

Nežádoucí účinky metoklopramidu (Degan) – z pohledu pacienta

MUDr. Ľubica Cibičková, Ph.D.¹, MUDr. Miroslava Jelínková²

¹3. interní klinika – nefrologie, revmatologie, endokrinologie, Fakultní nemocnice Olomouc

²Neurologická ambulance, Nemocnice Hranice, a. s.

Metoklopramid je v praxi hojně používaný a také účinný lék, který má u řady stavů své místo, avšak podávat bychom jej měli vždy s vědomím možných nežádoucích účinků. Kazuistika popisuje rozvoj únavy, ospalosti a akatizie, a postupně vznik parkinsonského syndromu následovaného úzkostně-depresivním stavem. Léčba závažných nežádoucích účinků si vyžádala podání amantadinu, clonazepamu a později také antidepresiv.

Klíčová slova: metoclopramid, nežádoucí účinky, parkinsonský syndrom.

Adverse effects of metoclopramide (Degan) – from a patient's perspective

Metoclopramide is a widely used and potent drug. It is indicated in many cases, but it should always be administered with respect to its potential side effects. This case report describes the development of fatigue, drowsiness and akathisia with gradual progress into Parkinson's syndrome, anxiety and depression. The therapy of these severe side effects included amantadine and clonazepam followed later by antidepressants.

Key words: metoclopramide, side effects, Parkinson's syndrome.

Úvod

Metoklopramid (Degan) je lék indikovaný k terapii nauzey a zvracení při infekcích a podávání chemoterapie, k prevenci pooperační nauzey a zvracení a k léčbě diabetické gastroparézy. Jedná se o často podávaný lék, proto nelze opomenout jeho možné nežádoucí účinky.

První zmínky o nežádoucích účincích metoklopramidu jsem našla v publikaci z roku 1968, kde byly popsány extrapyramidové motorické poruchy u dětí (1). Nyní databáze Pubmed nabízí více než 100 článků, které se problematikou nežádoucích účinků při užívání metoklopramidu zabývají. Také samotný příbalový leták upozorňuje na možné nežádoucí účinky, z nichž některé jsou časté (únava, ospalost a neklid) a vyskytují se až u 10% pacientů. Přesto těmto nežádoucím účinkům nebývá věnována do-

statečná pozornost a v úvahu jsou brány spíše dystonie, což je nežádoucí účinek vzácný.

Z tohoto důvodu jsem se rozhodla kazuistiku ilustrující nežádoucí účinky podaného metoklopramidu (Degan) napsat. Tuto kazuistiku píše sama o sobě. O to bude můj popis autentičtější a čtenářům snad více podtrhne důležitost na možné nežádoucí účinky Deganu myslet. Sama jsem dosud Degan podávala svým pacientům bez vědomí níže popsaných nežádoucích účinků, které jsem „měla možnost“ zakusit sama na sobě. Byť to byla zkušenost velmi nepříjemná, věřím, že i z ní je možno vytěžit poučení.

Kazuistika

Moje rodina v posledních několika dnech překonala gastroenteritidu. Bohužel jsem i přes to, že mi ještě nebylo zcela dobře, šla do práce.

Aniž bych tušila, co se mi může stát, užila jsem tabletu Deganu v domnění, že mi bude líp. Do několika hodin se však dostavila výrazná obiluznost a pocit na omdlení. S těmito příznaky jsem byla hospitalizována a vzhledem k tomu, že u mě byly iniciálně přítomny příznaky gastroenteritidy, byl mi Degan i nadále podáván, 10 mg i.v. 3x denně. Nadále se pak u mě stupňovala výrazná obiluznost spojená se zpomaleností, pocitem velkého vyčerpání, únavou a ospalostí, ale zároveň jsem pro výrazný vnitřní neklid spát bez hypnotik nedokázala. Vzhledem k trvající nauze a zažívacím obtížím mi byl Degan podáván i nadále, celkem po dobu 5 dnů. Přestože se u mě nápadně neprojevil asi nejznámější extrapyramidový nežádoucí účinek Deganu, a sice akutní dystonie, s postupem času se u mne rozvinul parkinsonský syndrom – více a více jsem pociťovala

