

Uporaba Praxitena[®] (oksazepam) u kliničkoj praksi

Use of Praxiten[®] (Oxazepam) in Clinical Practice

Vera Folnegović-Šmalc¹, Robert Varda²

¹Klinika za opću i forenzičku psihijatriju i kliničku psihofiziologiju

Psihijatrijska bolnica Vrapče

10090 Zagreb, Bolnička 32

²10010 Zagreb, Šenova 9

Sažetak Praxiten[®] (oksazepam) jedan je od najpoznatijih psihoaktivnih lijekova u nas. Mehanizam djelovanja je pojačanje učinaka središnjega najrasprostranjenijeg inhibicijskog neurotransmitora gama-aminomaslačne kiseline (GABA). Bioraspoloživost oksazepama je od 65 do 85%. Vrijeme poluživota oksazepama je oko 10 sati. Oksazepam ima blago odgođen početak djelovanja za razliku od npr. diazepam ili flurazepam te stoga ima manji potencijal za razvijanje ovisnosti. Praxiten[®] je svakako vrlo koristan lijek za velik broj pacijenata koji pate od anksioznosti i nesаницe, kao i apstinencijskih simptoma tijekom odvikavanja od alkoholnih pića. Osobito je koristan u pacijenata kojima ne treba žurna i robustna anksioliza, u starijih pacijenata koji pate od nesаницe, osobito s tegobama prosnivanja sredinom noći. Zbog kratkog djelovanja oksazepam će manje vjerojatno prouzročiti jutarnju mamurnost od npr. diazepam. Kako oksazepam nema oksidacijsku biotransformaciju u jetri, on je vjerojatno dobar izbor u pacijenata koji rabe velik broj lijekova ili u onih u kojih je oštećena eliminacija benzodiazepina.

Ključne riječi: oksazepam, biotransformacija, benzodiazepin, bioraspoloživost

Summary Praxiten[®] (oxazepam) is one of the most known psychoactive medicinal products in Croatia. It acts by increasing the action of the major inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid. The bioavailability of oxazepam is 65% to 85%. Its half-life is about 10 hours. Its onset of action is rather slow, unlike that of diazepam or flurazepam, which makes its addiction potential lower. Praxiten[®] is a very useful medicinal product for a number of patients suffering from anxiety and insomnia, as well as alcohol withdrawal symptoms. It is particularly useful in patients who do not require urgent and robust anxiolysis, and in elderly patients suffering from insomnia, especially those who have trouble staying asleep. Due to its short action, oxazepam is less likely than, for instance, diazepam to cause morning drowsiness. As oxazepam does not undergo hepatic oxidative biotransformation, it is probably a good choice in patients taking a large number of drugs or those with impaired benzodiazepine elimination.

Key words: oxazepam, biotransformation, benzodiazepine, bioavailability

Iz svakodnevne kliničke prakse znamo da je Praxiten[®] (oksazepam) jedan od najpoznatijih psihoaktivnih lijekova u nas. Dugo je u uporabi, a pripada skupini lijekova s nekoliko indikacija, no primarna mu je namjena uklanjanje anksioznosti. Kako je svrha lijeka izliječiti bolest ili neko stanje, ili barem ukloniti nepovoljnost i neugodnost simptoma, oksazepam, kao učinkovit anksiolitik, i cijela skupina benzodiazepina kojoj pripada rado su propisivani i uzimani lijekovi.

Povijesna zanimljivost – slučajno otkriće benzodiazepina

Barbiturati su bili otkriveni još 1868. godine i upotrebljavali se kao jedini pravi sedativno-hipnotički lijekovi gotovo sto godina do otkrića benzodiazepina, ali su imali izrazito

malenu terapijsku širinu i kao takvi su bili opasni za uporabu bez izravnoga stručnog nadzora (1).

