

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 propisanih 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 nadeni 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 središnjem benzodiazepinski receptor ne može otvoriti klorid-

ni 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 veživanjem 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 ($\alpha 6$ podjedinica u cerebelumu i $\alpha 4$ podjedinica u kori velikog mozga i talamusu) i GABA-A receptori osjetljivi na benzodiazepine ($\alpha 1$ vezno mjesto u malom mozgu značajni za hipnotski učinak i $\alpha 2$ 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 sklonost izazivanju ovisnosti i tolerancije. Utvrđeno je da u ljudskom organizmu nastaju manje količine tvari benzodiazepinske strukture. U mozgu su nadene 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 vežanja 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 anksigeno 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 razinjerno malo toksični, a najvažnija neželjena nuspojave su sedacija, vrtoglavica, ataksija, anterogradna amnezija, disartrijska i konačno razvitak tolerancije i ovisnosti. U usporedbi sa starijim sedativima (prvenstveno barbiturati), 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



preporuke proizvođača, tek tada možemo pristupiti čišćenju instrumenata, sortiranju za sterilizaciju, a ono što nije moguće sterilizirati završno, dezinficiramo visokovrijednim dezinficijensom. Obzirom da među instrumentima ima puno oštih predmeta blagodat je raditi sa ultrazvučnim aparatima za čišćenje koji osim dezinfekcije i dobro očiste instrumente.

U stomatološkoj ordinaciji treba obratiti pažnju i na dezinfekciju otisaka te protetskih nadomjestaka. Prije uzimanja otisaka poželjno je pacijentu dati da ispire usta vodenom otopinom klorheksidina niske koncentracije kako bi se broj mikroorganizama sveo na najmanju moguću mjeru. Otiske temeljito isperemo pod tekućom hladnom vodom, a onda ih dezinficiramo. Ispitivanja su pokazala (neka su provedena na Klinici za stomatologiju KBC-a Zagreb) da su otisni materijali podložni dimenzijskim promjenama, stoga ih treba poprskati dezinficijensom i odložiti na ubrus. Uranjanje u dezinficijens dolazi u obzir samo za neke gumaste materijale te stoga treba obratiti pozornost na upute proizvođača. Protetske nadomjestke prije stavljanja u usta potrebno je dezinficirati, kao i prije vraćanja na sadreni model i odnošenja u laboratorij.

Svi otpaci, kontaminirani ili ne kontaminirani, ukoliko nisu oštri, bacaju se u vrećice s ljepljivom trakom s oznakom "Nečisto". Na kraju radnog dana vrećica se uklanja i zalijepi samoljepljivom trakom koja se već nalazi na vrećici i odloži u crvenu vreću za infektivni otpad. Pravilno odlaganje korištenih igala i ostalog oštrog otpada mora se uvijek kontrolirati. Igle se odlažu u neprobajne plastične spremnike ispunjene dezinficijensom, zatvorene čepom, a tek tada se odlažu u vreće za infektivni otpad i spaljuju.

Posebno treba naglasiti postupak kod rada s iglama. Prije odlaganja u neprobajne kutije, igle se **ne smiju** savijati ni vraćati u svoje originalne omote ili ležišta jer su upravo to uzroci čestim ubodima.

Sterilizacija

Nakon dezinfekcije i sortiranja instrumenata i pribora pristupamo sterilizaciji onog dijela gdje je to moguće. Sterilizacija je postupak ili proces kojim se uništavaju sve vrste i svi oblici mikroorganizama, uključujući i bakterijske spore do te mjere da se na standardnim medijima za kultiviranje ne mogu dokazati, odnosno da na njima mikroorganizmi ne rastu. Dakle sterilno znači lišeno svake kategorije života. Ovu definiciju sterilizacije koristimo uvijek kada želimo istaknuti razliku između sterilizacije i dezinfekcije.

Važno je pitanje pri razmatranju metode sterilizacije brzina uginjanja mikroorganizama i vrijeme trajanja sterilizacije. Brzina uništavanja mikroorganizama u izravnom je odnosu s brojem prisutnih organizama u bilo kojem trenutku. I danas se najčešće primjenjuje u praksi toplina kao sterilizacijski medij:

bilo u obliku suhog zraka, bilo u obliku zasićene vodene pare pod tlakom. Većina stomatoloških ordinacija u našoj zemlji opremljena je samo sterilizatorima na vrući zrak, sa temperaturom korištenja od 150-170 °C, u trajanju od 1,5 do 2 sata. Kod jedne vrste aparata zrak se zagrijava, pa odlazi topao u gornje dijelove komore i tako struji između izloženih predmeta. Druga vrsta aparata ima ugrađene motore koji upuhuju vrući zrak i tako osiguravaju cirkulaciju, što se smatra prednošću. Suhi se sterilizator nikada ne smije pretrpati, jer ostaje premalo vrućeg zraka koji cirkulira i zagrijava. Najveća prednost sterilizacije vrućim zrakom je snaga penetracije, nekorozivnost, ne oštećuje oštre instrumente i ne erodira staklo. Nedostaci su sljedeći: sporost kod zagrijavanja na djelotvornu temperaturu, dugo vrijeme izlaganja, primjena visokih temperatura (izaziva oštećenja), i tendencija stvaranja naslaga. Svaka sestra mora posvetiti pažnju čistoći instrumenata koje sterilizira, jer se organski materijal na njima sprži i trajno zapeče.

Pod uvjetom da se suha sterilizacija primjenjuje ispravno i kontrolirano, ona zadovoljava sterilizacijske kriterije. Međutim, proces je dugotrajan, a brojna su istraživanja pokazala da suha toplina štetnije djeluje na metalne instrumente i ostali pribor nego vlažna, jer remeti kristalnu strukturu metala pa predmeti postaju krhkiji i manje elastični, dok predmeti od tekstila požute i smanjuje im se moć upijanja. Zbog toga se, gdje god je to moguće, preporučuje sterilizacija autoklaviranjem tj. parom ili vlažnom toplinom. Kod ove sterilizacije vrijeme sterilizacijskog procesa ovisi o vrsti uređaja, vrijednosti postignute temperature, te tlaku i kvaliteti vodene pare. Glavne prednosti parne sterilizacije su njena jednostavnost, brzina i ekonomičnost. Osnovni je nedostatak da se ne može primijeniti kod materijala osjetljivih na vlagu i toplinu. Iz svega prethodnog možemo zaključiti da nijedna metoda nije savršena, svakoj se može pronaći određen broj nedostataka.

Ako posjedujemo suhi sterilizator i autoklav, izbor metode sterilizacije ovisit će o vrsti materijala koji se sterilizira i o njegovoj kompatibilnosti sa sterilizacijskim medijem. Za pravilan izbor materijala za sterilizaciju treba sortirati i kategorizirati na onaj otporan na visoke temperature, te onaj kojeg visoke temperature oštećuju.

Nakon sterilizacije potrebno je izvršiti i kontrolu postupka. Kontrola sterilizacije provodi se fizikalnim, kemijskim i biološkim postupcima. Fizikalni postupci kontrole sterilizacije su kontrola temperature, vremena i tlaka. Kemijski indikatori rade na principu reakcije i interakcije kemijskih supstancija sa sterilizacijskim medijem. Očitavanje rezultata osniva se na promijeni boje indikatora. Biološka kontrola vrši se bakterijskim sporama koje su posebnom obradom integrirane u papirne trake. Za biološku kontrolu kod suhe sterilizacije upotrebljavamo spore *Bacillus Subtilisa*, a za kontrolu parne sterilizacije spore *Bacillus Stearothermophilusa*.

