim ili aktivnim poremećajem upotrebe supstanci, zbog toga se smatraju kontraindiciranim za pacijente s bilo kojom anamnezom poremećaja upotrebe supstanci (11). Njihova dugotrajna upotreba za vrijeme trudnoće također je kontraindicirana jer se ti lijekovi koncentriraju u fetalnom tkivu gdje je jetreni metabolizam minimalan. Mogu dovesti do hipotonije, neonatalne depresije i poremećaje hranjenja ako se koriste u kasnoj trudnoći, a u djece koja su bila izložena in utero konstantnom uzimanju hipnotika može doći do razvoja apstinencijskoga sindroma. Lijek ulazi u majčino mlijeko te zbog toga razloga primjena dugodjelujućih BZD je kontraindicirana (7).

1.6 Farmakodinamika anksiolitika

GABA je glavni inhibitorni neurotransmitter u središnjemu živčanome sustavu i djeluje preko $GABA_A$ i $GABA_B$ receptora. $GABA_A$ receptori, koji se nalaze u mozgu, reagiraju u vremenskoj milisekundi na vezanje GABA otvaranjem transmembranskoga kanala koji je propustan za klorid, koji potiskuje neuronsku aktivnost (12). Benzodiazepini, zolpidem, zalepolon i brojni drugi lijekovi vežu se za $GABA_A$ receptore u membranama neurona središnjega živčanog sustava. $GABA_A$ receptor se sastoji od pet podjedinica iz nekoliko skupina polipeptida. Glavna izoforma receptora koja se nalazi u brojnim regijama mozga sastoji se od dviju α_1 - podjedinica, dviju β_2 - podjedinica i jedne γ_2 - podjedinice. Barbiturati se vežu za različite izoforme $GABA_A$ receptora dok se zolpidem, zaleplon i eszopiklon selektivnije vežu, jer oni djeluju samo na one $GABA_A$ receptore koji sadrže α_1 podjedinicu (6). BZD - i djeluju tako što pojačavaju aktivnost $GABA_A$ receptora te se njihovom aktivacijom pojavljuje klinička slika sedacije, inhibicije, miorelaksacije i hipnotskoga učinka (13).

1.7 Farmakokinetika anksiolitika

Brzina apsorpcije nakon oralne primjene uvelike ovisi o nizu brojnih čimbenika, uključujući lipofilnost. Većina se sedativa - hipnotika brzo apsorbira nakon oralne primjene. U krvi se vežu u velikome postotku za proteine (70 – 99 %), dobra im je raspodjela u organe i akumuliraju se u masno tkivo (14). Svi prolaze placentarnu barijeru za vrijeme trudnoće, stoga primjena neposredno prije samoga poroda može dovesti do depresije vitalnih funkcija u novorođenčeta. Što se tiče njihove biotransformacije ključnu ulogu ima aktivnost mikrosomskih enzima u jetri. Hidrofilni metaboliti sedativa - hipnotika nastaju konjugacijom prve faze, a izlučuju se uglavnom putem bubrega (6).

1.8 Nuspojave

Iako pretjerana sedacija nije veliki problem kod ljudi koji pate od anksioznosti, ipak njihova dugotrajna upotreba oštećuje psihomotoričku aktivnost i ima nuspojave na memoriju. Mnogi se bolesnici žale na lošu memoriju koja se poboljša nakon ukidanja lijeka. U kombinaciji s ostalim depresorima SŽS kao što je alkohol, mogu dovesti do prometnih i brojnih drugih nesreća. Ponekad benzodiazepini mogu dovesti do paradoksalnih efekata. Najzamješćenije je kod anksioznih bolesnika kod kojih se to očituje iritabilnošću, izljevima bijesa, povećanim uzbuđenjem i anksioznošću. Kronična upotreba benzodiazepina može isprovocirati suicidalno ponašanje kod depresivnih bolesnika pa čak i uzrokovat samu depresiju kod osoba koje je do sad nisu imale (15, 6). Pojačanje depresije osobiti je rizik kod anksioznih osoba. Osim toga uočen je povećan rizik od razvoja demencije kod dugotrajnoga korištenja benzodiazepina u usporedbi s osobama koje nikada nisu koristile te lijekove. Zbog svega navedenoga trenutne smjernice ne preporučuju benzodiazepine kao lijekove prve linije zbog njihovih potencijalnih nuspojava (16).

1.9 Tolerancija i ovisnost

Značajna su pretklinička i klinička istraživanja dovela do zaključka kako dugotrajna izloženost benzodiazepinima dovodi do tolerancije na bihevioralne učinke lijekova, kao i do fizičke ovisnosti koja se očituje pojavom znakova ustezanja nakon prestanka liječenja. Tolerancija kao posljedica kronične upotrebe lijeka može se pojaviti zbog promjena u apsorpciji, metabolizmu, distribuciji ili izlučivanju lijeka, što dovodi do smanjenja razine lijeka dostupnoga na mjestu vezanja (17). Tolerancija na anksiolitičko djelovanje benzodiazepina razvija se nešto sporije nego kod hipnotika (7). Zbog slabije indukcije mikrosomalnih enzima BZD uzrokuju blaži oblik tolerancije (14). U kliničkoj upotrebi većina pacijenata osjeća početnu pospanost koja se nakon nekoliko dana polako izgubi (7). BZD koji kraće djeluju dovode do težih simptoma za razliku od onih koji djeluju duže i imaju metabolite koji se sporo izlučuju. Tjelesna se ovisnost može opisati kao promjena fiziološkoga stanja kojemu je potrebna stalna primjena lijeka kako ne bi došlo do sindroma ustezanja. U slučaju anksiolitika, sindrom se očituje povećanom anksioznošću, nesanicom i ekscitacijom središnjega živčanog sustava koja može dovesti do epileptičkih napadaja. Prilikom upotrebe veće doze, nagli prekid može dovesti do ozbiljnih znakova ustezanja. Nova istraživanja istaknula su važnost $GABA_A$ receptora koji sadrže α_1 - podjedinicu u mehanizmima tolerancije i ovisnosti u liječenju benzodiazepinima. Takva će saznanja uvelike pomoći u razvoju anksiolitika s minimalnim nuspojavama kao što su kognitivno oštećenje, ovisnost i tolerancija (18).

