

Paweł Mierzejewski

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Zastosowanie promazyny w leczeniu zaburzeń lękowych i pobudzenia psychoruchowego

The application of promazine in the treatment of anxiety and psychomotor agitation

Abstract

Promazine is a phenothiazine derivative with a multireceptor mode of action, showing moderate antipsychotic and sedative effects. Promazine is indicated for short-term supportive treatment of moderate or severe psychomotor agitation and treatment of agitation and anxiety in the elderly. The article discusses the basic mechanisms of action of the drug, and describes two clinical cases of drug use. The first case concerns a 67 years old patient suffering for many years from anxiety disorders, with a large component of restlessness and insomnia. The second description refers to a 46 years old patient who has been suffering from paranoid schizophrenia for 20 years and who has experienced exacerbation of psychotic symptoms with increased agitation and aggression. In both cases, the anointed application enabled effective control of disease symptoms.

Psychiatry 2019; 16, 2: 91–93

Key words: promazine, restlessness, agitation, case report

Wstęp

Promazyna jest pochodną fenotiazyny, wykazuje umiarkowane działanie przeciwpsychotyczne i uspokajające [1, 2]. Ze względu na wieloreceptorowy mechanizm działania lek w znacznie mniejszym stopniu niż inne klasyczne leki przeciwpsychotyczne wywołuje działania niepożądane pod postacią zaburzeń pozapiramidowych. Promazyna jest antagonistą receptorów dla dopaminy D1, D2 i D4, antagonistą receptorów dla serotoniny 5HT_{2a} i 5HT_{2c} (cechy atypowości), wykazuje działanie antagonistyczne w stosunku do receptora H1 dla histaminy (działanie uspokajające), ma także powinowactwo do receptorów muskarynowych M1–M5 (działanie cholinolityczne), do receptora adrenergicznego alfa₁ (działanie uspokajające, hipotonia ortostatyczna). Blokada receptorów D2 i 5HT_{2a/c} determinuje działanie przeciwpsychotyczne leku, ze względu na powinowa-

ctwo do receptorów 5HT_{2a/c} obserwuje się niewielki wpływ na układ pozapiramidowy oraz szlak guzowo-lejowy (umiarkowany wpływ na wydzielanie prolaktyny). Promazyna blokuje receptory D2 w obszarze ośrodkowego układu nerwowego zlokalizowanego w dnie komory czwartej, wykazując działanie przeciwwymiotne.

Promazyna szybko wchłania się po podaniu doustnym, dobrze przenika przez barierę krew–mózg, uzyskuje wyższe stężenie w mózgu niż we krwi. Lek jest metabolizowany w wątrobie, ma liczne czynne i nieczynne metabolity [3]. Nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem leku a jej działaniem klinicznym. Efekt terapeutyczny utrzymuje się od kilku dni do kilku tygodni lub nawet dłużej.

Promazyna jest lekiem wskazanym do krótkotrwałego leczenia wspomagającego umiarkowanego lub ciężkiego pobudzenia psychoruchowego oraz leczenia pobudzenia i niepokoju u osób starszych. Kwalifikując pacjenta do leczenia, należy pamiętać, że lek może wywoływać wiele działań niepożądanych typowych dla swojej klasy (sedacja, zaburzenia pozapiramidowe, akatyzja, zaburzenia termoregulacji, złośliwy zespół poneuroleptyczny, drgawki, zaburzenia vegetatywne, zmiany w EKG, hiperpro-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Paweł Mierzejewski
Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego
Instytut Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9, 02–957 Warszawa
e-mail: mierzeje@ipin.edu.pl

laktynemia, działanie cholinolityczne, fotodermatozy). Ze względu na umiarkowaną siłę działania leku, stanowi on opcję w leczeniu osób w podeszłym wieku, należy jednak mieć na uwadze zwiększoną wrażliwość osób starszych na działanie leków przeciwpsychotycznych (stosować jak najmniejsze dawki, przez jak najkrótszy okres). Trzeba bacznie monitorować stan pacjenta. Nie należy gwałtownie przerywać leczenia, aby uniknąć objawów zespołu odstawiennego (nudności, wymioty, bóle głowy, drżenie, poty, częstoskurcz, bezsenność, niepokój ruchowy). Podczas terapii może wystąpić wydłużenie odstępu QT, na co szczególnie narażone są osoby ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu serca. Należy zachować ostrożność, szczególnie w początkowej fazie leczenia.

