

PRIMJENA BENZODIAZEPINA U STOMATOLOGIJI

Negativni kritički stavovi ističu kako benzodiazepini nisu donijeli nikakav značajan napredak u liječenju anksioznih poremećaja, a i njihova primjena je praćena različitim komplikacijama., s vremenom je potrebno povećavati dozu što dovodi do ovisnosti, na brojne anksiozne poremećaje uopće i ne djeluju, zatim postoje tvrdnje kako liječenje benzodiazepinima nije etiološko i ne otklanja uzrok anksioznih poremećaja, već samo predstavlja privremeno potiskivanje simptoma koji se opet vrlo brzo i u velikom postotku slučajeva vraćaju. Mnogi liječnici danas izbjegavaju propisivati benzodiazepine baš zbog uvjerenja da oni nisu etiološka terapija. Unatoč ovakvim kritikama, benzodiazepini su ne samo najpopularniji anksiolitici već i jedna od najčešće propisivanih skupina lijekova uopće. Ubrajaju se u lijekove s najširim indikacijskim područjem i masovnom potrošnjom i mimo liječničkih preporuka. Danas je diazepam najpropisivaniji lijek u svijetu. Propisuju ih liječnici svih profila, a ljudi ih često uzimaju samoinicijativno za rješavanje stresnih, ali normalnih životnih situacija, a i liječnici ih ponekad propisuju kao nespecifičnu terapiju (placebo). Ako se racionalno propisuju benzodiazepini su vrlo učinkoviti i korisni lijekovi.

Do sredine ovog stoljeća medicina praktično nije raspolagala lijekovima za liječenje duševnih poremećaja jer su tek 1955. godine greškom i slučajno nađeni spojevi koji će u farmaceutskoj industriji postati najviše prodavani lijekovi.

Na hrvatskom je tržištu prisutno 10 različitih benzodiazepinskih lijekova s nekoliko puta toliko zaštićenih imena: alprazolam, bromazepam, diazepam, flurazepam, klonazepam, lorazepam, medazepam, midazolam, nitrazepam i oksazepam.

OSNOVNE FARMAKOLOŠKE OSOBINE

Kemijska struktura: Benzodiazepini su biciklički spojevi u kojih je benzenski prsten povezan s heterocikličkim sedmočlanim prstenom s dva atoma dušika. Klinički rabljeni su bijelo-žučkasti kristalini prašci, bez mirisa, topivi u organskim otapalima koji se moraju čuvati u zatvorenim tamnim bočicama, zaštićeni od zraka i svjetlosti.

Mehanizam djelovanja: Osnovni mehanizam djelovanja benzodiazepina je potenciranje inhibicijskog učinka neurotransmitora gama-aminomaslačne kiseline (GABA) na mjestu specifičnih GABA-A receptora.

Osnove farmakodinamike prijeko je potrebno poznavati za razumijevanje osnovnih pojmova o načinu djelovanja lijeka, njihovih učinaka, te onog što je najvažnije- njihovu racionalnu primjenu. Na molekularnoj razini benzodiazepini djeluju preko specifičnih benzodiazepinskih receptora kod kojih razlikujemo središnji i periferni receptor.

Središnji benzodiazepinski receptor ili mjesto prepoznavanja nalazi se u sklopu GABA receptora kojih postoje tri skupine: GABA-A, GABA-B i GABA-C receptori. GABA-A receptor je najvažniji inhibicijski receptor u središnjem živčanom sustavu koji posjeduje brzu sinaptičku transmisiju i preko kojeg djeluju i benzodiazepini. Vežanje benzodiazepina središnji benzodiazepinski receptor ne može otvoriti kloridni kanal i uzrokovati tako hiperpolarizaciju stanične membrane, međutim, konformacijski se mijenja GABA-A receptor tako da se povećava njegov afinitet za GABA-u koja svojim vezivanjem mijenja konformaciju ovog transmembranskog proteina te on postaje otvoren. Posljedica je hiperpolarizacija stanične membrane i brza sinaptička inhibicija. Pojednostavljeno, u nazočnosti benzodiazepina GABA djeluje jače. GABA-A je vrlo dinamičan receptor koji mijenja svoj sastav u normalnim i patološkim stanjima. Važno je znati kako je kompetitivni antagonist ovog receptora flumazenil, lijek koji se danas klinički koristi kao specifičan antidot pri težim otrovanjima benzodiazepinima, kao i pri paradoksalnim reakcijama na ove lijekove. Također ga koriste i anesteziolozi za brzo buđenje pacijenata iz opće anestezije. GABA-A receptori su nazočni u svim dijelovima središnjeg živčanog sustava i zato kad bi neselektivno, jednoliko potaknuli ove inhibicijske receptore ne bismo dobili nikakav selektivni npr. anksiolitički učinak, već bi cijeli središnji živčani sustav bio postupno inhibiran do kome i smrti. Zato benzodiazepini ne djeluju jednako na sve GABA-A receptore nego postoje dvije skupine: GABA-A receptori na koje benzodiazepini ne djeluju (?6 podjedinica u cerebelumu i ?4 podjedinica u kori velikog mozga i talamusu) i GABA-A receptori osjetljivi na benzodiazepine (?1 vezna mjesta u malom mozgu značajni za hipnotski učinak i ?2 u korteksu, hipokampusu i kralježničkoj moždini značajni za motoričku inkordinaciju). Većina benzodiazepina su neselektivni, te su alpidem i zolpidem trenutno klinički najvažniji selektivni agonisti za koje se smatra da imaju manju sklonosz izazivanju ovisnosti i tolerancije. Utvrđeno je da u ljudskom organizmu nastaju manje količine tvari benzodiazepinske strukture. U mozgu su nađene vrlo niske koncentracije diazepama i