1.10 Zloupotreba

Percepcija o poželjnim učincima kakve su euforija, antianksiozni učinak i poticanje sna dovela su do široke zloupotrebe anksiolitika i sedativa - hipnotika. Zbog tih je razloga većina sedativa - hipnotika klasificirana na listu III ili IV kontroliranih lijekova (6). Svi benzodiazepini imaju rizik od zlouporabe, tolerancije i fizičke ovisnosti. Zloupotreba se češće viđa u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom zlouporabe alkohola ili droga. Alprazolam je benzodiazepin koji se najviše propisuje i zlorabi u Sjedinjenim Američkim Državama (19). Danas se često može vidjeti

kako neke osobe zloupotrebljavaju BZD kao dio širega problema povezanog s korištenjem raznih sredstava ovisnosti (20).

1.11 Anksiozni poremećaji

Anksiozni su poremećaji jedna od najčešćih skupina psihijatrijskih bolesti, koji predstavljaju kronična, onesposobljavajuća stanja koja nameću ogromne troškove kako pojedincima tako i društvu. Trenutno postoji sedam priznatih anksioznih sindroma: panični poremećaj, socijalni anksiozni poremećaj, agorafobija, generalizirani anksiozni poremećaj, specifične fobije, posttraumatski stresni poremećaj i opsesivno kompulzivni poremećaj. No treba imati na umu kako se kategorizacija anksioznih poremećaja svakoga dana razvija i da se nedavno mijenjala s revizijom Dijagnostičkoga i statističkoga priručnika mentalnih poremećaja (21). Većina ovih poremećaje započinje već u djetinjstvu, adolescenciji i ranoj odrasloj dobi. Žene obolijevaju nešto češće, nego muškarci u omjeru 3 : 2. Anksiozni su poremećaji uzrokovani interakcijom biopsihosocijalnih čimbenika. U nastajanju anksioznosti i straha glavnu ulogu imaju subkortikalne jezgre amygdala. Amygdala i ostale strukture limbičkoga sustava povezane su s prefrontalnim kortikalnim područjima na taj način da u stresnim situacijama reduciraju moralno etičke i intelektualne funkcije. Genetski faktor igra veliku ulogu u riziku za anksiozne poremećaje. Trauma u dječjoj dobi može biti jedan od ključnih okidača za razvoj poremećaja. Zbog kompleksnosti ovih stanja liječenje se sastoji od kombinacije psihoterapije i farmakoterapije. Indikacija za bolničko liječenje predstavlja teška klinička slika s komorbiditetima (suicidalni rizik, izraženi deficit socijalnoga funkcioniranja i postojanje teškog funkcionalnoga oštećenja) (22).

1.12 COVID-19 pandemija

Ljudi su do sada u 21. stoljeću svjedočili trima pandemijama koje su uzrokovane koronavirusima, a to su: bliskoistočni respiratorni sindrom (MERS), SARS i COVID-19. Nabrojani su virusi odgovorni za akutne infekcije respiratornoga trakta (ARTI) i mogu uzrokovati veliku smrtnost u populaciji (23). Kina je 31. prosinca 2019. obavijestila Svjetsku zdravstvenu organizaciju (SZO) o širenju novoga koronavirusa koji je uzrokovao upalu pluća u gradu Wuhanu. Od toga se dana virus

proširio na razne zemlje diljem svijeta, a SZO je bolest proglasila pandemijom i identificirani virus nazvan je SARS-CoV-2 (24). Dana 11. ožujka proglašena je globalna pandemija, prva takva odluka otkako su 2009. proglasili gripu H1N1 pandemijom. Kao odgovor na ovu globalnu zdravstvenu krizu, uvedene su stroge mjere javnoga zdravlja kako bi se spriječilo širenje virusa, uključujući izbjegavanje javnoga kontakta i karantene (25).

1.13 Utjecaj COVID-19 pandemije na mentalno zdravlje

Neizvjesnost koja obilježava ovu pandemiju potencijalno bi mogla izazvati probleme kao što su anksioznost i depresija u određenim podskupinama stanovništva. Društvena izolacija, općenito, povezana je s mentalnim i fizičkim zdravstvenim problemima. Neke su od psiholoških posljedica uzrokovanih karantenom: ljutnja, simptomi posttraumatskoga stresa i zbunjenost. Duljina trajanja karantene, strah od infekcije, dosada, neadekvatne zalihe, neadekvatne informacije i financijski gubitak samo su jedni od potencijalnih stres faktora (25). Pretpostavlja se kako stres tijekom izbijanja virusa aktivira osovinu hipotalamo – hipofiza - nadbubrežna žlijezda oslobađajući visoke razine steroida. Oslobođeni steroidi negativno utječu na imunološki sustav i mogu potaknuti infekciju ili pogoršati njezinu težinu. Psihijatrijski simptomi također bi se mogli manifestirati kao sekundarne nuspojave lijekova koji se upotrebljavaju za liječenje COVID-19 kao što su oseltamivir, interferoni i kortikosteroidi (26). Studija farmakovigilance izvijestila je o značajnim neuropsihijatrijskim nuspojavama kao što su: amnezija, depresija, delirij i halucinacija (24).

2. CILJEVI

Ciljevi su ovoga istraživanja:

1. Ispitat postoji li razlika primjene anksiolitika prije i za vrijeme COVID-19 pandemije
2. Ispitati postoji li razlika u količini primijenjenih anksiolitika s obzirom na mjesto stanovanja prije i za vrijeme COVID-19 pandemije

3. MATERIJALI I METODE

3.1 Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječno istraživanje s povijesnim podacima (27)

3.2 Ispitanici

Materijal istraživanja su četiri ambulante obiteljske medicine, a pratit će se potrošnja anksiolitika i to u: jednoj ambulanti obiteljske medicine Doma zdravlja Osijek, jednoj ambulanti obiteljske medicine OTOS Ortopedske tehnike d. o. o. i u dvije ordinacije obiteljske medicine u Josipovcu u vremenskome razdoblju od 1. 1. 2019. do 31. 12. 2019. godine te od 1. 1. 2021. do 31. 12. 2021. godine.