Przypadek 1 (niepokój)

Pacjent, lat 67, od wielu lat cierpiący na zaburzenia lękowe, z dużą komponentą niepokoju, oraz mający problem z zasypianiem. Przez wiele lat próbował sam sobie pomóc, stosując dostępne środki (melisa, waleriana) z niewielkim efektem, coraz częściej sięgał po alkohol. Postanowił zgłosić się do lekarza POZ, a ten zaordynował hydroksyzynę początkowo w dawce 10 mg/dobę, później 25 mg/dobę. Lek zmniejszył niepokój, jednak efekt był okresowy i częściowy, po kilku miesiącach pacjent zgłosił się do lekarza psychiatry, który rozpoznał zaburzenie lękowe mieszane i rozpoczął terapię za pomocą leków z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*). Po zastosowanym leczeniu niepokój się zwiększył, pacjent odstawił leki, podczas kolejnych wizyt otrzymał leki z grupy benzodiazepin BZD: klorazepan, alprazolam. Leki początkowo wykazywały wysoką skuteczność, pacjent był bardzo zadowolony z efektu ich działania, jednak rozwinęła się tolerancja i konieczne było zwiększenie dawek. Podczas kolejnych wizyt u psychiatry podejmowano próby zmiany leczenia na inne preparaty o działaniu przeciwłękowym (buspiron, pregabalina, wenlafaksyna) bez większych efektów, ostatecznie pacjent wracał do przyjmowania alprazolamu, stosując dawki na poziomie 1,5–2 mg/dobę. Po dwóch latach pacjent trafił do specjalisty leczenia uzależnień, podjęto nieskuteczne próby odstawienia leku, po których wracał do przyjmowania BZD, w tym przede wszystkim alprazolamu. Próbował także różnych form psychoterapii, zazwyczaj jednak szybko ją przerywał i wracał do przyjmowania BZD. Podczas kolejnej próby odstawienia alprazolamu postanowiono włączyć do leczenia promazynę, co pozwoliło na szybkie zrezygnowanie z dawek alprazolamu i, jak określił pacjent, „bezbolesne” odstawienie leku. Pacjent przyjmował promazynę początkowo w dawce 50 mg

3 razy dziennie, lek wykazał zbliżone, według pacjenta, do alprazolamu działanie uspokajające, co ułatwiło również zasypianie. Podczas kolejnych tygodni zwiększono dobową dawkę promazyny do 3 razy 100 mg, która pozwoliła na uzyskanie pełnego i długotrwałego efektu terapeutycznego. Wyjaśniono pacjentowi, że zwiększenie dawki nie jest związane z działaniem uzależniającym tego leku, czego pacjent bardzo się obawiał. Promazyna ma działanie uspokajające, w wyniku czego pacjent nie odczuwał zwiększonej senności w ciągu dnia, pomimo znacznej redukcji niepokoju. Obserwował jedynie niewielkie obniżenie koncentracji i sprawności psychomotorycznej, które jednak nie wpływały w sposób istotny na upośledzenie jakości codziennego życia i były przez niego akceptowane. Co bardzo istotne, działanie uspokajające pacjent odczuwał w krótkim czasie po przyjęciu leku. Powyższy przypadek jest dobrym przykładem obrazującym działanie uspokajające i redukujące niepokój promazyny, którego siła jest porównywalna do BZD. Przykład ten wskazuje na skuteczne zastosowanie promazyny w leczeniu zaburzeń lękowych z dużą komponentą niepokoju, którzy wcześniej byli leczeni nieskutecznie różnymi preparatami przeciwłękowymi. W stanach pobudzenia i niepokoju u osób starszych zaleca się stosowanie pomazany początkowo w 4 dawkach łącznie 100 mg/dobę, potem do 200 mg/dobę. Dawkowanie leku należy ustalać indywidualnie w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Promazyna może być również zastosowana do wzmocnienia działania uspokajającego innych leków, na przykład z grupy SSRI, mirtazapiny, mianseryny, szczególnie u pacjentów z dużą komponentą niepokoju. W indywidualnych przypadkach korzystne może być dodanie promazyny w dawce 25 mg wieczorem w celu zwiększenia efektywności terapii — uzyskanie dodatkowej redukcji niepokoju, a co za tym idzie, ułatwienia zasypiania. Lek już w małej dawce wykazuje działania uspokajające i nie obniża sprawności psychomotorycznej następnego dnia.

Przypadek 2 (pobudzenie psychoruchowe)

Pacjent, lat 46, od 20 lat chorujący na schizofrenię paranoidalną, od kilku tygodni odczuwał pogorszenie stanu zdrowia, był pobudzony ruchowo, agresywny słownie wobec domowników, wulgarny. Do tej pory leczony za pomocą arypiprazolu 15 mg/dobę + kwetiapina 200 mg/dobę. Konsultowany psychiatrycznie, zlecono okresowo lorazepam 2 mg/dobę, z dobrym początkowym efektem, po około 2 tygodniach stan pacjenta znowu zaczął się pogarszać, powróciło pobudzenie i niepokój oraz zachowania agresywne. W celu dalszego leczenia został przyjęty na oddział psychiatryczny. Zastosowano domięś-

niowo haloperydol 5 mg, a następnie po uspokojeniu pacjenta, który nie akceptował leczenia domięśniowego, wdrożono doustnie promazynę w dawce 4 razy 100 mg, stopniowo zwieszając dawkę do 4 razy 200 mg. Po 4 tygodniach pacjenta wypisano ze szpitala w stanie dobrym, z zaleceniem dalszego przyjmowania promazyny 4 razy 100 mg + rysperydon 2 mg/dobę. Pacjent dobrze tolerował leczenie, bez objawów pozapiramidowych, pobudzenie i niepokój ustąpiły.

