

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY FENOTIAZINOVÝCH ANTIEMETIK V DĚTSKÉM VĚKU

Dagmar Pospíšilová, Jitřenka Venháčová

Dětská klinika FN a LF UP v Olomouci

Nauzea a zvracení jsou častým příznakem různých onemocnění v dětském věku. Jejich příčiny mohou být velmi pestré a liší se v jednotlivých věkových skupinách. Zvracení může být samostatným projevem onemocnění trávicího ústrojí, ale i první známkou velmi závažných chorob. Při použití antiemetik u dětí existuje vždy riziko zastření důležitého varovného příznaku. Jejich podání je proto v dětském věku jednoznačně indikováno pouze u kinetózy, pooperační nauzey a zvracení, nauzey a zvracení po chemoterapii a při gastroparéze či jiných poruchách gastrointestinální motility. Při použití antiemetik u dětí je vždy nutno mít na paměti možnost četných nepříznivých účinků. Cílem práce je upozornit lékařskou veřejnost na možné vedlejší účinky thietylperazinu, které mohou mít v dětském věku velmi dramatický obraz. Autoři popisují kazuistiku 3 dětí s akutně vzniklou extrapyramidovou symptomatologií po podání thietylperazinu. Závažné neurologické příznaky u dvou dětí značně zkomplikovaly diferenciálně-diagnostický proces.

Klíčová slova: zvracení, antiemetika, extrapyramidové příznaky, thietylperazin.

SIDE EFFECTS ANTIEMETIC DRUG THIETHYLPERAZINE IN CHILDREN

Nausea and vomiting are common symptoms of several childhood diseases. They can be caused by a variety of disorders which vary according to the child's age. Vomiting can signalize a gastrointestinal tract disorder but it can also be the first symptom of a very serious illness. The administration of antiemetic drugs to children can mask an important warning symptom. Their use is therefore restricted only to motion sickness, nausea and vomiting after surgery and cytostatic treatment and to gastrointestinal motility disorders. It is also necessary to bear in mind all the possible side effects of these drugs. The aim of this study is to provide information about the possible side effects of thiethylperazine administration which can cause an alarming clinical picture. The authors describe three case reports of children with acute onset of extrapyramidal signs after thiethylperazine administration. Serious side effects of thiethylperazine caused considerable complications in the differential-diagnostic process in two of these children.

Key words: vomiting, antiemetic drugs, extrapyramidal signs, thiethylperazine.

Úvod

Nauzea a zvracení provázejí řadu onemocnění v dětském věku. Jejich příčiny mohou být různé a liší se v jednotlivých věkových skupinách. Zvracení bývá často samostatným projevem onemocnění trávicího ústrojí, na druhé straně však může být první známkou velmi závažných chorob jako jsou záněty plic, diabetes mellitus, metabolické choroby a zánětlivá či nádorová onemocnění CNS. Rovněž intoxikace léky, houbami, alkoholem nebo kontaminovanými potravinami bývají spojené se zvracením.

Zvracení je ochranný reflex vyvolaný iritací tzv. chemorecepční spouštěcí zóny (CTZ) umístěné mezi nucleus olivaris a tractus solitarius v oblasti retikulární formace a v area postrema na spodině kaudální části čtvrté komory mozkové. Receptory chemorecepční spouštěcí zóny jsou aktivovány proemetickými mediátory vznikajícími v cirkulaci nebo mozkomíšním moku. K hlavním mediátorům patří **dopamin** uvolňovaný při viscerální stimulaci, **serotonin** uvolňovaný při viscerální stimulaci a stimulaci centrálního nervového systému (CNS) a **histamin** a **acetylcholin** uvolňované při iritaci vestibulárního systému, viscerální stimulaci a stimulaci CNS. Eferentní podněty vznikající drážděním CTZ stimulují potom motorické projevy

zvracení a jsou vedeny cestou vagového nervu a splanchnického sympatického nervstva. Při léčbě nauzey a zvracení jsou proto používány léky blokující účinek uvedených mediátorů, většinou na úrovni jejich receptorů. **Antagonisté dopaminových (D2) receptorů** ze skupiny fenotiazinů (prochlorperazin, chlorpromazin, tietylperazin aj.), benzamidů (metoklopramid, cisaprid) a butyrofenonů (droperidol, haloperidol) blokují D2 receptory v CTZ a intestinální spouštěcí zóně. **Antihistaminika** prostřednictvím antimuskarinového efektu a blokády H1 receptorů (prometazin, difenhydramin) a **anticholinergní látky** s antimuskarinovým efektem (hyoscynamin) jsou většinou účinné u pacientů s nauzeou v důsledku dráždění vestibulárního aparátu a centrální nervové soustavy. **Antagonisté 5-HT3 receptorů** (ondansetron, tropisetron aj.) blokují účinek serotoninu v chemorecepční spouštěcí zóně a jsou neúčinnějšími léky pro léčbu zvracení při léčbě cytostatiky a u pooperační nauzey a zvracení. Jako pomocné léky s ne zcela objasněným mechanismem účinku jsou užívány kanabinoidy a kortikoidy (Dexamethason). Benzodiazepiny mají antiemetický efekt související pravděpodobně s celkovou sedací a anxiolytickým působením.