3.3 Metode

Istraživanje je provedeno uz pomoć uvida u Cezih informatički sustav u ambulantama obiteljske medicine. Bilježit će se ukupna količina 7 propisanih anksiolitika: N05BA01 diazepam, N05BA04 oksazepam, N05BA06 lorazepam, N05BA08 bromazepam, N05BA12 alprazolam, N05CD02 nitrazepam i N05CF02 zolpidem u vremenskome period od 1. 1. 2019 do 31. 12. 2019. godine te od 1. 1. 2021. do 31. 12. 2021. godine. Bilježit će se razlika u količini propisanih anksiolitika između dvije ambulante obiteljske medicine na području Osijeka i dvije ambulante na području Josipovca.

3.4 Statističke metode

Kategorijski su podatci predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli testirana je *Shapiro - Wilkovim* testom. Zbog raspodjele kontinuiranih varijabli koje ne slijede normalnu razdiobu, kontinuirani podatci opisani su medijanom i interkvartilnim rasponom. Razlike numeričkih varijabli između dvije nezavisne skupine testirane su *Mann Whitneyevim U* testom. Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina je značajnosti postavljena na $\text{Alpha} = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program *MedCalc® Statistical Software version 20.026* (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022)

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno u četiri ambulante obiteljske medicine od kojih su dvije u gradu, a dvije na selu. Ukupan je broj ugovorenih pacijenta u dvije gradske ambulante 3280 pacijenata, a na selu 2304 pacijenta.

Prije COVID-19 pandemije u gradu je od anksiolitika najveća potrošnja alprazolama (1,341 lijek po pacijentu), diazepam (0,783 lijeka po pacijentu) i zolpidema (0,421 lijek po pacijentu) (Tablica 1).

Tablica 1. Apsolutna potrošnja anksiolitika i potrošnja po pacijentu prije COVID-19 pandemije u ambulantama u gradu

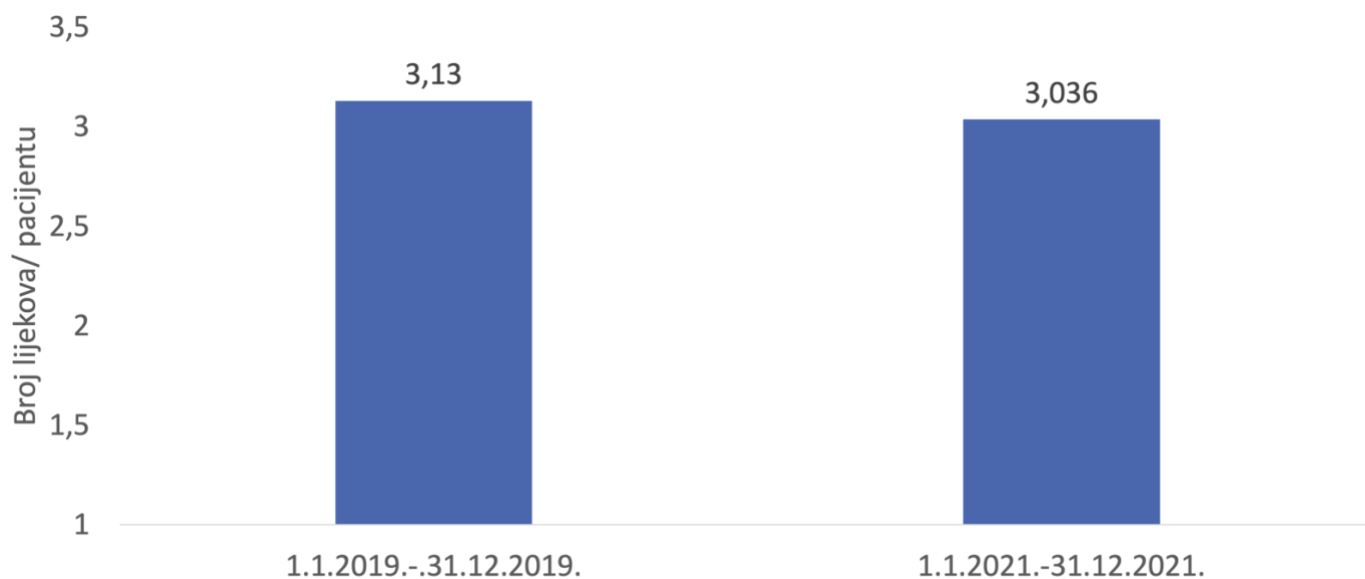
ATK 7	Generičko ime	Broj ugovorenih pacijenata	Razdoblje	
			1. 1. 2019. do 31. 12. 2019.	
			Broj lijekova	Broj lijekova po pacijentu
Grad		3280		
N05BA01	Diazepam		2567	0,783
N05BA04	Oksazepam		881	0,269
N05BA06	Lorazepam		440	0,134
N05BA08	Bromazepam		305	0,093
N05BA12	Alprazolam		4398	1,341
N05CD02	Nitrazepam		292	0,089
N05CF02	Zolpidem		1382	0,421
		Ukupno	10265	3,130

Za vrijeme trajanja COVID-19 pandemije u gradu je od anksiolitika najveća potrošnja alprazolama (1,366 lijeka po pacijentu), diazepama (0,809 lijeka po pacijentu) i zolpidema (0,393 lijeka po pacijentu) (Tablica 2).

Tablica 2. Apsolutna potrošnja anksiolitika i potrošnja po pacijentu za vrijeme COVID-19 pandemije u ambulantama u gradu

ATK 7	Generičko ime	Broj ugovorenih pacijenata	Razdoblje	
			1. 1. 2021. - 31. 12. 2021.	
			Broj lijekova	Broj lijekova po pacijentu
Grad		3280		
N05BA01	Diazepam		2655	0,809
N05BA04	Oksazepam		667	0,203
N05BA06	Lorazepam		385	0,117
N05BA08	Bromazepam		243	0,074
N05BA12	Alprazolam		4480	1,366
N05CD02	Nitrazepam		238	0,073
N05CF02	Zolpidem		1289	0,393
		Ukupno	9957	3,036

Slika 1. U dva promatrana razdoblja u ambulantama u gradu više se anksiolitika propisivalo u 2019. godini. Broj lijekova propisanih po pacijentu u 2019. godini iznosio je 3,13, dok u 2021. godini 3,036. Izvor slike: izradila autorica rada.



Slika 1. Ukupna potrošnja anksiolitika / pacijentu u dva promatrana razdoblja u ambulantama u gradu

Od anksiolitika prije COVID-19 pandemije u ambulantama na selu većinom se prepisivao diazepam (0,714 lijekova po pacijentu) i alprazolam (0,714 lijekova po pacijentu), dok su se druge vrste anksiolitika pripisivale u nešto manjem broju (Tablica 3).