nepříjemnou nutnost pohybovat končetinami i rty, ztuhlost končetin i čelisti nedovolující se normálně najíst ani se usmát, tekly mi sliny i slzy a nedokázala jsem pořádně zaostřit. Nebyla jsem schopná normálně telefonovat, číst, sledovat televizi, stále jsem byla v jakémsi obluzení s vnitřním neklidem nedovolujícím mi zůstat v klidu – musela jsem se neustále vrtět a měnit polohy, a to i v noci. Poté, co mě zdravotní sestra díky své osobní zkušenosti upozornila na to, že by se třeba mohlo jednat o nežádoucí účinek Deganu, začala jsem po tomto pátrat a Degan mi byl na mou žádost vysazen. Po vysazení začalo obluzení a také nauzea ustupovat a z nemocnice jsem byla propuštěna. Parkinsonské příznaky se však nadále zhoršovaly, a proto jsem ještě tentýž den šla na neurologickou ambulanci, kde mi byl neurologickou diagnostikován sekundární parkinsonský syndrom s generalizovanou extrapyramidovou rigiditou, hypomimií, jemným tremorem horních končetin a vymizelými synkinezemi horních končetin při chůzi. Jako léčba mi byla podána tableta biperidenu (Akineton). Avšak místo úlevy nastoupilo ještě zhoršení potíží a nežádoucí účinky léčby – neklid, strach, závrať a nespavost. Tyto příznaky byly velmi intenzivní. Prochodila jsem tehdy doslova celou noc a nemohla se dočkat rána, abych šla znovu na neurologickou ambulanci. Zde jsem vzhledem k neúčinnosti Akinetonu dostala infuzi amantadinu (PK-Merz). Infuze kapala 3 hodiny, což byl pro mě nepředstavitelně dlouhý čas, kdy jsem měla vydržet vleže, protože jsem měla tak vystupňovaný neklid, že jsem se musela neustále pohybovat. Přestože se mi bezprostředně po infuzi neulevilo, již za 2 hodiny jsem začala pociťovat zlepšení – dokázala jsem v klidu ležet, zavřít oči a dokonce i usnout. To byla pro mne obrovská úleva. Pokračovali jsme v podávání dalších dvou infuzí amantadinu a poté již parkinsonský syndrom natolik ustoupil, že mohlo být podávání ukončeno. K infuzní terapii mi byla ordinována také malá dávka clonazepamu (¼ tablety Rivotril 0,5 mg) vzhledem k tomu, že se při podávání amantadinu také mohou vyskytnout některé nežádoucí účinky. Z těch se dostavila především úzkost. Postupně se u mne však rozvinula také deprese, která rovněž patří k častým nežádoucím účinkům Deganu a na kterou se v běžné praxi málo myslí. Léčba antidepressivy měla naštěstí promptní efekt a nyní již můžu říct, že po 4 měsících od „příhody“ s Deganem se cítím zdráva.

Diskuze

Degan (metoklopramid) je antagonist a dopaminových D2 receptorů a je často užívaným prokinetikem. Nelze však opomenout fakt, že se jedná zároveň o neuroleptikum, které má své možné nežádoucí účinky. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují při podávání obvyklých terapeutických dávek málo často a jsou jen mírné a přechodné, jejich výskyt však závisí na výši dávky, na celkovém trvání léčby a také genetické predispozici (2).

Přestože mezi nejznámější nežádoucí účinky léčby metoklopramidem patří dystonie (repetitivní mimovolní neúčelné stahy jednoho nebo více svalů), jedná se o příznak vzácný (0,2 % pacientů). Naopak časté nežádoucí účinky, jako jsou únava, ospalost a neklid (přibližně u 10 % pacientů), mohou být (jako se to stalo u mě) přehlédnuty. Jedná se totiž o příznaky nespecifické, které mohou být způsobeny celou řadou onemocnění. Taktéž u mě přítomné zažívací potíže včetně trvajících nauzey a problémy s příjmem potravy (na čemž se podílela také rigidita čelisti) byly iniciálně způsobeny gastroenteritidou, nicméně jejich přetrvávání bylo již dáno nežádoucími účinky metoklopramidu, což bylo obtížné od sebe odlišit.

