

Michał Graczyk, Anna Adamczyk

Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

# Polekowa dystonia mięśniowa

## Drug induced muscular dystonia

### Streszczenie

Nudności i wymioty należą do jednych z najbardziej dokuczliwych i częstych objawów występujących u chorych leczonych paliatywnie. Mogą wynikać z przebiegu choroby podstawowej lub są skutkiem ubocznym terapii (chemioterapia, leczenie opioidami). W leczeniu objawowym najczęściej stosuje się leki przeciwwymiotne, takie jak metoklopramid i haloperidol. Choć są one bezpieczne, trzeba pamiętać, że mogą pojawić się objawy uboczne, do których zalicza się dystonię mięśniową będącą efektem blokady receptorów dopaminowych. Ponadto metoklopramid należy stosować ze szczególną ostrożnością u dzieci, młodzieży oraz młodych kobiet.

**Słowa kluczowe:** dystonia mięśniowa, nudności i wymioty, metoklopramid, haloperidol

### Abstract

Nausea and vomiting are common and troublesome problems in palliative patients. They can result from the course of the disease itself or be induced by treatment (chemotherapy, opioids). The most often used antiemetics are metoclopramide and haloperidol. There are safe. However, one should remember about their adverse effects. One of them is dystonia which is the result of the dopamine receptors blockade. The young people and women are more sensitive to these adverse effects.

**Key words:** dystonia, nausea and vomiting, metoclopramide, haloperidol

### Wstęp

Dystonie są to zaburzenia ruchowe charakteryzujące się występowaniem niezależnych od woli skurczów mięśniowych, powodujących mimowolne, niekontrolowane ruchy i ułożenia różnych części ciała lub przyjmowanie nienaturalnej postawy.

Skurcze dotyczą przede wszystkim mięśni karku, tułowia i kończyn. Zmuszają chorego do wykonywania nagłych, powtarzających się ruchów [1].

W ostrej dystonii mogą wystąpić jeden lub kilka z poniższych objawów [2]:

— nienaturalna pozycja głowy i szyi;

- skurcze mięśni żuchwy (szczyrzenie zębów, grymasy);
- dysfunkcja języka (dysartria, wysunięcie języka);
- dysfagia;
- skurcz nosogardzieli;
- dysfonia;
- odchylenie gałek ocznych ku górze, dołowi lub na boki;
- nienaturalna pozycja kończyn lub tułowia.

Dystonie dzielimy na samoistne i objawowe.

Dystonie samoistne to grupa chorób układu pozapiramidowego o nieustalonej etiologii (dystonie wieku dziecięcego i młodzieńczego, dysto-

Adres do korespondencji: lek. Michał Graczyk  
Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej UMK w Toruniu  
*Collegium Medicum* w Bydgoszczy  
e-mail: kizoppal@cm.umk.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2006, 5, 2, 58–61  
Copyright © 2006 Via Medica, ISSN 1644–115X

nie wieku dojrzałego trwają najczęściej przez całe życie).

Dystonie objawowe są wyrazem przebytego uszkodzenia mózgu (udar, uraz, uszkodzenia zapalne lub toksyczne) lub chorób metabolicznych (choroba Wilsona).

Dystonie polekowe stanowią oddzielną grupę i są zwykle powikłaniem leczenia, głównie preparatami z grupy neuroleptyków. Niepożądane reakcje ze strony układu pozapiramidowego mogą pojawić się po zastosowaniu leków blokujących receptory dopaminergiczne — przeciwpsychotycznych (haloperidol, chlorpromazyna, flufenazyna) i przeciwwymiotnych (metoklopramid, prochlorperazyna) (tab. 1) [1].

### Opis przypadku

Pacjentkę w wieku 30 lat przyjęto do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii dnia 8 grudnia 2004 roku z powodu bardzo nasilonych nudności i wymiotów trwających od 5 dni, odwodnienia i ogólnego osłabienia. Dolegliwości pojawiły się po pierwszym 3-dniowym cyklu chemioterapii z powodu raka żołądka.