Tablica 3. Apsolutna potrošnja anksiolitika i potrošnja po pacijentu prije COVID-19 pandemije u ambulantama na selu

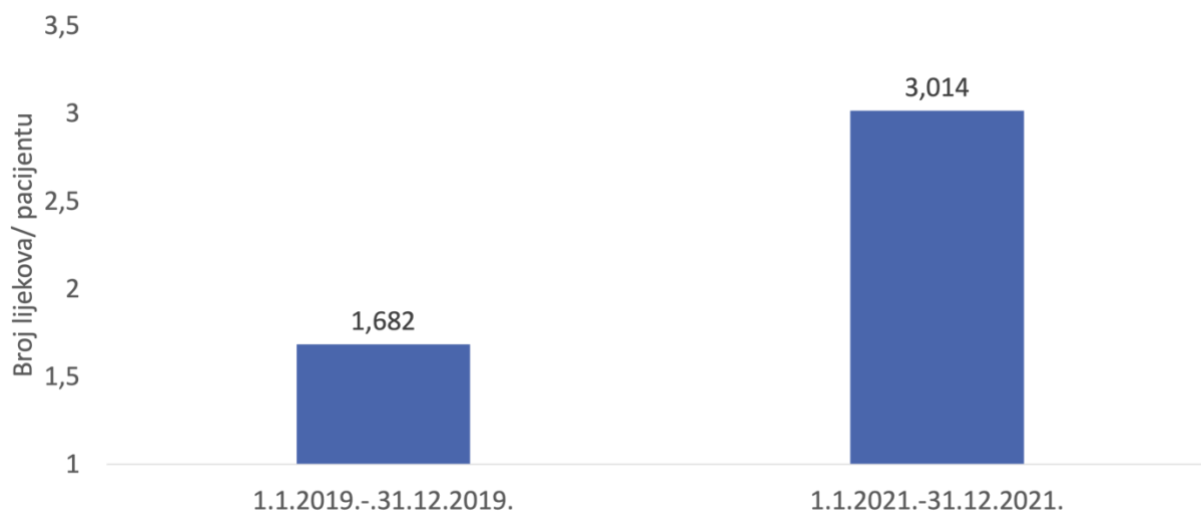
ATK 7	Generičko ime	Broj ugovorenih pacijenata	Razdoblje	
			1. 1. 2019. - 31. 12. 2019.	
			Broj lijekova	Broj lijekova po pacijentu
Selo		2304		
N05BA01	Diazepam		1645	0,714
N05BA04	Oksazepam		309	0,134
N05BA06	Lorazepam		293	0,127
N05BA08	Bromazepam		56	0,024
N05BA12	Alprazolam		1048	0,455
N05CD02	Nitrazepam		140	0,061
N05CF02	Zolpidem		385	0,167
		Ukupno	3876	1,682

Za vrijeme COVID-19 pandemije u ambulantama na selu većinom se prepisivao diazepam (1,176 lijekova po pacijentu) i alprazolam (1,024 lijekova po pacijentu), dok su se druge vrste anksiolitika pripisivale u nešto manjem broju (Tablica 4).

Tablica 4. Apsolutna potrošnja anksiolitika i potrošnja po pacijentu za vrijeme COVID-19 pandemije u ambulantama na selu

ATK 7	Generičko ime	Broj ugovorenih pacijenata	Razdoblje	
			1. 1. 2021. - 31. 12. 2021.	
			Broj lijekova	Broj lijekova po pacijentu
Selo		2304		
N05BA01	Diazepam		2709	1,176
N05BA04	Oksazepam		502	0,218
N05BA06	Lorazepam		368	0,160
N05BA08	Bromazepam		72	0,031
N05BA12	Alprazolam		2360	1,024
N05CD02	Nitrazepam		187	0,081
N05CF02	Zolpidem		747	0,324
		Ukupno	6945	3,014

U dva promatrana razdoblja u ambulantama na selu više se anksiolitika propisivalo u 2021. godini. Broj lijekova propisanih po pacijentu u 2019. godini iznosio je 1,682, dok u 2021. godini iznosi 3,014 (Slika 2). Izvor slike: izradila autorica rada.



Slika 2. Ukupna potrošnja anksiolitika / pacijentu u dva promatrana razdoblja u ambulantama na selu

Iako je nešto veća potrošnja anksiolitika po pacijentu u razdoblju od 1. 1. 2021. do 31. 12. 2021., ne razlikuje se značajno u odnosu na razdoblje od 1. 1. 2019. do 31. 12. 2019. godine (Tablica 5).

Tablica 5. Razlike u ukupnoj potrošnji lijekova po pacijentu u odnosu na promatrana razdoblja

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika (95 % raspon pouzdanosti)	P*
	broja anksiolitika / pacijentu			
	1. 1. 2019. – 31. 12. 2019.	1. 1. 2021. – 31. 12. 2021.		
Ukupna potrošnja anksiolitika po pacijentu	0,179 (0,064 – 0,430)	0,233 (0,101 – 0,812)	0,04 (-0,06 do 0,17)	0,49

*Mann Whitney U test

U ambulantama u gradu, nešto je manja potrošnja anksiolitika tijekom 2021. godine, no bez značajne razlike u odnosu na potrošnju tijekom 2019. godine (Tablica 6).

Tablica 6. Razlike u ukupnoj potrošnji lijekova po pacijentu u odnosu na promatrana razdoblja u ambulantama u gradu

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika (95 % raspon pouzdanosti)	P*
	broja anksiolitika / pacijentu			
	1. 1. 2019. - 31. 12. 2019.	1. 1. 2021. - 31. 12. 2021.		
Grad	0,245 (0,13 – 0,76)	0,205 (0,11 – 0,78)	-0,01 (-0,24 do 0,17)	0,82

*Mann Whitney U test

U ambulantama na selu nešto je veća potrošnja anksiolitika tijekom 2021. godine, no bez značajne razlike u odnosu na potrošnju tijekom 2019. godine (Tablica 7).