Leo Henryk Sternbach, rođen u našoj Opatiji u austrougarsko vrijeme početkom dvadesetog stoljeća, radeći u farmaceutskoj industriji u Sjedinjenim Američkim Državama za vrijeme utrke za pronalaskom lijekova za umirenje koji nemaju toksične učinke poput barbiturata, otkrio je benzodiazepine proučavajući tricikličke spojeve koje je sam sintetizirao dvadesetak godina ranije u Krakowu u Poljskoj. Kako ti sintetizirani spojevi nisu imali zanimljivih farmakoloških osobina, bili su odbačeni (2). Dvije godine kasnije Sternbachov asistent je navodno čisteći police u laboratoriju, upitao svog mentora što će s bijelim, u vodi topljivim praškom nađenim u zadnjoj bočici, baciti ga ili ga poslati na daljnje testiranje. Kratko oklijevajući, Sternbach je odlučio neka se tvar protokolarno obradi i dobio je sljedeći rezultat: "Tvar u miševa ima hipnotičke, sedativne i antistrihinske učinke, slične učinku meprobamata." Znanstvenik

je naknadno shvatio da je napravio "pogrešku" tijekom sinteze. Radilo se o klordiazepoksidu koji je u veljači 1960. godine postao prvi registrirani benzodiazepin. Ubrzo su ga slijedili i ostali spojevi iz te skupine lijekova.

Primum nil nocere

Svakom je liječniku bilo koje grane medicine najveće zadovoljstvo ozdravljenje ili što je moguće veće prizdravljenje njegova pacijenta, a u tome im pomaže učinkovita terapija. U propisivanju lijekova svakako se valja pridržavati pravila racionalne farmakoterapije.

Ovdje su ukratko prikazane specifične osobine oksazepama (Praxiten®, PLIVA) koje je dobro poznavati.

Mehanizam djelovanja oksazepama

Oksazepam pojačava učinak središnjega najrasprostranjenijeg inhibicijskog neurotransmitora gama-aminomslasne kiseline (GABA). Kad se oksazepam veže na specifično benzodiazepinsko vezno mjesto na GABA-A post sinaptičkom receptoru koji je transmembranski protein, promijeni se njegova alosterička struktura: ovo djelovanje omogućava masovni utok iona kalija u živčanu stanicu, što brzo prouzroči njezinu hiperpolarizaciju (smirenje). Za to isto vezno mjesto afinitet imaju i antagonisti benzodiazepina poput flumazenila (antidot za benzodiazepine) i neke druge endogene tvari.

Farmakokinetika

Oksazepam se dobro apsorbira u probavnom sustavu bez obzira na unos hrane. Bioraspoloživost mu je od 65 do 85% (3). Vršna se koncentracija u plazmi postiže 3 sata nakon peroralne primjene. Uravnotežena se koncentracija postiže nakon dva dana primjene. Osobitost je oksazepama da pokazuje minimalni akumulacijski učinak nakon višekratnog uzimanja, brzo postiže uravnoteženu koncentraciju nakon početka davanja te se nakon ukidanja brzo izlučuje iz organizma. Ova je činjenica različita u odnosu na diazepam koji se dosta akumulira pri ponovljenim dozama unutar istog dana, a eliminacija je nakon ukidanja sporija (4). Oko 90% oksazepama vezano je za proteine plazme. Vrijeme poluživota oksazepama je oko 10 sati osim u pacijenata s vrlo teškom renalnom insuficijencijom kada je produljeno na 48 sati. Oksazepam prolazi placentalnu barijeru, a nalazi se i u majčinu mlijeku.

Biotransformira se konjugacijom u jetri i izlučuje se 98% urinom.

Biotransformacija benzodiazepina utječe na brzinu eliminacije

Općenito se benzodiazepini u organizmu metaboliziraju na

tri načina (5). Primjerice, diazepam se metabolizira oksidacijom u jetri, što je primjer biotransformacije skupine benzodiazepina s dugim poluživotom eliminacije i, nakon višekratnog doziranja, većeg akumuliranja izvorno unesenoga lijeka i/ili aktivnih metabolita. Tako se metabolički klirens može produljiti u starijih ljudi, u ljudi s bolestima jetre kao što su ciroza ili hepatitis, a i u onih koji uzimaju npr. cimetidin ili neke pripravke estrogena. Zanimljivo je da je oksazepam jedan od metabolita diazepama, međutim, on je prisutan samo u niskim koncentracijama te se dalje brzo biotransformira s ciljem izlučivanja iz organizma.