Diagnozę postawiono w listopadzie 2004 roku podczas zabiegu operacyjnego z powodu całkowitej niedrożności odźwiernika. Po gastrektomii pacjentkę skierowano do Centrum Onkologii w Bydgoszczy w celu dalszego leczenia. Zakwalifikowano ją do chemioterapii. Na początku grud-

nia 2004 roku zastosowano pierwszą serię chemioterapii według schematu PELF (cisplatyna, epidokсорubicina, leukoworyna, fluorouracyl z glutationem i filgrastimem). Po chemioterapii chora była osłabiona, nie miała apetytu, wystąpiły nudności i uporczywe wymioty, które stały się przyczyną odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych. Po przyjęciu do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii stwierdzono odwodnienie, osłabienie oraz niepokój będący prawdopodobnie wynikiem braku snu z powodu uporczywych nudności i wymiotów trwających od 5 dni. Oprócz płynów podawanych dożylnie zlecono metoklopramid (30 mg//dobę) oraz haloperidol (5 mg/dobę). Mieszankę leków podano podskórnie za pomocą pompy infuzyjnej.

W ciągu kilku następnych godzin nudności i wymioty ustąpiły, a pacjentka zaczęła przyjmować płyny doustnie. Jednak 36 godzin po zastosowaniu leków nastąpiła zmiana barwy głosu (dysfonia), a mowa miała charakter nosowy. Następnie pojawiły się skurcze mięśni twarzy, szczyrzenie zębów, przymusowy uśmiech i zaburzenia ruchów języka. Po kolejnej godzinie wystąpiły dość gwałtowne skurcze mięśni karku i szyi z silnym odchyleniem głowy ku tyłowi. Chora miała trudności z oddychaniem i przełykaniem śliny.

Lekarz z Kliniki Endokrynologii poprosił o konsultację neurologa, który wysunął podejrzenie polekowej dystonii mięśniowej i zalecił odstawienie metoklopramidu i haloperidolu, dożylnie nawodnienie oraz domięśniowe podanie 100 mg tolperisonu. Objawy dystonii najpierw ustąpiły, ale następnie powracały w nieregularnych odstępach czasu przez około 5 godzin.

W godzinach nocnych dodatkowo wystąpiły przymusowe ruchy kończyn górnych (w wyproście odwodzenie na boki i ku górze). Skurcze mięśni brzucha i pleców powodowały przyjmowanie nienaturalnej pozycji ciała oraz silne bóle o charakterze opasującym.

W końcowym etapie — około godziny 3.00 rano, czyli 45 godzin od zastosowania leków przeciwwymiotnych — pojawiły się skurcze mięśni kończyn dolnych (głównie ud) i ostatecznie skurcze wszystkich mięśni ciała jednocześnie, powodując bardzo dotkliwy ból. Z tego powodu chorej podano 0,5 mg morfiny dożylnie. Taką samą dawkę ponownie zastosowano po 40 minutach. Kurcze mięśni i bóle stopniowo się zmniejszały i ustąpiły całkowicie w godzinach porannych (48 godzin od rozpoczęcia podawania leków, ok. 12 godzin od wystąpienia pierwszych objawów).

**Tabela 1. Leki mogące powodować objawy pozapiramidowe [8]**

**Table 1. Drugs which may causa extrapyramidal effects [8]**

---

|  |
|--|
| Neuroleptyki:  |
| haloperidol  |
| fenotiazyny  |
| Metoklopramid  |
| Ondansetron  |
| Antydepresanty:  |
| trójcykliczne  |
| selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) |
| Karbamazepina  |
| Diltiazem  |
| Lit  |
| Fenfluramina   |
| Metyldopa  |
| Rezerpina  |
| 5-hydroksytryptofan  |

---

## Dyskusja

Metoklopramid, silny inhibitor receptorów dopaminy, zwykle stosuje się w leczeniu nudności, wymiotów, choroby wrzodowej i refluksu żołądkowo-przełykowego. Jego skuteczność wiąże się z wielopoziomowym działaniem na przewod pokarmowy i ośrodkowy układ nerwowy poprzez receptory D2, 5-HT4 i w dużych dawkach 5-HT3. Prokinetyczne działanie metoklopramidu zależy od antagonistycznego wpływu na receptor D2 i agonistycznego wpływu na receptor 5-HT4 w przewodzie pokarmowym. Ośrodkowe hamowanie receptora D2 wzmacnia działanie hamujące nudności. Udowodniono, że metoklopramid w dawkach przekraczających 100 mg/dobę, wykazuje również antagonistyczną aktywność w stosunku do receptora 5-HT3 i stosuje się go w niektórych przypadkach nudności i wymiotów po chemioterapii, chociaż jego działanie jest słabsze od działania wybiórczych antagonistów 5-HT3. Wpływ metoklopramidu na receptory D2 w ośrodkowym układzie nerwowym u 5% leczonych standardowymi dawkami tego preparatu może wywołać ostrą reakcję dystoniczną [3, 4].

