

Reakcja paradoksalna po klorazepacie – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Paradoxical reactions to clorazepate – case report and literature review

Katarzyna Korzeniowska¹, Katarzyna Grabańska-Martyńska²

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Lęk jest emocją towarzyszącą człowiekowi przez całe życie. Problematyka lęku stała się przedmiotem zainteresowania różnych dziedzin psychologii, psychopatologii i psychiatrii. Zaburzenia lękowe cechują powtarzające się i nieoczekiwane napady lęku, zarówno z objawami fizycznymi (tj. kołatanie serca, duszność, nudności) jak i psychicznymi (lęk sięgający do śmiertelnego strachu, lęk przed utratą kontroli, poczucie wyobcowania). W leczeniu zaburzeń lękowych z porównywalną skutecznością kliniczną stosuje się psychoterapię behawioralno-poznawczą i farmakoterapię. Jedną z benzodiazepin stosowaną w krótkotrwałym leczeniu stanów lęku i niepokoju, zwłaszcza doraźnie wspomagająco w przebiegu nerwicy jest klorazepat. **Material i metody.** Przedstawiamy przypadek 28-letniej pacjentki, u której po zażyciu klorazepatu, wystąpiła reakcja paradoksalna. **Wyniki.** Pacjentce zalecono odstawienie leku, obserwując brak ponownego wystąpienia zgłaszanych objawów. **Wnioski.** Zaburzenia lękowe są jedną z najczęstszych form zaburzeń psychicznych. Niezwykle ważne jest prawidłowe diagnozowanie oraz odpowiednie leczenie osób z tymi problemami. Lekami, które powodują całkowite i szybkie ustąpienie objawów lękowych są benzodiazepiny. Szacuje się, że u 1–20% osób przyjmujących benzodiazepiny mogą ujawniać się objawy paradoksalne (w stosunku do typowego i oczekiwanego działania tych leków), takie jak: lęk, pobudzenie psychoruchowe oraz zachowania agresywne. (*Farm Współ* 2023; 16: 267-270) doi: 10.53139/FW.20231637

Słowa kluczowe: zaburzenia lękowe, klorazepat, benzodiazepiny, reakcja paradoksalna

Summary

Background. Anxiety is an emotion that accompanies a person throughout life. The issue of anxiety has become the subject of interest in various fields of psychology, psychopathology and psychiatry. Anxiety disorders are characterized by repeated and unexpected attacks of anxiety, with both physical symptoms (e.g. heart palpitations, shortness of breath, nausea) and psychological symptoms (e.g. mortal fear, fear of losing control, feeling of alienation). Cognitive behavioral psychotherapy and pharmacotherapy are used to treat anxiety disorders with comparable clinical effectiveness. One of the benzodiazepines used in the short-term treatment of anxiety and anxiety, especially as an ad hoc support in the course of neurosis, is clorazepate. **Material and methods.** We present the case of a 28-year-old female patient who developed a paradoxical reaction to clorazepate. **Results.** The patient was advised to discontinue the drug and no recurrence of the reported symptoms was observed. **Conclusions.** Anxiety disorders are one of the most common forms of mental disorders. It is extremely important to correctly diagnose and appropriately treat people with these problems. Benzodiazepines are drugs that cause complete and rapid relief of anxiety symptoms. It is estimated that 1-20% of people taking benzodiazepines may manifest paradoxical symptoms (in relation to the typical and expected effects of these drugs), such as: anxiety, psychomotor agitation and aggressive behavior. (*Farm Współ* 2023; 16: 267-270) doi: 10.53139/FW.20231637