Tablica 7. Razlike u ukupnoj potrošnji lijekova po pacijentu u odnosu na promatrana razdoblja prema ambulantama koje rade na selu

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika (95 % raspon pouzdanosti)	<i>P</i> *
	broja anksiolitika / pacijentu			
	1. 1. 2019. - 31. 12. 2019.	1. 1. 2021. - 31. 12. 2021.		
Selo	0,126 (0,05 – 0,25)	0,252 (0,085 – 0,98)	0,07 (-0,04 do 0,28)	0,18

**Mann Whitney U test*

Nema značajnih razlika u potrošnji anksiolitika po pacijentu u odnosu na to je li ambulanta u gradu ili na selu tijekom 2019. i 2021. godine (Tablica 8).

Tablica 8. Razlike u ukupnoj potrošnji lijekova po pacijentu u odnosu na promatrana razdoblja prema mjestu rada

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika (95 % raspon pouzdanosti)	<i>P</i> *
	broja anksiolitika / pacijentu			
	Grad	Selo		
1. 1. 2019. - 31. 12. 2019.	0,245 (0,13 – 0,76)	0,126 (0,05 – 0,25)	-0,09 (-0,44 do 0,03)	0,14
1. 1. 2021. - 31. 12. 2021.	0,205 (0,107 – 0,784)	0,252 (0,09 – 0,98)	-0,01 (-0,22 do 0,21)	0,93

**Mann Whitney U test*

Nema značajnih razlika u potrošnji pojedine vrste anksiolitika po pacijentu u odnosu na promatrana razdoblja. Nešto su se više propisivali u odnosu na 2019. godinu diazepam, alprazolam i zolpidem, ali razlika iako postoji nije statistički značajna (Tablica 9).

Tablica 9. Razlike u potrošnji pojedine vrste anksiolitika po pacijentu u promatranim razdobljima

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	P*
	broja anksiolitika / pacijentu			
	1. 1. 2019. - 31. 12. 2019.	1. 1. 2021. - 31. 12. 2021.		
Diazepam	0,781 (0,345 - 1,212)	0,945 (0,798 - 1,263)	0,16	0,39
Oksazepam	0,231 (0,093 - 0,289)	0,204 (0,181 - 0,242)	-0,03	0,56
Lorazepam	0,135 (0,052 - 0,225)	0,119 (0,089 - 0,224)	-0,002	0,77
Bromazepam	0,046 (0,013 - 0,114)	0,032 (0,025 - 0,095)	-0,01	0,56
Alprazolam	1,056 (0,32 - 1,366)	1,194 (0,999 - 1,381)	0,13	0,39
Nitrazepam	0,09 (0,037 - 0,106)	0,083 (0,05 - 0,105)	-0,002	>0,99
Zolpidem	0,29 (0,104 - 0,489)	0,325 (0,285 - 0,446)	0,04	0,56

*Mann Whitney U test

5. RASPRAVA

U ovoj retrospektivnoj studiji s povijesnim podacima koja se provodila u Domu zdravlja Osječko-baranjske županije sudjelovalo je četiri ambulante obiteljske medicine. Dvije ambulante nalazile su se na području Osijeka, dok su ostale dvije u Josipovcu. Ukupan broj ispitanika koji se koristio u ovome istraživanju bio je 5584. Gradske ambulante broje 3280, a seoske 2304 pacijenta. Dobiveni rezultati pokazuju kako je nešto veći broj propisivanih anksiolitika u 2021. godini u usporedbi s 2019., no to povećanje nije statistički značajno.

Iz rezultata vidimo kako je najveća potrošnja prije COVID-19 pandemije na području grada bila: alprazolama, diazepamom i zolpidemom, a slijede ih oksazepam, lorazepam i ostali. Alprazolam je lijek koji se često koristi za liječenje anksioznih poremećaja. Njegova zloupotreba događa se zbog anksiolitičkog učinka, euforije i dezinhibicije koju uzrokuje (28). Jedno istraživanje pokazuje kako se alprazolam sve češće koristi u nemedicinske svrhe i to posebno kod mlađe populacije (29). Zabrinjavajuća je činjenica i ta kako su doktori skloni korištenju ovoga lijek, iako znaju moguće posljedice i nuspojave. Prema istraživanju u bolnici tercijarne skrbi alprazolam je bio najpoželjniji benzodiazepin kod svih specijalista, osim kod anesteziologa, kod njih je uočena veća prevalencija midazolama (30). Također rezultati upućuju kako je drugi najpropisivaniji lijek diazepam i to u velikoj količini. Ta činjenica proizlazi iz toga što se upotrebljava za liječenje ili kratkoročno ublažavanje simptoma anksioznosti. Osim ovih učinaka prilikom apstinencije pruža olakšanje tremora, uznemirenosti i halucinacija (31).

Što se tiče stanja za vrijeme COVID-19 pandemije na području grada Osijeka, i dalje je alprazolam na prvome mjestu kao najpropisivaniji, a zatim diazepam i zolpidem. Jedno istraživanje govori u prilog kako su tijekom pandemije zaraženi pacijenti bili osjetljiviji na tjeskobu, depresiju i uz to su patili od nesаницe. Svi su ovi faktori rizika doveli do toga da su bolesnici bili pod povećanim rizikom za razvoj psihijatrijskih bolesti kao što je anksioznost (32).

Kada pogledamo ambulante na području Josipovca prije pandemije, vidimo malu razliku. Iz dobivenih se rezultata može zaključiti kako seosko stanovništvo troši najviše diazepama. Na drugome se mjestu nalazi alprazolam, a sljedeći su zolpidem, oksazepam i drugi. Postoje bitne razlike u socio-ekonomskom statusu, demografiji, kulturi i postotku obrazovanih pojedinaca između ruralnih i urbanih sredina. Sve navedeno može u značajnoj mjeri utjecati na psihičko zdravlje i način liječenja određenih anksioznih stanja (33). Jedno istraživanje pokazuje kako je stopa smrtnosti predoziranja opioidima veća u ruralnim središtima. No treba imati na umu koliko se razlikuje provedba smjernica centra za kontrolu i prevenciju bolesti usmjerenih na smanjenje smrtnosti uzrokovana predoziranjem između grada i sela (34).

Ovo istraživanje dalo nam je uvid u potrošnju anksiolitika za vrijeme COVID-19 pandemije na selu. Broj se kutija propisanoga diazepama povećao za 1064, dok se alprazolama za 1312. Karantena je značajno utjecala na mentalno zdravlje. Ljudima se u samo nekoliko dana svakodnevnica u potpunosti promijenila. Naglo zatvaranje dramatično je izmijenilo način putovanja, odlazak na posao i aktivnosti kojima su se ljudi bavili u slobodno vrijeme. Pozitivna stvar u svemu tome bila je ta što je cjelokupna populacija bila u istoj situaciji. No posebnu pozornost treba usmjeriti na one pojedince bez socijalne i zdravstvene pomoći kojima je ova situacija najgore pala (35).