nordiazepama, pa se misli da ovi «prirodni» benzodiazepini nastaju u probavnom sustavu djelovanjem bakterija. Pravi endogeni ligand benzodiazepinskih receptora je neuropeptid nazvan DBI ili inhibitor vezanja diazepama. Danas se DBI i srodni polipeptidi nazivaju endozepini i ono što je najčudnije je to da ne djeluju slično benzodiazepinima, već upravo suprotno, ovi neuropeptidi djeluju anksiogeno i prokonvulzivno, zbog čega se nazivaju inverznim agonistima.

Periferni benzodiazepinski receptori su još u fazama intenzivnih istraživanja koja ukazuju na moguće nove funkcije benzodiazepinskog sustava i potencijalno nove uporabe lijekova koji na njega djeluju.

Toksičnost i terapijska širina: Pri akutnoj primjeni benzodiazepini su razmjerno malo toksični, a najvažnija neželjena nuspojave su sedacija, vrtoglavica, ataksija, anterogradna amnezija, disartrija i konačno razvitak tolerancije i ovisnosti. U usporedbi sa starijim sedativima (prvenstveno barbituratima), terapijska širina benzodiazepina je velika. Moguća su smrtna trovanja, a tada je obično riječ o kombinacijama benzodiazepina s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava, najčešće s alkoholom. Međutim, ako se pojam terapijske širine ne shvati samo kao raspon između djelotvornih i smrtonosnih doza, već kao raspon između djelotvornih doza i doza koje uzrokuju nuspojave, onda je terapijska širina benzodiazepina razmjerno mala.

Od učinaka za stomatologa je najvažniji anksiolitički učinak, a ostali učinci su hipnotski koji je osnova za liječenje nesanica, učinak kojim se smanjuju autonomni i endokrini učinci stresa (smanjenje koncentracije adrenalina, noradrenalina, ACTH i kortizola u plazmi, a porast koncentracije hormona rasta i trijodtironina). Antiepileptički učinak je također važan u stomatološkoj praksi premda manje etiološki korišten jer se benzodiazepini prvenstveno koriste u liječenju epileptičkog statusa. U tu svrhu koriste se diazepam, nitrazepam, klordiazepoksid, te klonazepam za dugotrajnije liječenje. Ništa manje nije važan ni miorelaksantni učinak kojim benzodiazepini smanjuju rigidnost mišića pri cerebralnoj paralizi, a rabe se i pri spastičnosti kod drugih oštećenja gornjeg motoneurona, intravenski za ublažavanje simptoma tetanusa, a tvrdi se da su djelotvorni pri svim vrstama mišićnih grčeva. Ostali učinci su amnestički (anterogradna amnezija), povećano uzimanje hrane (ponekad i hiperfagija) i imunostimulativni učinak.

Razlike među benzodiazepinima:

Sa farmakokinetčkog stajališta benzodiazepine možemo podijeliti na:

- benzodiazepini s kratkim djelovanjem (2-7 h, npr. midazolam)- liječenje problema uspavlivanja i za preanestetsku medikaciju
- benzodiazepini sa srednje dugim učinkom (7-20 h, npr. lorazepam, oksazepam)- za liječenje problema čestog noćnog buđenja
- benzodiazepini s dugim učinkom (20-250 h, npr. flurazepam, diazepam, prazepam)- za produženje sna

Druga farmakodinamska podjela je:

- benzodiazepini brzog početka djelovanja (klorazepat, diazepam)
- benzodiazepini nešto sporijeg početka djelovanja (lorazepam)
- benzodiazepini sporog nastupa djelovanja (oksazepam, prazepam)

Za stomatologa je važno znati da diazepam brže djeluje primijenjen u tabletama nego muskularno jer jedini pouzdanu resorpciju nakon intramuskularne primjene imaju lorazepam i midazolam. Farmakodinamski benzodiazepini se razlikuju prema afinitetu za svoja vezna mjesta tj. prema jačini djelovanja. Selektivnost učinakabenzodiazepina ili razlike u nastanku tolerancije danas se pokušavaju objasniti ponajprije različitim afinitetom pojedinih benzodiazepina za podtipove benzodiazepinskih receptora. Nažalost, ne zna se koji je molekularni oblik GABA-A receptora najznačajniji za anksiolitičko, a koji za hipnotsko ili antiepileptično djelovanje benzodiazepina, te na temelju molekularnih učinaka ne možemo predvidjeti koji bi lijek bio najpovoljniji za pojedinog pacijenta, stoga liječnici najviše koriste vlastita iskustva i rezultate kliničkih pokusa.