Zvracení je obvykle subjektivně vnímáno velmi nepříjemně. Důsledkem profuzního

zvracení může být acidóza s ketonémií z lipolýzy. Proto je v některých případech vhodné zvracení tlumit. Použití antiemetik však může na druhé straně vést ke zkreslení klinického obrazu a zastření důležitého varovného příznaku. V případech bez jednoznačně určené příčiny zvracení by proto neměla být antiemetika podána. Podobně nejsou indikovány u většiny dětí s gastroenteritidou, u strukturních anomálií zažívacího traktu, u akutních stavů jako jsou pylorostenóza, apendicitida, ileus, renální kolika a nitrolební hypertenze. Je pouze několik situací, u kterých je podání antiemetik jednoznačně indikováno a může mít dobrý efekt. Patří k nim kinetózy, pooperační nauzea a zvracení, gastroparéza či jiné poruchy střevní motility a zvracení při léčbě cytostatiky (1).

V našem sdělení prezentujeme kazuistiku tří dětí, u kterých podání antiemetik vedlo k rozvoji poměrně závažných klinických příznaků a u dvou z nich značně zkomplikovalo diferenciálně-diagnostický proces.

Popis případů

Kazuistika 1

Třináctiletá dívka byla přijata na dětskou kliniku s diagnózou tetanie. Otec dívky je lé-

čen rovněž pro tetanii, matka je zdravá. Dívka se vyvíjela od narození fyziologicky, vážněji nestonala, nemocnost byla minimální. Tři dny před přijetím byla léčena pro zánět nosohltanu doprovázený teplotou do 38,5 °C a nauzeou. První dva dny byla podávána pouze antipyretika (paracetamol), třetí den byla zahájena léčba antibiotiky (Unasyn). Tři hodiny před přijetím se objevila dysartrie, dysfonie, chrčivé dýchání, intermitentní levostranná tortikolis. Dívka byla vyšetřena na otorinolaryngologické ambulanci, kde byla zjištěna pouze faryngitida. Vzhledem k tortikolis byl proveden rtg krční páteře s negativním nálezem a sonografie krku s nálezem mírně zvětšených uzlin před kývači oboustranně. Potom byla dívka odeslána k přijetí na klinické pracoviště.

Stav při přijetí: Eutrofická dívka, plně orientovaná, odpovídala přiléhavě. Afebrilní, TK 118/70 mmHg, P 88/min. Při vyšetření byly pozorovány nápadné záškuby horního rtu a lícních svalů vpravo, mastikatorní pohyby, levostranná tortikolis, při rozhovoru dysartrie, dysfonie, kroutivé pohyby jazyka, v různých intervalech stáčení očních bulbů vzhůru a dolů, obrna pohledu dolů a doprava. Nosohltan se zarudlými tonzilami, krční uzliny před kývači byly mírně zvětšené, měkké, nebolestivé. Srdce, plíce s normálním auskultačním nálezem. Břicho měkké, játra ani slezina nezvětšeny. Kůže čistá, klouby intaktní. Zornice izokorické s normální fotoreakcí, meningeální jevy negativní.

Provedená vyšetření: Krevní obraz: hemoglobin, erytrocyty, trombocyty: vše s normálním nálezem, leukocyty $3,2 \times 10^9/l$, v nátěru reaktivní lymfocyty, CRP 23,3 mg/l.

Biochemické vyšetření séra: urea, kreatinin, Na, K, Cl, ALT, AST, GMT, Bi, ALP, glukóza: vše s normálním nálezem

Konziliární neurologické vyšetření: potvrdilo extrapyramidovou symptomatologii.

Magnetická rezonance (MRI) mozku a CT páteře: bez patologického nálezu.

Na cílené dotazy na užití opiátů, psychofarmak a jiných léků rodiče opakovaně odpovídali negativně.