Druga skupina benzodiazepina kojoj pripada oksazepam biotransformira se konjugacijom glukuronidom te zbog toga ima relativno kratko poluvrijeme eliminacije, a akumuliranje lijeka u organizmu nakon višekratnog doziranja znatno je manje nego kod prvog načina biotransformacije. Starija dob, bolesti jetre i istodobna primjena metaboličkih inhibitora znatno manje utječu na konjugaciju od oksidacije kao način biotransformacije, odnosno omogućavanja izlučivanja iz organizma. Oksazepam također ima malen broj metabolita koji se uklanjaju glomerularnom filtracijom i njihova je farmakološka aktivnost nepoznata.

Treća skupina benzodiazepina biotransformira se nitroredukcijom, uklanjanjem nitroradikala. Toj skupini pripada npr. klonazepam i još posve malen broj benzodiazepina.

Kliničke implikacije brzine nastupanja učinka lijeka

Poželjnost brzog nastupanja djelovanja benzodiazepina ovisi o više varijabla (4). Tako je, primjerice, u liječenju nesаницe s vodećim tegobama usnivanja brzo nastupanje djelovanja poželjno. Oksazepam ima blago odgođen početak djelovanja za razliku od npr. diazepama ili flurazepama, ali se to može kompenzirati nešto ranijim uzimanjem prije spavanja. Oksazepam će manje vjerojatno prouzročiti jutarnju mamurnost od npr. diazepama. Ako se oksazepam uzima neposredno prije spavanja, on će vjerojatno osobito koristiti pacijentima koji imaju tegobe prosnivanja, a lakše usnu. Što se tiče djelovanja na anksioznost, pretpostavlja se da je brz anksiolitički učinak povoljan. Ima, međutim, pacijenata koji brzi učinak benzodiazepina doživljavaju nepovoljnim. To se osobito odnosi na pacijente koji tada imaju doživljaj gubitka osobne kontrole, ili se osjećaju pospano ili prenapro opušteno.

Brzina nastupanja učinka lijeka i potencijal za razvoj ovisnosti

Razmišljajući iskustveno, ličnosti sklone ovisnostima o tvarima radije će steći ovisnost o lijekovima čiji učinak nastupa brzo (npr. diazepam ili alprazolam) nego npr. o oksazepamu, barem tijekom razvijanja ovisnosti općenito. Promatrajući duljinu djelovanja benzodiazepina, možemo upozoriti na jednu studiju ukidanja dugodjelujućih (diazepam i klorazepam) i kratkodjelujućih (lorazepam i alprazolam)

benzodiazepina gdje je pokazano da se ovisnost ne razvija češće primjenom kratkodjelujućih u odnosu na dugodjelujuće benzodiazepine (6). Međutim, dodatno je pokazano da su apstinencijski simptomi češći, ali ne i teži nakon ukidanja kratkodjelujućih benzodiazepina nasuprot dugodjelujućima (7). Čini se da je alprazolam, glede razvoja ovisnosti, povezan s problemima kojih nema s drugim benzodiazepinima uključujući oksazepam (4). Postoji retrospektivna studija u kojoj je 78 pacijenata uzimalo alprazolam koja je pokazala ovo: težina nuspojava izravno je povezana s dozom i trajanjem liječenja, doza se s vremenom povisivala, bilo je vrlo teško ukinuti alprazolam prema standardnim uputama o lijeku i dodatno, alprazolam može prouzročiti apstinencijske simptome dok je još u organizmu (8).