Negativan se utjecaj COVID-19 pandemije osjetio diljem svijeta pa tako i u Republici Hrvatskoj. Jedno istraživanje pokazuje kako je porastao broj nezaposlenih osoba, a time se smanjio osjećaj sigurnosti i blagostanja. Osobe u dobnoj skupini od 18. do 34. godine bile su depresivne i pesimistične, dok je mali broj ostao pozitivnoga razmišljanja. Tijekom karantene zaposleni su radili manji broj sati, što je također moglo dovesti do promjena u psihičkome stanju (36). Studije iz Kine zaključile su kako je ženski spol podložan većim razinama stresa, posttraumatskoga poremećaja, anksioznosti i depresije (37). Stoga nije začuđujuća činjenica kako su žene u većemu postotku ostale bez posla, a one koje su i dalje bile zaposlene teško su mogle uskladiti privatni i poslovni život koji se drastično izmijenio (36). Sve to ide u prilog rezultatima koji pokazuju kako je ukupan broj propisanih anksiolitika po pacijentu tijekom 2021. godine bio 0,233, što je veće nego li 2019. kada je iznosio 0,179. Iako povećanje nije značajno, ipak ga ima, što znači da se posljedice osjete, a svakako ih možemo očekivati i u narednome periodu.

Kada uspoređujemo dobivene rezultate možemo uočiti kako je ukupna potrošnja anksiolitika po pacijentu u 2019. godini bila veća na području grada, dok je u 2021. godini na selu veća potrošnja istraživanih lijekova u usporedbi s 2019. godinom. Jedan od mogućih razloga zašto je došlo do smanjenja broja na području grada je pokretanje programa za cijepljenje. Činjenica da virus uzrokuje rapidno širenje među populacijom uzrokovala je paniku i zabrinutost. Želja za što bržim sprječavanjem širenja zaraze i izlječenjem dovela je do pozitivnoga razmišljanja o novostvorenome cjepivu (38). No zbog nepovjerenja u zdravstvene vlasti određeni dio ljudi nije bio spreman prihvatiti cjepivo. Svakodnevna nova saznanja o samoj bolesti, nuspojavama i mogućim kontraindikacijama dodatno su odbijala ljude. Istraživanje provedeno pod nazivom „Oklijevanje oko cjepiva u eri COVID-19“ istaknulo je kako stanovništvo bez posla i s manjim primanjima slabije prihvaćaju cijepljenje. Osim toga pokazalo se kako ljudi s nižim stupnjem obrazovanosti teže vjeruju u nova medicinska otkrića. Osim navedenoga, studija koju je proveo Danis i suradnici otkrila je kako ekonomske poteškoće koreliraju s neodlučnošću u vezi cjepiva (39). Ovi dokazi idu u prilog povećanoj potrošnji anksiolitika u 2021. godini na selu.

Provedeno istraživanje upućuje nas na to da nema značajnih razlika u potrošnji anksiolitika po pacijentu u odnosu na to je li ambulanta u gradu ili na selu, tijekom 2019. i 2021. godine.

Što se tiče razlike u potrošnji pojedine vrste anksiolitika po pacijentu rezultati pokazuju kako su i dalje najzastupljeniji diazepam, alprazolam i zolpidem, dok se bromazepam i nitrazepam nalaze na posljednjemu mjestu. Nitrazepam je lijek sa sedativnim djelovanjem koji se široko propisuje jer se smatra relativno sigurnim u predoziranju. No jedan prikaz slučaja pokazuje kako je pedesettrogodišnji muškarac umro prilikom uzimanja nitrazepama i tricikličkoga antidepressiva. Koncentracije su oba lijeka bile ispod smrtonosnih razina, no njihovo zajedničko djelovanje u kombinaciji s alkoholom dovelo je do smrti. Oba lijeka dovode do depresije središnjega živčanoga sustava i upravo zbog toga razloga treba biti oprezan. Ovo nije izolirani slučaj, stoga podatci s razlogom pokazuju zašto je on pri dnu propisivanosti (40).

COVID-19 je globalna pandemija koja je pogodila sve razine zdravstvenoga sustava. To uključuje pacijente s nezaraznim bolestima koji snose veliki teret COVID-19 i javnozdravstvenih mjera koje su donesene za vrijeme borbe protiv njega. Vjeruje se kako će postojati dugotrajne posljedice ove pandemije koje će nastaviti utjecati na ovu skupinu pacijenata u narednome periodu koji dolazi.

Društvene posljedice kao što su strah od smrti uzrokovan virusom i mjere kontrole javnoga zdravstva dovela su do de novo psihijatrijskih događaja kao i egzacerbacije već postojećih stanja. Produljena karantena s obitelji može dovesti do svađe što je u nekim slučajevima rezultiralo podnošenjem zahtjeva za razvod. Posebno ugrožena populacija tijekom pandemije su osobe koje pate od zloupotrebe supstanci i ovisnosti. Ovisnost o anksioliticima predstavlja čimbenik rizika za loš ishod kod respiratorne bolesti. U iznimno su velikoj opasnosti od zaraze i komplikacija i osobe koje borave u staračkim domovima i mentalno bolesni pacijenti koji su stacionirani u posebne ustanove. Osim navedenih pojedinaca posebnu važnost treba pridodati radnicima na prvoj liniji obrane tijekom pandemije. Istraživanje koje je provedeno u Kini već je prijavilo veliki broj simptoma kao što su: tjeskoba, nesаница i depresija. S obzirom na to da pandemija u potpunosti nije prestala i pojedine se zemlje i dalje bore s novim slučajevima posljedice će se i dalje nastaviti razvijati zbog kronične prirode nezaraznih bolesti (41).