Léčba: iniciálně $MgSO_4$ a Ca gluconicum i. v. – bez klinické odezvy. Pro dystonii a dyskinezy Guajacuran, Dorsiflex, Diazepam, pro bolestivé svalové spazmy Nubain.

Další průběh: Po 8 hodinách hospitalizace přetrvávala jen mírná tortikolis vlevo, extrapyramidové symptomy pozvolna ustupovaly. Třetí den po přijetí byl neurologický nález zcela fyziologický.

Třetí den hospitalizace matka dodatečně sdělila, že dříve podala celkem 2 dražé Torecanu (1 dražé=6,5 mg) pro nauzeu, a to první dávku 12 a druhou 6 hodin před nástupem neurologické symptomatologie.

Diagnóza: akutní extrapyramidový syndrom jako nežádoucí účinek tietylperazinu (Torecan).

Další vyšetření nebyla nutná.

Kazuistika 2

Pětiletá dívka, léčená dva měsíce pro akutní lymfoblastickou leukémii (ALL) dle protokolu ALL BFM 95 pro standardní riziko, byla po krátkém pobytu doma přijata zpět na oddělení pro bolesti břicha a zvracení. Při diagnóze ALL byla u pacientky zjištěna heterozygotní mutace genu pro F V Leiden, tedy zvýšené trombofilní riziko. Den před nástupem popisovaných komplikací byla dítěti ambulantně podána trojkombinace níže emetogenních cytostatik (Vincristin, Adriamycin, L-Asparagináza) v nitrožilní infuzi a Methotrexát intratekálně. Aplikace proběhla bez komplikací a dítě bylo propuštěno domů. V den propuštění večer jedlo dítě doma houbovou polévku (jedlo více členů rodiny, žádný neměl potíže), další den smažené rybí prsty, paštiku, hrách. Tentýž den večer dítě začalo zvracet, přijato zpět na oddělení.

Stav při přijetí: Při přijetí pacientka lucidní, orientovaná, měla subfebrilní teplotu. Nosohltan klidný, srdce, plíce s normálním auskultačním nálezem. Břicho bylo větší, plnější s palpační citlivostí kolem pupku, játra +1 cm. Kůže čistá, bez otoků. Neurologický nález při přijetí byl normální.

Dvě hodiny po přijetí se objevily bolesti břicha, opakovaně zvracela, měla 3x řídkou páchnoucí stolicí. V poslední stolici byly nalezeny nitky krve. Diagnosticky bylo pomýšleno na subileózní stav, jehož příčinou mohla být dietní chyba, infekce, případně intoxikace houbami.

Provedená vyšetření: Krevní obraz: hemoglobin, erytrocyty, trombocyty normální, leukocyty $24,4$, v diferenciálním rozpočtu 13% tyčí.

Leukocyty s odstupem 6 hodin: $8,3 \times 10^9/l$, diferenciální rozpočet normální.

Biochemické vyšetření séra: urea, kreatinin, K, Na, Cl, ALT, AST norm., CRP: 12...47...16 mg/l (vyšetřeno v odstupu 12 hodin)

Koagulační vyšetření: snížení AT III, jinak normální nález.

Při sonografii břicha normální nález, na prostém rtg snímku břicha popsáno několik hladinek v mezogastriu.

Léčba: Pacientce byla podána infuze glukózy a solných roztoků, Quamatel, Algifen, Torecan (1/2 čípku=3,25 mg), pro nízkou hladinu aplikován AT III.

Další průběh: O 8 hodin později došlo k akutnímu zhoršení stavu, dítě přestalo mluvit, postupně se objevila svalová hypotonie s omezením spontánní hybnosti. V neurologickém nálezů izokorické zornice s normální

fotoreakcí, eureflexie, meningeální příznaky byly negativní. Vědomí nebylo porušeno, dítě bylo zcela lucidní, přiléhavě odpovídalo na cílený dotaz, vyhovělo jednoduché výzvě. Bylo podáno 5 mg Diazepamu intravenózně, po 40 minutách neurologické příznaky zcela ustoupily. O 12 hodin později se stav opět zhoršil, objevilo se stáčení bulbů vzhůru, obrna pohledu dolů, nystagmus, třesy a vzápětí paréza víček, později výrazná rigidita šíjového svalstva. Diferenciálně diagnosticky byla zvažována následující onemocnění:

- léze v oblasti mezencefala: ischemie, trombóza (trombofilní stav), infiltrace
- encefalitis u imunosuprimovaného pacienta (cytomegalovirus, parvovirus B19, jiné viry)
- toxický vliv léků (MTX, Torecan) nebo podaných hub.