Terapijske indikacije

Praxiten® (tablete od 15 mg oksazepama) u nas je registriran u sljedećim indikacijama (3):

1. ublažavanje tjeskobe, napetosti, nemira, razdražljivosti, bilo da se simptomi pojavljuju neovisno ili su posljedica organske bolesti;
2. za liječenje nesanicе, posebice ako je povezana s tjeskobom;
3. za liječenje anksioznosti povezane s apstinencijskim sindromom u ovisnika o alkoholu.

Tjeskoba, napetost, nemir i razdražljivost česti su simptomi. Ako su oni izraženi, ali ne do razine paničnog napada, oksazepam je možda lijek izbora u ljudi koji prije nisu imali iskustva s uzimanjem benzodiazepina računajući na njegov relativno postupan nastup djelovanja, na umjerenu jačinu djelovanja u nižim i srednjim dozama i na relativno manju mogućnost razvijanja ovisnosti. Ipak, spomenuti manji potencijal oksazepama za razvoj ovisnosti treba uzeti *cum grano salis*. Nadalje, ako pacijent uzima veći broj drugih lijekova koji se uklanjaju oksidacijom u jetri, radi li se o pacijentu s bolesnom jetrom dovoljno očuvane funkcije (npr. hepatitis i ciroza), starijem pacijentu (sporija biotransformacija lijekova, nepovoljan učinak npr. diazepam na kogniciju osobito u starijih), pacijentu koji ujutro osjeća nedovoljnu budnost nakon primjene npr. diazepam ili flurazepam, pacijentu koji uzima disulfiram tijekom održavanja apstinencije od alkoholnih pića (manje interakcija s oksazepamom), možda bi oksazepam također bio benzodiazepin prvog izbora.

Kombinacija s antidepressivima

U podlozi izražene anksioznosti vrlo često je depresija. Ta da je nužno etiološko liječenje, tj. uporaba antidepressiva. Anksioznost se u početku uzimanja antidepressiva može privremeno pojačati. To valja imati na umu kad je riječ o pridržavanju propisane terapije tijekom liječenja. Generalizirani anksiozni poremećaj (GAD) rjeđi je u starijih nego u mlađih odraslih ljudi. Za liječenje GAD-a u starijih ljudi preporučuje se obično npr. citalopram (Starcitin®) i venlafaksin (Velafax®) u dozama do 150 mg na dan zato da ne prevlada noradrenalinški nad serotoninškim učinkom (9). Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina kao što su citalopram (Starcitin®) i escitalopram obično su dobro podnošljivi u odraslih, kao i dualni inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina - venlafaksin (Velafax®). U početku liječenja antidepressivima obično se kao pomoćni, simptomatski lijek uključi i benzodiazepin dok se ne покаže učinak antidepressiva za što može trebati nekoliko tjedana. Oksazepam (Praxiten®) često je dobar izbor. Prvoj skupini navedenih antidepressiva pripada i paroksetin (Deprozol®). Smatra se da je kombinacija paroksetina i oksazepama dobro podnošljiva, međutim ga zbog više interakcija s drugim lijekovima valja prije propisati u mlađih, nego starijih odraslih.

faksin (Velafax®) u dozama do 150 mg na dan zato da ne prevlada noradrenalinški nad serotoninškim učinkom (9). Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina kao što su citalopram (Starcitin®) i escitalopram obično su dobro podnošljivi u odraslih, kao i dualni inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina - venlafaksin (Velafax®). U početku liječenja antidepressivima obično se kao pomoćni, simptomatski lijek uključi i benzodiazepin dok se ne покаže učinak antidepressiva za što može trebati nekoliko tjedana. Oksazepam (Praxiten®) često je dobar izbor. Prvoj skupini navedenih antidepressiva pripada i paroksetin (Deprozol®). Smatra se da je kombinacija paroksetina i oksazepama dobro podnošljiva, međutim ga zbog više interakcija s drugim lijekovima valja prije propisati u mlađih, nego starijih odraslih.