Nuspojave: Neurološke nuspojave su ataksija, omaglica, mišićna slabost, parestezija i nistagmus. Psihijatrijske su najbrojnije: sedacija, pospanost, oslabljena pažnja, usporene psihomotorne reakcije, smetnje pamćenja, anterogradna amnezija, agresivnost, halucinacije, manična stanja, depersonalizacija i disocijativna stanja. Kod kardiovaskularnog sustava nema ozbiljnih nuspojava pa se benzodiazepini mogu dati kod srčanih aritmija i infarkta miokarda, te prilikom angiografije i kardijalne kateterizacije. Ostale, manje izražene nuspojave, su respiratorne, gastrointestinalne, endokrinološke, metaboličke, hematološke i dermatološke. Potrebno je izbjegavati primjenu benzodiazepina kod trudnica zbog njihovog teratogenog učinka. Svakako najznačajnija nuspojava je razvoj ovisnosti i tolerancije na ove lijekove. Apstinencijski sindrom obilježava podražljivost, nesanica, panični napadaji,

tremor ruku, znojenje, bolovi u mišićima i konvulzije. Tolerancija je posljedica smanjenja broja benzodiazepinskih receptora tijekom dugotrajne upotrebe tj. pojave hiposenzitivnosti.

Interakcije: Zbog široke primjene benzodiazepina velika je mogućnost njihove primjene pacijentima koji su pod terapijom drugim lijekovima. Najvažnije farmakodinamske interakcije su pojačanje depresije uz depresore SZS-a, moguća paraliza mišića uz miorelaksatore, smanjen učinak uz teofilin. Resorpciju benzodiazepina ubrzavaju alkohol i hrana, a usporavaju antacidi i ranitidin. Koncentraciju povisuju inhibitori mikrosomalnih enzima jetre, a snižuju aktivatori istih.

Klinička primjena: U suvremenoj medicini ova skupina lijekova se koristi za liječenje 4 skupine bolesti: anksiozni poremećaji, poremećaji spavanja, poremećaji vezani za alkoholizam i druge ovisnosti i psihoza poput shizofrenije. Detaljnije je opisana skupina anksioznih poremećaja s kojom se stomatolog najčešće susreće.

Pri propisivanju anksiolitika uvijek treba imati na umu činjenicu kako je odstranjivanje etioloških činitelja temeljno načelo liječenja anksioznih poremećaja. Treba razlikovati normalnu anksioznost koja ima zaštitnu funkciju i stimulira osobu na rješavanje opasne situacije, te patološku anksioznost koja blokira korištenje potencijala ličnosti, dovodi do neprimjerene ponašanja i može rezultirati psihičkim slomom. Anksiolitike ne treba davati za normalnu anksioznost i stresove svakodnevnog života. Pravilo je da pacijenta treba držati na najmanjoj mogućoj dozi koja dobro kontrolira simptome, a pri prestanku uzimanja dozu treba postupno smanjivati. Liječenje benzodiazepinima ne smije trajati predugo pa se smatra da je terapija duža od 4 tjedna *vitium artis*. U liječenju izrazito anksioznih, delirantnih i psihotičnih bolesnika može se primijeniti brza trankvilizacija pacijenta davanjem benzodiazepina do uspavljivanja. U takvim je situacijama važno poznavati benzodiazepine za parenteralnu primjenu- diazepam, lorazepam i klordiazepoksid. Benzodiazepini se nikada međusobno ne kombiniraju jer su u manjim dozama anksiolitici, a u većim hipnotici pa za to nema opravdanog razloga. Najčešći oblici anksioznih poremećaja su fobije (psihička i fizička reakcija straha na objekte i situacije koje su relativno bezopasne), zatim panični poremećaj (napadaji paničnog straha koji nisu uvjetovani opasnošću ili psihičkom bolešću), generalizirani anksiozni poremećaj (sveprožimajući osjećaj strepnje i tjeskobe), miješani anksiozno-depresivni poremećaj, opsesivno-kompulzivni poremećaj (prisilne misli i radnje koje pacijent doživljava kao strane i nametnute), akutna reakcija na stres, posttraumatski stresni poremećaj, poremećaj prilagodbe, hipohondrijski poremećaj i sindrom depersonalizacije-derealizacije.

LITERATURA

Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines; *Drugs* 1994;48:25-40

Hotujac Lj., Šagud M. Racionalna primjena benzodiazepina; *Pharmaca* 1995;33:47-59

Jakovljević M., Lacković Z. Benzodiazepini u suvremenoj medicini; *Medicinska naklada*, 2001.