Keywords: anxiety disorders, clorazepate, benzodiazepine, paradoxical reaction

Wstęp

Lęk jest emocją towarzyszącą człowiekowi przez całe życie. Samo jego występowanie jest zjawiskiem pozytywnym, ponieważ pełni on funkcje informujące o niebezpieczeństwie oraz także mobilizujące do podjęcia działania w celach adaptacyjnych do zaistniałej sytuacji. Różne poziomy jego nasilenia wpływają na odmienne przeżywanie tej emocji, dlatego jest on opisywany jako uporczywy, nagły, przewlekły, wszechogarniający oraz uniemożliwiający podjęcie jakichkolwiek czynności. Obecnie klasyfikuje się wiele zaburzeń emocjonalnych wynikających z nadmiernego przeżywania lęku, nieadekwatnie do sytuacji (fobie, panika, zespół uogólnionego lęku), które wymagają specjalistycznego leczenia. Problematyka lęku stała się przedmiotem zainteresowania różnych dziedzin psychologii, psychopatologii i psychiatrii. Pomimo, że liczne badania nad genezą lęku, jego objawami i wpływem na funkcjonowanie człowieka pozwoliły na wypracowanie coraz bardziej adekwatnych metod terapii, to samo pojęcie lęku nie jest jednoznacznie zdefiniowane [1,2]. Według klasyfikacji chorób ICD-10 zaburzenia lękowe obejmują dwie duże grupy reakcji. Do pierwszej (F-40) należą zaburzenia lękowe w postaci fobii np. agorafobia, fobie społeczne, specyficzne (izolowane) postaci fobii i inne zaburzenia lękowe w postaci fobii. Do drugiej kategorii należą inne zaburzenia lękowe (F-41) – zaburzenie lękowe z napadami lęku (lęk paniczny), zaburzenia lękowe uogólnione, zaburzenia depresyjne i lękowe mieszane, inne mieszane zaburzenia lękowe, inne określone zaburzenia lękowe oraz zaburzenia lękowe, nieokreślone [3]. Zaburzenia lękowe są najczęstszymi zaburzeniami psychicznymi i wiążą się z ogromnymi kosztami opieki zdrowotnej i dużym obciążeniem chorobami. Według szeroko zakrojonych badań populacyjnych aż 33,7% populacji cierpi w ciągu swojego życia na zaburzenia lękowe [4]. Łagodny poziom lęku pojawia się incydentalnie u każdego z nas i nie wymaga interwencji klinicznej. Umiarkowane i podwyższone nasilenie tej emocji może prowadzić nie tylko do chwilowego pogorszenia stanu zdrowia, ale również do długotrwałych konsekwencji takich jak pogorszenie jakości życia. Zaburzenia lękowe cechują powtarzające się i nieoczekiwane napady lęku, zarówno z objawami fizycznymi (tj. kołatanie serca, duszność, nudności) jak i psychicznymi (lęk sięgający do śmiertelnego strachu, lęk przed utratą kontroli, poczucie wyobcowania). Jego patologiczne nasilenie może pojawiać się nie tylko w zaburzeniach psy-

chiatrycznych, ale również jako sygnał ostrzegawczy chorób somatycznych np. zawał mięśnia sercowego lub hipoglikemia u pacjenta z cukrzycą. Dlatego po zgłoszeniu przez pacjenta niepokojących objawów, niezbędna jest jego ocena kliniczna w celu wykluczenia chorób somatycznych, które mogą powodować lęk [5]. W leczeniu zaburzeń lękowych z porównywalną skutecznością kliniczną stosuje się psychoterapię behawioralno-poznawczą i farmakoterapię. Ponadto stosuje się psychoedukację oraz różne formy oddziaływań mających na celu redukcję stresu i napięcia oraz zwiększenie kontroli nad emocjami, takie jak:

- treningi redukcji stresu oparte na uważności (ang. *mindfulness-based stress reduction* – MBSR),
- treningi relaksacyjne,
- trening autogenny Schultza,
- treningi oddychania przeponowego,
- interwencje wsparciowe.

Celem wszystkich podejmowanych interwencji w zaburzeniach lękowych jest ustąpienie objawów, poprawa funkcjonowania społecznego oraz zapobieganie nawrotom.

Stosowane leczenie farmakologiczne można podzielić na:

- doraźne (doraźne leki uspokajające),
- leczenie mające na celu ustąpienie objawów lękowych – tzw. leczenie fazy ostrej (12 tygodni),
- leczenie podtrzymujące.

Wśród leków stosowanych doraźnie stosuje się głównie benzodiazepiny, hydroksyzynę i inne leki przeciwhistaminowe oraz β -adrenolityki. W leczeniu zaburzeń lękowych udokumentowano skuteczność leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI), inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors* – SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) – głównie imipraminy, klomipraminy, opipramolu, benzodiazepin (BDZ) – stosowanych w monoterapii u chorych bez współwystępujących zaburzeń nastroju, buspironu oraz leków przeciwpadaczkowych – głównie pregabaliny. Benzodiazepiny działające jedynie objawowo nie leczą przyczyn zaburzeń emocjonalnych. Większość leków z tej grupy dosyć szybko działa uspokajająco i zwiększa uczucie relaksu. Ponadto benzodiazepiny zmniejszają napięcie mięśniowe, a większe ich dawki działają nasennie [6,7].