Doziranje i način primjene

Dozu lijeka i trajanje liječenja valja individualno prilagoditi pacijentu te primjenjivati najniže djelotvorne doze u što kraćem vremenu. Ima kliničara koji ne preporučuju trajanje liječenja duže od mjesec dana, dok drugi govore o periodu od četiri mjeseca kao vremenskom pragu iznad kojeg se može smatrati da se u pacijenta razvila ovisnost o benzodiazepinima. Oprez je svakako potreban. Praxiten® se u odraslih daje na sljedeći način: jedna do dvije tablete dva do tri puta na dan te dodatna tableta prije spavanja po potrebi (3). Za liječenje nesanicе daje se jedna ili dvije tablete sat vremena prije spavanja. U starijih se daje manja učinkovita doza koja se po potrebi može povisivati. Oksazepam nije namijenjen liječenju djece.

U svakome pojedinom slučaju valja se držati općih načela primjene benzodiazepina pa tako i oksazepama: ispravno postavljena indikacija i odabir benzodiazepina, niže početne doze s postupnim povišenjem do optimalne doze, ne koristiti benzodiazepine predugo, postupno snižavati dozu prije ukidanja, mogućnost brze tranquilizacije pacijenta (npr. diazepamom), misliti na moguće interakcije s drugim lijekovima, izbjegavati neracionalne kombinacije lijekova, voditi računa o kvaliteti života, vozačkoj i radnoj sposobnosti (2).

Kontraindikacije

Oksazepam ima sljedeće kontraindikacije: preosjetljivost na benzodiazepine uključujući oksazepam i sastojke pripravka (tablete, laktoza), akutna plućna insuficijencija, apneja, psihoza, glaukom uskog kuta, miastenija gravis, dječja dob.

Nuspojave

Oksazepam je načelno dobro podnošljiv lijek. Ako se jave nuspojave, one se obično primijete na početku liječenja i obično se smanjuju ili nestaju redovitom uporabom ili sniženjem doze. Nuspojave mogu nastati u više organskih su-

stava i zato je važno dobro proučiti uputu o lijeku, kao i kod svih ostalih lijekova.

Uporaba benzodiazepina u starijih ljudi ima specifičnih rizika: kognitivne smetnje (koje su manje izražene uporabom nižih doza oksazepama nego npr. diazepam), sediranost tijekom dana, psihomotorna usporenost, nestabilnost hodanja, padovi (9). O tome treba voditi računa prilikom propisivanja lijeka.

Zaključak

1. Oksazepam je klinički učinkovit benzodiazepin.
2. Primjena oksazepama nema većih ili više rizika od primjene drugih benzodiazepina.
3. Različite farmakokinetičke osobine pojedinih benzodiazepina utječu na klinički učinak (oksazepam ima polaganiji nastup učinka i brže se izlučuje iz organizma što se može iskoristiti terapijski).
4. Kako oksazepam nema oksidacijsku biotransformaciju u jetri (kao velik broj ostalih lijekova), oksazepam je vjerojatno dobar izbor u pacijenata koji rabe velik broj lijekova (za tjelesne bolesti i stanja) ili u onih u kojih je oštećena eliminacija benzodiazepina. O tome treba odlučiti individualno u svakog pacijenta (4).
5. Tijekom racionalne farmakoterapije oksazepam ima manju vjerojatnost da će se razviti ovisnost (10).
6. Prekid primjene oksazepama trebao bi biti postupan.
7. Oksazepam u usporedbi npr. s diazepamom može pokazati sljedeće kliničke značajke: manje nuspojave u starijih ljudi, kao i manje nuspojave u onih u kojih je metabolizam diazepamom iz različitih razloga usporen, oksazepam može imati manji potencijal za razvijanje ovisnosti, a izgleda da je oksazepam bolji izbor od diazepamom u ambulantnom liječenju apstinencijskih tegoba u ovisnika o alkoholnim pićima, osobito u onih koji uzimaju disulfiram i u onih koji imaju barem početno oštećenje jetrene funkcije (4) (tablica 1).
8. Čini se da i kraća i produžena uporaba oksazepama u usporedbi s npr. alprazolamom ima manje vjerojatno-

sti nastanka nuspojava. Oksazepam se povezuje s manjom vjerojatnošću razvijanja ovisnosti i individualno moguće lakšim liječenjem razvijene ovisnosti nego kod uporabe alprazolama (4, 10) (tablica 1).