Další provedená vyšetření: oční pozadí, MRI mozku – vše bez patologického nálezu. Během dalších 12 hodin při důkladném monitorování celkového stavu extrapyramidové příznaky zcela odezněly.

Diagnóza: Akutní extrapyramidový syndrom jako nežádoucí účinek tietylperazinu (Torecan).

Kazuistika 3

Dvouleté batole bylo dva dny sledováno pro opakované zvracení provázené teplotou a po 24 hodinách následované řídkými stolicemi. Osmačtyřicet hodin po vzniku gastrointestinálních příznaků se rodiče s dítětem dostavili na pohotovostní ambulanci pro nepravidelné křeče končetin popisované jako kroutivé pohyby a stáčení očních bulbů. Při klinickém vyšetření byl celkový stav dítěte bez alterace, nález na vnitřních orgánech fyziologický, během pobytu na ambulanci však lékař pozoroval dyskinezy končetin a mimovolní grimasování v obličeji, bylo patrné i stáčení bulbů vzhůru. Na cílený dotaz na podané léky rodiče sdělili, že praktická dětská lékařka doporučila podat ke tlumení zvracení Torecan ve formě čípku. Ve spolupráci s neurologem byly neurologické projevy jednoznačně určeny jako **extrapyramidové, pravděpodobně v rámci vedlejších účinků podaného Torecanu**. Při ambulantní kontrole o osm hodin později byl nález již bez patologie, extrapyramidové projevy zcela ustoupily.

Diskuze

U všech tří pacientů dominovala akutně vzniklá extrapyramidová symptomatologie. Pacienti č. 1 a 3 byli dosud zdraví, pacientka č. 2 byla po dobu dvou měsíců léčena pro jiné závažné základní onemocnění (ALL).

Náhle vzniklá neurologická symptomatologie je vždy velmi závažným příznakem,

může doprovázet onemocnění CNS nebo být projevem toxického účinku léků nebo jiných látek.

V diferenciální diagnóze akutně vzniklé extrapyramidové symptomatologie připadají v úvahu (2):

1. encefalitida
2. ložiskový proces v oblasti mezencefala (krvácení, ischemie, vzácně maligní onemocnění)
3. intoxikace.

Extrapyramidové příznaky se mohou objevit také například u Wilsonovy choroby nebo vzácně u kompenzované cirhózy (3), nastupují však pozvolna a většinou bývají přítomny i jiné příznaky základního onemocnění.

Pacientky č. 1 i 2 měly objektivní klinické známky zánětlivého onemocnění: nález faryngitidy u první z nich, ve druhém případě příznaky gastroenteritidy. Laboratorní vyšetření u obou ukázalo lehce vyšší CRP provázené u pacientky č. 1 lehkou leukopenií s nálezem reaktivních lymfocytů v nátěru svědčící pro virovou infekci a u pacientky č. 2 leukocytózu s posunem doleva. Izolované zánětlivé postižení mozku v oblasti bazálních ganglií bylo u pacientky č. 1 při negativním nálezů na MRI mozku málo pravděpodobné. U pacientky č. 2 byla situace komplikovanější. Šlo o pacientku léčenou pro leukémii, které byla o 2 dny dříve podána cytostatika. Bylo možno předpokládat imunosupresivní efekt podaných léků. Navíc měla pacientka prokázanou mutaci faktoru V Leiden (heterozygotní formu) a sekundárně sníženou hladinu AT III, což mohlo znamenat zvýšené riziko tvorby trombóz. Příčinou uvedených neurologických symptomatologie proto mohly být:

- encefalitida
- ložiskový proces v oblasti mezencefala (vyloučen zobrazovacím vyšetřením -MRI)
- trombóza cév v oblasti mezencefala – málo pravděpodobná (negativní D-dimery, MRI nález).
- intoxikace houbami (neodpovídal klinický nález)

Nález na očním pozadí byl normální. K ověření případných strukturálních nebo cévních změn v oblasti mezencefala bylo provedeno MRI mozku se zcela negativním nálezem.

U obou hospitalizovaných patientek jsme po dohodě s neurologem upustili od plánované lumbální punkce. Důvodem byl negativní nález při vyšetření mozku magnetickou rezonancí

i skutečnost, že v akutní fázi encefalitidy s intracelulárním edémem, který nelze prokázat ani na MRI, nemusí být proteinorachie signifikantní.