Z badań wynika, że okres między wystąpieniem dystonii a zakończeniem podawania tego leku może wynosić nawet 6 miesięcy, co sprawia, że większość powikłań tego typu nie jest zauważana przez lekarzy [3]. Metoklopramid może nasilić objawy choroby Parkinsona lub zespołów parkinsonowskich, szczególnie polekowych. Nie ma przeciwwskazań do jego stosowania w tych przypadkach, jednak należy dokładnie monitorować chorego.

Metoklopramid jest lekiem z wyboru podawanym zarówno w prewencji, jak i w leczeniu nudności oraz wymiotów jako objawów ubocznych przy rozpoczęciu terapii analgetykami opioidowymi. Leczenie wymiotów w medycynie paliatywnej rozpoczyna się od jednego z następujących leków — metoklopramid (wybierany w 35–50% przypadków), haloperidol (21–25%) lub tietylperazyne (11%). Jeśli jeden z zastosowanych preparatów nie jest skuteczny, zaleca się dołączenie następnego [3, 5]. U chorych przyjmujących haloperidol stwierdza się także zaburzenia ze strony układu pozapiramidowego — zespół parkinsonowski. Stosunkowo często występuje akatyzja (przymusowy niepokój ruchowy), ostry zespół dyskinetyczny oraz późne dyskinezy. Obserwowano także zespoły dystoniczne, głównie u przewlekłe leczonych, po nagłym odstawieniu lub nagłym zmniejszeniu dawki haloperidolu.

Neuroleptyki nie tylko powodują dyskinezy, ale mogą również być przyczyną sztywności parkinso-

nowskiej. Opisywane dyskinezy są podobne do występujących w przebiegu leczenia lewodopą. Przypuszcza się, że są one rezultatem wzmożonej czynności dopaminergicznej. Mechanizm ich powstawania nie jest jednak jasny. Zakłada się, że lek indukuje nieodwracalnie nadwrażliwość odnerwionych zakończeń nerwowych w jądrach postawy. Leki blokujące receptory dopaminergiczne, takie jak haloperidol, mogą zmniejszać dyskinezy tego typu, ale tylko przez pewien czas. Raz zaburzona fizjologiczna równowaga transmiterów, jak w przypadku parkinsonizmu, nie jest łatwa do odtworzenia [6].

Jednymi z najwcześniej opisanych dystonii polekowych były ostre ruchy dystoniczne, pojawiające się po zastosowaniu kilku pierwszych dawek preparatów z grupy fenotiazyn. Niektóre z ruchów ustępują samoistnie po odstawieniu leków lub po krótkim podawaniu środków antycholinergicznym, barbituranów lub diazepamu [6].

Metoklopramid należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u dzieci i młodych dorosłych, głównie kobiet [2]. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w Lille we Francji w latach 1995–2000, dotyczącym chorych, u których wystąpiła reakcja na metoklopramid (184 wezwania telefoniczne), stwierdzono 82 przypadki ostrej dystonii u dzieci. Do objawów pozapiramidowych należały: nienaturalne ruchy (31 przypadków), miejscowe napięcie mięśni (30 przypadków), ostra dyskineza (17 przypadków), ogólne napięcie mięśniowe (16 przypadków) i napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych (13 przypadków). Ani dawka leku, ani płeć nie wpływały na wystąpienie neurologicznych objawów. Hospitalizacja była konieczna w 9,1% przypadków [7]. Z powodu częstszego niż u dorosłych występowania objawów niepożądanych ze strony układu pozapiramidowego metoklopramid u dzieci stosuje się w wyjątkowych sytuacjach.