Akutní dystonické reakce spíše připoutají pozornost lékaře a jsou také nejčastějším typem extrapyramidových nežádoucích účinků při užívání metoklopramidu (3). Metoklopramid je zodpovědný téměř za třetinu všech poruch pohybu způsobených léky, přičemž akatizie (psychomotorický neklid) a dystonie (repetitivní mimovolní neúčelné stahy jednoho nebo více svalů) bývají přítomny časněji na začátku podávání metoklopramidu, zatímco tardivní dyskineze (mimovolní pohyby) a parkinsonský syndrom se vyskytují až při dlouhodobém podávání (2, 4). Akatizie se může vyskytnout i po podání jediné dávky metoklopramidu a zahrnuje pocit neklidu, napětí, neschopnost vydržet v klidu a může být zaměněna za anxieta (2). Obdobně také u mne se na začátku podávání metoklopramidu projevila nejdříve akatizie a postupně se rozvinul parkinsonský syndrom s extrapyramidovými příznaky. Parkinsonský syndrom s tremorem a rigiditou byl popsán po podávání metoklopramidu u starších žen, přičemž autoři zdůrazňují jeho poddiagnostikovanost (5). Parkinsonské příznaky mohou i po vysazení metoklopramidu plně odeznít až za 4–6 měsíců (5).

Kromě příznaků z oblasti neurologie však může metoklopramid způsobit i psychické poruchy. Již v r. 1986 byl popsán případ pacienta, u kterého po perorálním podání došlo k rozvoji dysforie, depresivní nálady se suicidálními tendencemi, insomnií a labilitou splňující kritéria pro diagnózu organického psychosyndromu (6). Také další kazuistická sdělení upozorňují na možnost rozvoje dlouho trvajících potíží ve smyslu obluzení, úzkosti, únavy, panické poruchy, akatizie a depresí v trvání řady měsíců po podání byť malé dávky metoklopramidu (7, 8). Vzhledem k tomu, že psychiatrické komplikace léků primárně nepoužívaných v psychiatrii nejsou časté, nebývá na ně pomýšleno (8). Nicméně také v SPC Deganu je uvedeno, že během léčby metoklopramidem se mohou vyskytnout stavy depresí jako nežádoucí účinky, a to dokonce velmi často. Bohužel v běžné praxi málo myslíme na to, že lék primárně podávaný pro interní onemocnění může vyvolat i příznaky z oblasti neurologie či psychiatrie.

Nežádoucí účinky jsou častější při užití vysokých dávek metoklopramidu (já jsem kromě jedné 10 mg tablety dostávala ještě 5 dnů 3 ampule á 10 mg, tedy celkem 150 mg i. v.), u mladších žen (to se mě také ještě týká) a dětí (3), ale také u starších pacientů a u diabetiků (2, 4) a u pacientů s polypragmazií (5) či anamnézou neurologického onemocnění (2). K rizikovým vyvolávajícím momentům v klinické praxi patří zejména nasazení neuroleptika za současně probíhající infekce a dehydratace (9), což byl také můj případ. Riziko výskytu extrapyramidových nežádoucích účinků se snižuje, pokud celková denní dávka metoklopramidu nepřevyšuje 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti, což byla mně podávaná dávka.

Přestože byly některé důvody, proč se nežádoucí účinek měl větší šanci vyskytnout právě u mě (jak jsem uvedla výše), jsou reakce na metoklopramid velmi nevyzpytatelné a potenciálně život ohrožující (3). Svou roli může sehrát také genetická predispozice, a sice polymorfismus CYP2D6, který zpomaluje metabolismus metoklopramidu (2).