Toxikologické vyšetření u první pacientky prokázalo rutinní analýzou pouze přítomnost Guaifenezinu, který byl předtím podán intravenózně, u pacientky č. 2 byl toxikologický nález negativní.

U všech tří pacientů extrapyramidové příznaky odezněly bez cílené léčby během 48 hodin.

Podání antiemetik může být provázeno řadou nežádoucích účinků. Z těchto důvodů musí být u dětí indikováno spíše výjimečně, velmi uvážlivě, a to až po zcela jasném stanovení vyvolávající příčiny.

Před podáním antiemetik by měla být vyloučena následující onemocnění:

- náhlá příhoda břicha
- hepatitida
- onemocnění žlučových cest
- infekce močových cest
- bronchopneumonie
- diabetes mellitus
- otravy léky, toxiny nebo potravinami
- onemocnění CNS (záněty, nádory aj.).

Při podání antiemetik je důležité zvolit vhodné antiemetikum podle příčiny zvracení a seznámit se důkladně s jeho možnými nežádoucími účinky.

U všech tří demonstrováných pacientů se jednalo o nežádoucí účinky podaného antiemetika – tietylperazinu. Tietylperazin (Torecan) je původně sedativní neuroleptikum, dnes je používán převážně jako antiemetikum a antivertiginózum. Působí antagonisticky na centrálních dopaminových receptorech. Při jeho podávání se mohou vzácněji vyskytnout neurologické příznaky v podobě extrapyramidového syndromu, a to i po terapeutické dávce. Nejcitlivější k manifestaci těchto vedlejších účinků jsou děti a mladé ženy. Mohou se objevit různé extrapyramidové příznaky: záškubovité pohyby očí, mimovolní grimasy v obličeji, křeče svalů, zejména lícních, bolesti šíje s hyperextenzí, tremor, generalizovaná dystonie a okulogrické krize. Neurologická

symptomatologie se objevuje za 4–72 hodin po podání léku. Do 24–72 hodin příznaky postupně odezní, léčba není nutná. Při současném podání tramadolu se mohou objevit křeče. Při požití větších dávek byly popsány i život ohrožující poruchy dýchání, které vyústily v koma. Při závažných příznacích je možno použít antidotum, kterým je parasympatikolytikum Akineton.

Tietylperazin je indikován pouze u dětí starších 15 let. V praxi se však často setkáváme s tím, že je podáván mladším dětem, někdy i na doporučení pediatra. Při jeho podávání je nutno pacienta vždy řádně poučit o možnosti vedlejších účinků, které mohou mít velmi dramatický průběh a pacient je zbytečně vyšetřován s podezřením na závažná neurologická onemocnění (4). Možné vedlejší neurologické účinky nejsou dostatečně podrobně specifikovány v příbalovém letáku pro dražé a čípky, jsou podrobně popsány pouze u injekční lékové formy.

Závěr

Cílem našeho sdělení je upozornit lékařskou veřejnost na možné vedlejší účinky antiemetik u dětí, které mohou mít dramatický klinický obraz. Tváří v tvář pacientovi s alarmujícími neurologickými příznaky je při nedostatku informací lékař nucen indikovat zatěžující a často nákladná vyšetření, která by byla jinak zcela zbytečná. V našem případě šlo u dvou patientek o MRI a uvažovanou lumbální punkci, od které však bylo nakonec u obou patientek upuštěno.

Je nutno připomenout, že extrapyramidové příznaky se mohou objevit i po podání jiných antiemetik ze skupiny neuroleptik (Prochlorperazin), antagonistů dopaminových D2 receptorů (Cerucal), byly popsány i po podání některých antagonistů serotoninu na 5-HT₃ receptorech (setrony) užívaných hlavně v onkologii.

Diagnóza intoxikace je všeobecně velmi obtížná. I když na ni pomýšlíme a dotazujeme se cíleně na požití léků, anamnestické údaje od rodičů mohou být zavádějící nebo neúplné. Je rozhodně přínosné dotazovat se rodičů opakovaně.

Literatura

1. Judith M. Sondheimer: Vomiting, in: Walker, Pediatric gastrointestinal disease, Third edition, B.C.Decker Inc. 2000: 97–102.
2. Roth J, Růžička E. Nemoci extrapyramidového systému. Sanofi Praha 1998: 52–54.
3. Jover R, Company L, Gitiérrez A, et al. Minimal hepatic encephalopathy and extrapyramidal signs in patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 2003; 98/7: 1599–1604.
4. Muniz AE. Prochlorperazine-induced extrapyramidal effects mimicking meningitis in a child. South Med J 2000; 93: 629–630.