6. ZAKLJUČCI

Temeljem provedenoga istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- prije i za vrijeme COVID-19 pandemije na području grada propisivalo se najviše alprazolama, diazepama i zolpidema
- u gradu Osijeku 2019. godine bila je veća potrošnja anksiolitika nego 2021. godine
- prije i za vrijeme COVID-19 pandemije na području sela propisivalo se najviše diazepama i alprazolama
- u Josipovcu je 2021. godine bila veća potrošnja ispitivanih anksiolitika nego 2019. godine
- nema značajnih razlika u potrošnji anksiolitika po pacijentu u odnosu na to je li ambulanta u gradu ili na selu
- povećana je primjena anksiolitika povezana s COVID-19 pandemijom zbog utjecaja na mentalno zdravlje
- povećanje nije statistički značajno jer su ljudi bili više fokusirani na samu pandemiju i zanemarivali su ostale bolesti pa tako i sam odlazak doktoru

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Osnovni je cilj ovoga istraživanja bio ispitati postoji li razlika primjene anksiolitika prije i za vrijeme COVID-19 pandemije. Od ostalih ciljeva bilo je ispitati postoji li razlika u količini primijenjenih anksiolitika s obzirom na mjesto stanovanja prije i za vrijeme COVID-19 pandemije.

Nacrt studije: Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima

Ispitanici i metode: U istraživanju je sudjelovalo 4 ambulante obiteljske medicine Doma zdravlja Osječko-baranjske županije. Kao instrument ispitivanja koristio se Cezih informatički sustav iz kojih su se dobili podatci o potrošnji 7 anksiolitika (N05BA01 diazepam, N05BA04 oksazepam, N05BA06 lorazepam, N05BA08 bromazepam, N05BA12 alprazolam, N05CD02 nitrazepam i N05CF02 zolpidem) u vremenskom periodu od 1. 1. 2019. do 31. 12. 2019. godine i od 1. 1. 2021. do 31. 12. 2021. godine.

Rezultati: Rezultati pokazuju kako se propisivanost anksiolitika povećala za vrijeme COVID-19 pandemije i u gradu i na selu. Najpropisivaniji su lijekovi bili alprazolam, diazepam i zolpidem. Također ovo istraživanje pokazuje kako se u 2021. godini na području sela koristilo više anksiolitika, nego u gradu.

Zaključak: Temeljem rezultata istraživanja možemo zaključiti kako je COVID-19 pandemija utjecala na mentalno zdravlje ljudi, stoga se potrošnja anksiolitika povećala 2021. godine u odnosu na 2019. godinu, iako to povećanje nije statistički značajno. Na području grada Osijeka najviše se propisivao alprazolam, diazepam i zolpidem, a u Josipovcu diazepam i alprazolam. Također zaključujemo kako su ljudi u velikoj većini zanemarili ostale nezarazne bolesti u koje se ubrajaju i psihički poremećaji, stoga je to jedan od razloga zašto povećanje propisanih anksiolitika nije toliko veliko.

Ključne riječi: anksiolitici; COVID-19 pandemija; mentalno zdravlje

8. SUMMARY

Title: Comparison of anxiolytic consumption before and during the COVID-19 pandemic

Objectives: The main aim of this study was to examine whether there is a difference in the use of anxiolytics before and during the COVID-19 pandemic. Among other objectives was to examine whether there was a difference in the amount of anxiolytics used according to the place of residence before and during the COVID-19 pandemic.

Study design: The research is organized as a cross-sectional study with historical data

Material and Methods: 4 family medicine clinics of the Osijek-Baranja County Health Center participated in the research. Cezih information system was used as a test instrument, from which data on the consumption of 7 anxiolytics were obtained (N05BA01 diazepam, N05BA04 oxazepam, N05BA06 lorazepam, N05BA08 bromazepam, N05BA12 alprazolam, N05CD02 nitrazepam and N05CF02 zolpidem) in the period from 1. 1. 2019 to 31. 12. 2019 and from 1. 1. 2021 to 31.12.2021.

Results: The results show that the prescriptiveness of anxiolytics increased during the COVID-19 pandemic in both urban and rural areas. The most prescribed drugs are alprazolam, diazepam and zolpidem. Also, this research shows that in 2021, more anxiolytics were used in rural areas than in the city.

Conclusion: Based on the results of the research, we can conclude that the COVID-19 pandemic affected people's mental health, so the consumption of anxiolytics increased in 2021 compared to 2019, although this increase is not statistically significant. In the area of the city of Osijek, alprazolam, Diazepam and zolpidem were mostly prescribed, and in Josipovac diazepam and alprazolam. We also conclude that the vast majority of people have neglected other non-contagious diseases, including mental disorders, so this is one of the reasons why the increase in prescribed anxiolytics is not so great.

Keywords: anxiolytics; COVID-19 pandemic; mental health

9. LITERATURA

1. Racionalna farmakoterapija [Internet]. Zdravo budi. 2020 [citirano 2022 svibanj 17].
Dostupno na: <https://www.zdravobudi.hr/clanak/kardiologija/racionalna-farmakoterapija-20148>
2. Ofori-Asenso R, Agyeman AA. Irrational Use of Medicines-A Summary of Key Concepts. Pharm Basel Switz. 2016 Oct 28;4(4):E35.
3. Psihofarmaci [Internet]. 2022 [citirano 17 svibanj 2022]. Dostupno na:
<http://medicinar.mef.hr/assets/arhiva/psihofarmaci.pdf>
4. Liang H, Hu B, Chen L, Wang S, Aorigele null. Recognizing novel chemicals/drugs for anatomical therapeutic chemical classes with a heat diffusion algorithm. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 01. studeni 2020.;1866(11):165910.
5. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [citirano 17. svibanj 2022.]. Dostupno na:
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N&showdescription=yes
6. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. 11.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
7. Božikov V, Bačić-Vrca V. Klinička farmacija i terapija. 2.izd. Zagreb: Školska knjiga; 2004.
8. Azevedo DS da S de, Lima E de P, Assunção AÁ. Factors associated with the use of anxiolytic drugs among military firefighters. Rev Bras Epidemiol Braz J Epidemiol. 21. ožujak 2019.;22:e190021.