Jedną z benzodiazepin stosowaną w krótkotrwałym leczeniu stanów lęku i niepokoju, zwłaszcza doraźnie wspomagająco w przebiegu nerwicy jest klorazepat.

Opis przypadku

Pacjentka, lat 28, zgłosiła się do lekarza z powodu występującego od kilku dni uczucia niepokoju z towarzyszącymi drżeniami kończyn górnych i dolnych w godzinach wieczornych. Pacjentka nigdy wcześniej nie doświadczyła podobnych dolegliwości. Z wywiadu nie choruje przewlekle ani nie pobiera na stałe leków. Pacjentka zgłosiła występowanie w ostatnim czasie wielu sytuacji stresowych. W badaniu przedmiotowym bez istotnych odchyień. Na podstawie badania podmiotowego oraz przedmiotowego lekarz podjął decyzję o zleceniu kontrolnych badań laboratoryjnych oraz włączył klorazepat w dawce 5 mg wieczorem, przez 7 dni. Po 2 dniach pacjentka ponownie skontaktowała się z lekarzem informując, że po wzięciu leku, w godzinach wieczornych chora zasnęła, jednak po 3 godzinach obudziła się. Była wyraźnie pobudzona, nie mogła zebrać myśli, odczuwała ból głowy oraz wzmożone pragnienie. Objawy utrzymywały się około 4-5 godzin i stopniowo ustępowały. W badaniach laboratoryjnych (morfologia, elektrolity, kreatynina, enzymy wątrobowe, glukoza, TSH) bez istotnych odchyień. Prowadzący lekarz zalecił odstawienie leku oraz wystawił chorej skierowanie do poradni psychologicznej.

Omówienie

Klorazepat to długo działająca pochodna benzodiazepiny (BZD), swoisty agonista receptorów należących do GABA-omega kompleksu, zwanego również BZ1 i BZ2, który reguluje otwarcie kanału chlorkowego. Lek działa anksjolitycznie, znosi uczucie zagrożenia i nadmiernego napięcia emocjonalnego, w większych dawkach działa również uspokajająco i nasennie, wykazuje ponadto działanie przeciwdrgawkowe i miorelaksacyjne. Po podaniu doustnym klorazepat szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i w ok. 80% ulega szybkiej przemianie do aktywnego metabolitu N-demetylodiazepamu (nordiazepamu), który ulega kumulacji w organizmie. Maksymalne stężenie w surowicy osiąga 0,5–2 h po podaniu doustnym. Biologiczny okres półtrwania nordiazepamu wynosi 50–75 h. W wątrobie nordiazepam ulega częściowej przemianie do czynnego biologicznie oksazepamu.

Klorazepat wydalany jest głównie z moczem (62–67%); z kałem wydalana się 15–19% dawki.

Lek może zaburzać sprawność psychofizyczną. Jego stosowanie przez kilka tygodni, może spowodować pojawienie się tzw. tolerancji na lek (zmniejszenie jego skuteczności). Długotrwałe stosowanie klorazepatu może wywołać fizyczne i psychiczne uzależnienie. Ryzyko uzależnienia zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia. Jest ono większe u osób, które były uzależnione od alkoholu lub leków, oraz u osób z zaburzeniami osobowości. Nagłe odstawienie może wywołać pojawienie się tzw. objawów abstynencji, czyli objawów z odstawienia leku (np. lęk, pobudzenie, zawroty głowy, bóle głowy, bóle mięśniowe, napięcie, drażliwość). Z tej samej przyczyny może również dojść do powstania tzw. zespołu z odbicia, czyli powrotu objawów, z powodu których lek został przepisany (np. zaburzenia snu, napady lęku). Klorazepat może powodować następczą niepamięć (niemożność uczenia się i zapamiętywania nowych informacji), jak również tzw. reakcje paradoksalne, czyli odmienne od spodziewanych jak np. niepokój, pobudzenie, drażliwość, agresja, urojenia, gniew, koszmary senne, omamy, psychozy, nietypowe zachowanie się i inne zaburzenia zachowania [8-11]. Częstość występowania reakcji paradoksalnych na benzodiazepiny szacuje się na 1% – 20% w populacji ogólnej. Zaawansowany wiek i zaburzenia funkcji poznawczych są wymieniane jako czynniki ryzyka ich wystąpienia. Leki oddziałujące na układ GABA-ergiczny wpływając na funkcjonowanie wielu struktur ośrodkowego układu nerwowego (przegroda, ciało migdałowe i hipokamp) uczestniczących w regulacji emocji, stwarzają ryzyko wystąpienia po nich reakcji paradoksalnych związanych z pobudzeniem i agresywnością. Mogą one wystąpić również u osób pierwszy raz zażywających lek. Niektóre pozycje piśmiennictwa wskazują na możliwy udział zmian w receptorach cholinergicznym i serotonergicznym w powstawaniu reakcji paradoksalnych. W doraźnym odwracaniu reakcji paradoksalnych skutecznym lekiem jest flumazenil, antagonistą leków benzodiazepinowych. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji paradoksalnych po lekach nasennych, zarówno z grupy benzodiazepin zaleca się ich stosowanie w najmniejszej zalecanej dawce przez jak najkrótszy okres. Zalecenia stosowania niższych dawek niż standardowa dotyczą przede wszystkim populacji osób w wieku podeszłym. W przypadku chorób współistniejących wybór leku powinien wyklu-