Tablica 1. Neke značajke oksazepama u usporedbi s diazepamom i alprazolamom (modificirano prema Ayd FJ, 1990)

	oksazepam	diazepam	alprazolam
Potencijal za zlorababu	niži	visok	visok
Apstinencijski simptomi	češći i blaži	rjeđi i umjereni	češći i teži
Potencijal za razvijanje ovisnosti	nizak	srednji	viši
Brzo izlučivanje iz organizma	da	ne	da
Oksidativna biotransformacija u jetri/mogućnost interakcija	slaba	jaka	prisutna
Akumulacijski potencijal u organizmu	nizak	visok	nizak
Kratkodjelujući	da	ne	da
Brz nastup djelovanja	ne	da	da

Praxiten® je svakako vrlo koristan lijek za velik broj pacijenata koji pate od anksioznosti i nesаницe, kao i apstinencijskih simptoma tijekom odvikavanja od alkoholnih pića. Osobito je koristan u pacijenata kojima ne treba žurna i robustna anksioliza, u starijih pacijenata koji pate od nesаницe (zbog postupnog nastupanja djelovanja oksazepam se tada uzima sat vremena prije spavanja), osobito s tegobama prosnivanja sredinom noći, u pacijenata s velikim brojem ostalih lijekova (valja individualno procijeniti metaboličke putove eliminacije te stanje jetrene i bubrežne funkcije). Manji potencijal oksazepama za razvoj ovisnosti dobro je dokumentiran u literaturi, međutim, potrebno je potruditi se u pogledu doze i duljine primjene, kao i kod primjene svih ostalih benzodiazepina, naći najbolje rješenje za svakog pacijenta pojedinačno.

Literatura

1. HOTUJAC LJ i sur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
2. JAKOVLJEVIĆ M, LACKOVIĆ Z i sur. Benzodiazepini u suvremenoj medicini. Zagreb Medicinska naklada; 2001.
3. Praxiten® 15, Sažetak opisa svojstava lijeka, ALMP, 18. veljače 2009.
4. AYD FJ. Oksazepam: update 1989. International Clinical Psychopharmacology. 1990;5:1-15.
5. GREENBLATT DJ, SHADER RI. Pharmacokinetics of anti-anxiety agents. U: Meltzer HY, (ur). Psychopharmacology: the third generation of progress. New York: Raven Press; 1987.
6. RICKELS K, CASE WG, SCHWEIZER EE, SWENSON C, FRIEDMAN RB. Low-dose dependence in chronic benzodiazepine users: a preliminary report on 119 patients. Psychopharmacology Bulletin. 1986;22:407.
7. BUSTO U, SELLERS EM, NARANJO CA. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. New England Journal of Medicine. 1986;312:654-9.
8. RASHID K, PATRISSI G, COOK B. Multiple serious symptom formation with alprazolam. Annual Meeting of the American Psychiatric Association; Montreal: 1988.
9. FLINT JF. Generalised anxiety disorder in elderly patients. Drugs Aging. 2005;22(2):101-14.
10. GRIFFITHS RR, JOHNSON MW. Relative abuse liability of hypnotic drugs: a conceptual framework and algorithm for differentiating among compounds. Journal of Clinical Psychiatry. 2005;66 (suppl.9):31-41.

Adresa za dopisivanje:

Robert Varda, dr. med.
10010 Zagreb, Šenova 9
e-mail: robert.varda@gmail.com

Primljeno / Received

04. 02. 2010.
February 04, 2010

Prihvaćeno / Accepted

23. 02. 2010.
February 23, 2010

PRAXITEN®



Sigurniji izbor.