9. Francetić I. Racionalna primjena lijekova. U: Francetić I, Degoricija V, ur. Racionalna primjena lijekova. 3. izd. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2005.
10. Sharbaf Shoar N, Bistas KG, Saadabadi A. Flumazenil. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citirano 17. svibanj 2022.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470180/>
11. Guina J, Merrill B. Benzodiazepines I: Upping the Care on Downers: The Evidence of Risks, Benefits and Alternatives. *J Clin Med.* 30. siječanj 2018.;7(2):17.
12. Zhu S, Noviello CM, Teng J, Walsh RM, Kim JJ, Hibbs RE. Structure of a human synaptic GABAA receptor. *Nature.* srpanj 2018.;559(7712):67–72.
13. Begić D, ur. Psihopatologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2016.
14. Bulat M, Geber J, Lacković Z. Medicinska farmakologija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 1999
15. Yeung KS, Hernandez M, Mao JJ, Haviland I, Gubili J. Herbal Medicine for Depression and Anxiety: A Systematic Review with Assessment of Potential Psycho-Oncologic Relevance. *Phytother Res PTR.* svibanj 2018.;32(5):865–91.
16. Thibaut F. Anxiety disorders: a review of current literature. *Dialogues Clin Neurosci.* lipanj 2017.;19(2):87–8.
17. Duke AN, Platt DM, Rowlett JK. Tolerance and Dependence following Chronic Alprazolam Treatment: Quantitative Observation Studies in Female Rhesus Monkeys. *Psychopharmacology (Berl).* travanj 2020.;237(4):1183–94.

18. Cheng T, Wallace DM, Ponteri B, Tuli M. Valium without dependence? Individual GABAA receptor subtype contribution toward benzodiazepine addiction, tolerance, and therapeutic effects. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 23. svibanj 2018.;14:1351–61.
19. Ait-Daoud N, Hamby AS, Sharma S, Blevins D. A Review of Alprazolam Use, Misuse, and Withdrawal. *J Addict Med.* veljača 2018.;12(1):4–10.
20. Licata SC, Rowlett JK. Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs: GABA(A) receptor modulation and beyond. *Pharmacol Biochem Behav.* srpanj 2008.;90(1):74–89.
21. Griebel G, Holmes A. 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* rujan 2013.;12(9):667–87.
22. Filaković P, suradnici. *Psihijatrija.* Osijek: Medicinski fakultet Osijek
23. Khan M, Adil SF, Alkathlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, i ostali. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules.* 23. prosinac 2020.;26(1):39.
24. Dinakaran D, Manjunatha N, Naveen Kumar C, Suresh BM. Neuropsychiatric aspects of COVID-19 pandemic: A selective review. *Asian J Psychiatry.* listopad 2020.;53:102188.
25. Shah SMA, Mohammad D, Qureshi MFH, Abbas MZ, Aleem S. Prevalence, Psychological Responses and Associated Correlates of Depression, Anxiety and Stress in a Global Population, During the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. *Community Ment Health J.* 27. listopad 2020.;1–10.

26. Nearchou F, Flinn C, Niland R, Subramaniam SS, Hennessy E. Exploring the Impact of COVID-19 on Mental Health Outcomes in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 16. studeni 2020.;17(22):E8479.
27. Marušić M. i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
28. George TT, Tripp J. Alprazolam. U: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citirano 17. svibanj 2022.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538165/>
29. Hockenhuil J, Amioka E, Black JC, Haynes CM, Dargan PI, Dart RC, i ostali. Nonmedical use of alprazolam in the UK: Results from a nationally representative survey. *Br J Clin Pharmacol*. kolovoz 2019.;85(8):1841–5.
30. Khan AA, Din IU, Khan AN, Khan I, Hanif H, Nawaz H. Benzodiazepine Use Among Resident Doctors In Tertiary Care Hospital. *J Ayub Med Coll Abbottabad JAMC*. prosinac 2019.;31(4):553–7.
31. Dean L. Diazepam Therapy and CYP2C19 Genotype. U: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, Kattman BL, i ostali, urednici. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012 [citirano 17. svibanj 2022.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379740/>
32. Deng J, Zhou F, Hou W, Silver Z, Wong CY, Chang O, i ostali. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. veljača 2021.;1486(1):90–111.

33. Hou CL, Wang SB, Wang F, Xu MZ, Chen MY, Cai MY, i ostali. Psychotropic medication treatment patterns in community-dwelling schizophrenia in China: comparisons between rural and urban areas. *BMC Psychiatry*. 05. kolovoz 2019.;19(1):242.
34. Togun AT, Mandic PK, Wurtz R, Jeffery MM, Beebe T. Association of opioid fills with centers for disease control and prevention opioid guidelines and payer coverage policies: physician, insurance and geographic factors. *Int J Clin Pharm*. travanj 2022.;44(2):428–38.
35. Gloster AT, Lamnisos D, Lubenko J, Presti G, Squatrito V, Constantinou M, i ostali. Impact of COVID-19 pandemic on mental health: An international study. *PloS One*. 2020.;15(12):e0244809.
36. Bejaković P. Living, Working and COVID-19, COVID-19 Series: Eurofound. *Rev Za Soc Polit*. 2021.;28(1):115–7.
37. Almeida M, Shrestha AD, Stojanac D, Miller LJ. The impact of the COVID-19 pandemic on women's mental health. *Arch Womens Ment Health*. prosinac 2020.;23(6):741–8.
38. Ali I. Impact of COVID-19 on vaccination programs: adverse or positive? *Hum Vaccines Immunother*. 01. studeni 2020.;16(11):2594–600.
39. Troiano G, Nardi A. Vaccine hesitancy in the era of COVID-19. *Public Health*. svibanj 2021.;194:245–51.

40. Mandić S, Pavošević T, Šahinović I, Horvat V, Mandić D, Lukić I, i ostali. FATAL INTOXICATION WITH QUETIAPINE AND NITRAZEPAM. Clin Chem Lab Med. 2015.;S1436.
41. Chang AY, Cullen MR, Harrington RA, Barry M. The impact of novel coronavirus COVID-19 on noncommunicable disease patients and health systems: a review. J Intern Med. travanj 2021.;289(4):450–62.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI

Ime i prezime: Lea Sarić

Datum i mjesto rođenja: 12. svibnja 1997. , Osijek, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Otokara Keršovanija 5, 31 000 Osijek, Republika Hrvatska

Telefon: +385 98 380 054

e-adresa: sariclea97@gmail.com; lsaric@mefos.hr

OBRAZOVANJE

2004. – 2012. Osnovna škola Franje Krežme, Osijek

2012. – 2016. III. gimnazija, Osijek

2016. – 2017. Medicinski fakultet, Novi Sad

2017. – 2022. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

STRUČNE AKTIVNOSTI

Predavanje o HPV-u u srednjim školama (2018.)

Studentska razmjena u Meksiku (2021.)