Zastosowanie leków przeciwpsychotycznych I generacji pozwala bezpośrednio leczyć przyczynę pobudzenia (psychoza) i uzyskać dodatkowo działanie uspokajające [4]. Podejmując decyzję o leczeniu pacjenta pobudzonego, należy zawsze rozważyć jako pierwszą interwencję niefarmakologiczną. Leki przeciwpsychotyczne II generacji są zalecane jako leki pierwszego rzutu [5]. W świetle najnowszych badań obowiązujący podział na leki przeciwpsychotyczne I i II generacji nie jest jednak do końca uzasadniony. Wiele leków I generacji, uznawanych za stare i niebezpieczne, nie różni się znacząco profilem

bezpieczeństwa od leków II generacji [6]. Promazyna, podobnie jak perazylna czy perfenazylna, ma wiele cech atypowości, powinowactwo do receptorów 5HT_{2a/c}, łagodny profil działania przeciwpsychotycznego. W pobudzeniu psychoruchowym stosuje się zwykle 400–800 mg/dobę w 4 dawkach podzielonych, co 6–8 godzin; w niektórych przypadkach lekarz zaleca podanie dawki jeden raz na dobę przed snem. Dawka początkowa powinna być mniejsza i stopniowo zwiększana do dawki optymalnej dla danego pacjenta. U osób w podeszłym wieku należy stosować połowę dawki początkowej. Wybór drogi podania powinien zależeć od indywidualnej oceny klinicznej — należy pamiętać, że pacjenci pobudzeni często nie akceptują formy domięśniowej leku. Wyniki badań pokazują, że 93% pacjentów w stanach nagłych preferuje leki doustne, podania parenteralne postrzegane są jako forma represji i przemocy [7]. Inne rezultaty prób klinicznych pokazują, że stany silnego pobudzenia w ponad połowie przypadków można leczyć preparatami doustnymi [8].

Streszczenie

Promazyna jest pochodną fenotiazyny o działaniu wieloreceptorowym wykazującym umiarkowane działanie przeciwpsychotyczne i uspokajające. Promazyna jest wskazana do krótkotrwałego leczenia wspomagającego umiarkowanego lub ciężkiego pobudzenia psychoruchowego oraz leczenia pobudzenia i niepokoju u osób starszych. W artykule omówiono podstawowe mechanizmy działania leku oraz przedstawiono dwa przypadki zastopowania leku w klinice. Pierwszy przypadek dotyczy pacjenta w wieku 67 lat od wielu lat cierpiącego na zaburzenia lękowe, z dużą komponentą niepokoju, oraz mającego problem z zasypianiem. Drugi opis dotyczy pacjenta lat 46 chorującego od 20 lat na schizofrenię paranoidalną, u którego doszło do pogorszenia stanu zdrowia, wystąpienia objawów pobudzenia i agresji. W obu przypadkach zastosowanie promazyny pozwoliło na skuteczne opanowanie objawów chorobowych.

Psychiatria 2019; 16, 2: 91–93

Słowa kluczowe: promazyna, niepokój, pobudzenie, opis przypadku

Piśmiennictwo

1. PubChem: Promazine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/promazine#section=Top>.
2. DrugBank: Promazine. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00420>.
3. Hu OY, Tang HS, Sheeng TY, et al. Pharmacokinetics of promazine: I. Disposition in patients with acute viral hepatitis B. *Biopharm Drug Dispos.* 1990; 11(7): 557–568, indexed in Pubmed: 2265236.
4. Schleifer J. Leczenie ostrego pobudzenia w psychozie: podejście oparte na dowodach w Stanach Zjednoczonych. *Adv Psychiatri Treat.* 2011; 17: 91–100.
5. Jarema M. Standardy leczenia farmakologicznego. *Via Medica, Gdańsk* 2015.
6. Miller DD, Caroff SN, Davis SM, et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry.* 2008; 193(4): 279–288, doi: 10.1192/bjp.bp.108.050088, indexed in Pubmed: 18827289.
7. Altamura AC, Sassella F, Santini A, et al. Intramuscular preparations of antipsychotics: uses and relevance in clinical practice. *Drugs.* 2003; 63(5): 493–512, doi: 10.2165/00003495-200363050-00004, indexed in Pubmed: 12600227.
8. De Fruyt J, Demyttenaere K. Rapid tranquilization: new approaches in the emergency treatment of behavioral disturbances. *Eur Psychiatry.* 2004; 19(5): 243–249, doi: 10.1016/j.eurpsy.2004.05.006, indexed in Pubmed: 15276655.