czyć stosowanie tych, które mogą wchodzić w istotne klinicznie interakcje z agonistami receptorów GABA A [12-18].

Podsumowanie

Zaburzenia lękowe są jedną z najczęstszych form zaburzeń psychicznych. Ich objawy mogą doprowadzać do inwalidyzacji pacjenta. Dlatego niezwykle ważne jest prawidłowe diagnozowanie oraz odpowiednie leczenie osób z tymi problemami. Lekami, które powodują całkowite i szybkie ustąpienie objawów lękowych są benzodiazepiny. Szacuje się, że u 1–20% osób przyjmujących benzodiazepiny mogą ujawniać się objawy paradoksalne (w stosunku do typowego i oczekiwanego działania tych leków), takie jak: lęk, pobudzenie psychoruchowe oraz zachowania agre-

sywne. Nierozpoznanie tego działania niepożądanego i wstrzymanie podawania leku może niekorzystnie wpłynąć na przebieg leczenia pacjenta.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej
Katedra Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Marii Magdaleny 14; 61-848 Poznań
☎ (+48 61) 853 31 61
✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. [https://www.stowarzyszeniefidestratio.pl/Presentations0/2018-08\]ankowska.pdf](https://www.stowarzyszeniefidestratio.pl/Presentations0/2018-08]ankowska.pdf) [data dostępu 06.11.2023].
2. Błaszczak M. Fenomenologia i psychologia lęku. *Polskie Forum Psychologiczne* 2022;27(1): 101-15.
3. <http://www.leksykon.com.pl/icd.html#icd-F.html> [data dostępu 06.11.2023].
4. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015 Sep;17(3):327-35.
5. Giżewska K, Lorenck, Bielawska O et al. Anxiety disorders – a common problem about which we still don't know enough. *Journal of Education, Health and Sport.* 2023;46(1):247-57. eISSN 2391-8306.
6. <https://podyplomie.pl/psychiatria/31429,leczenie-zaburzen-lekowych-przewodnik> [data dostępu 06.11.2023].
7. Bieńkowski P. Benzodiazepiny — przegląd podstawowych wskazań do stosowania w psychiatrii *Psychiatria* 2016;13(1): 44-6.
8. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=461> [data dostępu 06.11.2023].
9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548330/> [data dostępu 06.11.2023].
10. <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/clorazepate> [data dostępu 06.11.2023].
11. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00628> [data dostępu 06.11.2023].
12. McKenzie WS, Rosenberg M. Paradoxical reaction following administration of a benzodiazepine. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(12):3034-6.
13. Champion C, Novais T, Dorey JM, Krolak-Salmon P, Lepetit A. Paradoxical reactions to benzodiazepines in the elderly. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2021 Dec 16. doi: 10.1684/pnv.2021.0982.
14. Gutierrez M, Roper J, Hahn P. Paradoxical reactions to benzodiazepines: when to expect the unexpected. *Am J Nurs* 2001;101(7):34-9.
15. Pawlaczyk M, Korzeniowska K. Reakcje paradoksalne po jednorazowym zażyciu środków nasennych – opisy dwóch przypadków. *FARMACJA WSPÓŁCZESNA* 2016; 9: 231-3.
16. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682052.html> [data dostępu 06.11.2023].
17. <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-8636/clorazepate-dipotassium-oral/details> [data dostępu 06.11.2023].
18. Gonzalez J, Upadhyaya VD, Manna ZT, et al. Paradoxical Excitation Following Intravenous Lorazepam Administration for Alcohol Withdrawal – A Case Presentation and Literature Review. *J Pharm Pract.* 2023;36(5):1244-8.