Léčba nežádoucích účinků metoklopramidu by měla být co nejčasnější. To závisí především na tom, aby na tyto nežádoucí účinky bylo pomýšleno. Obvykle je právě jeden z prvních příznaků – akatizie – nerozpoznána a zaměněna za anxieta (2). Jako první léčebné opatření by

mělo být přerušeno podávání metoklopramidu. V zahraniční literatuře je jako první volba k terapii akutních nežádoucích účinků doporučován diphenhydramin (antihistaminikum a antiparkinsonikum, u nás však není dostupný) anebo alternativně midazolam (2). Akutní dystonie má být řešena podáním anticholinergika či antihistaminika i.v./i.m. (3). U mě byl nejdříve vyzkoušen biperiden (Akineton) jakožto anticholinergikum a antiparkinsonikum. Tento lék ovlivňuje především tremor a rigiditu, avšak u mě již nebyl efektivní. Proto následovalo podání amantadinu (PK-Merz), který působí jako antagonist na NMDA-receptorech v bazálních gangliích. Ovlivňuje všechny základní symptomy při par-

kinsonismu, výrazněji potlačuje rigiditu a hypokinezi než třes a je vyhrazen pro středně těžké případy Parkinsonského syndromu.

Závěr

Metoklopramid je v praxi hojně používaný a také účinný lék, který má u řady stavů své místo, avšak podávat bychom jej měli (tak jako i jiné léky) vždy s vědomím možných nežádoucích účinků a jen v co nejnižší dávce a po nezbytě dlouhou dobu. Pacienty je potřeba po jeho nasazení bedlivě sledovat, a pokud se jednou nežádoucí účinky vyskytnou, nesmí již být pacientovi metoklopramid ani jiná neuroleptika včetně thiethylperazinu (Torecan) nikdy podána,

jinak hrozí rozvoj maligního neuroleptického syndromu.

Poděkování

Ráda bych poděkovala paní doktorce Miroslavě Jelínkové z neurologické ambulance Nemocnice Hranice, a.s. (spoluauteurce tohoto sdělení), která se mě s velkou ochotou ujala, diagnostikovala a správně zaléčila můj akutní parkinsonský syndrom. Mé poděkování patří také MUDr. Martinu Nevrlému z Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc, se kterým byla má léčba konzultována.

Také děkuji své mamince i manželovi, že mi byli v mé nemoci stálou oporou.

LITERATURA

1. Witzel K. Extrapramidal motor disorders in children as a side effect of therapy with neuroleptics and the new antiemetic metoclopramide. *Arch Kinderheilkd.* 1968; 177(3): 277–283.
2. Moos DD, Hansen DJ. Metoclopramide and extrapyramidal symptoms: a case report. *Journal of PeriAnesthesia Nursing* 2008; 23(5): 292–299.
3. Tianyi FL, Agbor V, Njim T. Motoclopramide induced acute dystonic reaction: a case report. *BMC Res Notes* 2017; 10: 32.

4. Pasricha PJ, Pehlivanov N, Sugumar A, Jankovic J. Drug insight: from disturbed motility to disordered movement – a review of the clinical benefits and medicolegal risks of metoclopramide. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006; 3(3): 138–148.
5. de Ronde MW, Kingma HJ, Muntz AG. Severe parkinsonism due to metoclopramide: the importance of early recognition. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2013; 157(26): A6037.
6. Weddington WW Jr, Banner AJ. Organic affective syndrome associated with metoclopramide: a case report. *J Clin*

Psychiatry. 1986; 47(4): 208–209.

7. Dahl E, Diskin AL. Long-lasting adverse effects after short-term low dose treatment with metoclopramide for vomiting. *Int Marit Health* 2014; 65(1): 16–19.

8. Anfinson TJ. Akathisia, panic, agoraphobia, and major depression following brief exposure to metoclopramide. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36(1): 82–93.

9. Rektorová I. Akutní stavy s extrapyramidovou symptomatikou. *Neurologie pro praxi* 2009; 10(6): 360–362.