W opisanym przypadku z powodu uporczywych wymiotów włączono do leczenia jednocześnie dwa preparaty — metoklopramid i haloperidol, drugi także ze względu na niepokój i pobudzenie chorej. Podczas terapii wystąpiła większość z wymienionych objawów ostrej dystonii. Tak dobrze widoczne objawy dystonii polekowej prawdopodobnie były wynikiem jednoczesnego zastosowania dwóch preparatów wpływających na układ pozapiramidowy. Podczas leczenia nudności i wymiotów w opiece domowej, również po chemioterapii, po włączeniu samego metoklopramidu lub metoklopramidu i haloperidolu, niejednokrotnie u pacjentów występuje sztywność mięśniowa, co stanowi wskazanie do odstawienia tych leków i zamiany ich na inne. Mimo że chora przeżyła

gastrektomię, podano jej metoklopramid, aby wykrzysać ośrodkowe działanie tego leku oraz wpłynąć na motorykę dwunastnicy. Początkowe dawki obu preparatów przeciwwymiotnych były standardowe i skuteczne. Jednak pacjentka była młodą kobietą z grupy ryzyka, dlatego należało się spodziewać ośrodkowego działania podanych leków.

Leczenie dystonii należy rozpocząć od prawidłowego rozpoznania i odstawienia leku lub leków, które mogą być przyczyną dystonii. Następnie trzeba zastosować terapię cholinolitykami, np. biperidenem (Akineton). W ciężkich przypadkach podaje się go domięśniowo w dawce 2,5–5 mg lub powoli dożylnie, albo zapobiegawczo i leczniczo *per os* 1–2 mg 1–4 razy na dobę (dawka jednorazowa wynosi maksymalnie 4 mg, dobową maksymalnie 16 mg). U dzieci w wieku 3–15 rż. stosuje się 1–2 mg *per os* 3 razy na dobę. Można podać również baklofen w tabletkach (działa agonistycznie na receptory GABA-ergiczne) w dawce do 80 mg/d. U dzieci, u których działanie cholinolityku było krótkotrwałe, podanie baklofenu może spowodować trwałą poprawę. Lek ten jest zwykle lepiej tolerowany niż cholinolityki. Stosuje się także klonazepam, zwykle 4–8 mg/dobę (dawkę należy zwiększać powoli). Działaniem niepożądanym może być senność [1, 8].

W opisanym przypadku odstawiono leki, które wywołały ostrą dystonię polekową oraz podano tolperison domięśniowo. Lek ten nie spowodował jednak ustąpienia objawów, ponieważ nie działa poprzez układ cholinergiczny i dopaminergiczny, a zmniejsza napięcie mięśni prążkowanych w wyniku zahamowania odruchów polisynaptycznych w układzie siatkowatym i podwzgórzu.

## Podsumowanie

Dystonie mięśniowe mogą stanowić objaw uboczny ze strony układu pozapiramidowego podczas stosowanego leczenia — wynik zahamowania receptorów dopaminowych. Mogą one mieć charakter ostrej (ostra dystonia) albo ujawnić się później w trakcie terapii. Powinno się zachować szczególną ostrożność w stosowaniu metoklopramidu u dzieci i młodych kobiet. W zależności od czasu i pojawiających się objawów należy rozpocząć podawanie odpowiednich leków. W przypadku ostrej dystonii trzeba natychmiast odstawić wywołujący ją preparat, w przypadku późnej dystonii — odstawiać go stopniowo. Cholinolityk jest preparatem z wyboru u osób z dystonią polekową.

## Piśmiennictwo

1. Członkowska A., Członkowski A. (red.). Leczenie w neurologii. Springer PWN 1997: 82.
2. Twycross R., Wilcock A. Palliative care formulary-2. Radcliffe Press Ltd. 2002: 106, 110, 340.
3. Loren A., Rolak D.W. (red.). Sekrety neurologii. Publishing Co. 1996: 156.
4. Gilman A., Hardman J., Limbird L. (red.). The pharmacological basis of therapeutics. Wyd. 9. McGraw-Hill Press 1996: 155–173.
5. Leppert W., Woźniak S., Łuczak J. Zastosowanie trójstopniowej drabiny leczenia nudności i wymiotów w zaawansowanej chorobie nowotworowej. *Twój Magazyn Medyczny* 2005: 5.
6. Neurologia kliniczna (tłum. z Brain & Bannister).  $\alpha$ -medica Press, Biesko-Biała 1992: 335–336.
7. Cesard C., Nisse P., Quaranta S., Peucelle D., Mathieu-Nolf M. Acute dystonia from metoclopramide in children. *Therapie* 2003; 58: 367–370.
8. Twycross R. Symptom management in advanced cancer. Wyd. 2. Radcliffe Medical Press 2001: 353–356.