

# 成醫藥誌



## Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑  
總編輯：鄭 靜 蘭  
主 編：藥品諮詢組  
地 址：台南市勝利路 138 號  
電 話：(06)2353535 轉 2515  
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>  
八十年十月創刊  
新聞局出版事業登記證  
局版台省誌字第1207號

### 藥物不良反應案例探討： Metoclopramide 引起之嚴重錐體 外症候群

葉品岑、李惠娟

#### 案例

79 歲男性患者，無已知過敏藥物或抽菸、喝酒、嚼檳榔等習慣。病史包括糖尿病、高血壓、膽囊炎、慢性腎病、心衰竭、腎上腺功能不全及右股骨頭缺血性壞死。107/2/12 因日漸嚴重的呼吸困難、四肢水腫及出現端坐呼吸等症狀而入院，經診斷為心衰竭惡化伴隨冠狀動脈疾病、腎功能障礙 (eGFR = 12 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)，故持續以 furosemide 治療。期間因心因性休克和急性肝炎 (AST/ALT=5897/3282 U/L)，使用過升壓劑 dobutamine 和 norepinephrine。2/18 因消化不良問題，開始使用 metoclopramide 5 mg Q8H 治療；2/20 晚間病患開始出現些微顫抖，2/21 更發生頸部肌張力不全 (dystonia)、全身僵直、口舌運動異常 (orolingual dyskinesia)、運動障礙 (dyskinesia) 等典型錐體外症候群 (extrapyramidal symptoms, EPS) 症狀，並有肌陣攣 (myoclonus)、說話不清楚、吞嚥困難和意識不清的情形。經評估後，疑似 metoclopramide 引起的 EPS，而肌陣攣、意識不清則懷疑可

能是利尿劑導致的代謝性鹼中毒，或是腎功能不佳導致的尿毒性腦病變 (uremic encephalopathy)。經 2/21 停用 metoclopramide 並處方 diphenhydramine 30 mg Q12H 及 biperiden 2 mg STAT 治療，病患的扭曲及抽搐狀況顯著好轉。後續病患精神狀況明顯改善，但至 2/23 肌陣攣現象仍持續發生，故再次靜脈投予 diazepam 2.5 mg STAT 及 levetiracetam 500 mg Q12H 作為症狀治療。因停藥後 EPS 仍持續一段時間，加上期間血行動力學較不穩定，為擔心日後演變成更嚴重的精神藥物惡性症候群 (neuroleptic malignant syndrome, NMS)，故於 2/22 再預防投予一次劑量的 amantadine 200 mg 及開立 bromocriptine 2.5 mg Q6H 使用。之後病患狀況日趨穩定，隨即於 2/24 順利出院，相關用藥及檢驗數值見表一及表二。

#### 討論

Metoclopramide 具止吐與鎮定效果，其對周邊及中樞神經的 dopamine 接受器 (D2) 具拮抗作用，可直接抑制延腦的化學接受器觸發區 (chemoreceptor trigger zone, CTZ) 而有止吐作用。此外，亦有增加胃收縮力及收縮幅度、促進十二指腸及空腸的蠕動與加速胃排空。但強力拮抗 dopamine 作用的結果，可能會引發 EPS，症狀包括肌張力不全、靜坐不能 (akathisia)、帕金森症狀 (parkinsonian symptoms) 及遲發性運動不能 (tardive



表二、檢驗數值

檢驗項目	參考值	2/12	2/15	2/18	2/20	2/21
BUN (mg/dL)	7-21	56	53	96	101	
CREA (mg/dL)	0.5-0.9	2.68	2.99	4.8	4.65	
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	≥60	23	20	12	12	
AST (U/L)	10-35			5897	2260	
ALT (U/L)	10-35	46		3282	2831	
BIL-T (mg/dL)	0.2-1.4			1.5	2.2	
CK-MB (ng/mL)	<4.90	12.26		3.4		
hs-cTnT (ng/mL)	<0.014	1.95		2.47		
WBC (10 <sup>3</sup> /μL)	3.2-9.2	6.6		6.7	7.0	
Seg (%)	43-64	76.1		90.6	80.6	
Lymph (%)	27-47	12.3		4.7	7.6	
Hb (g/dL)	13.5-17	9.0		8.6	12.6	
pH	7.35-7.45	7.385		7.465		7.467
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	35-45	33.2		38.7		62.5
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	20-26	19.4		27.2		44.2
Base excess (BEb) (mmol/L)	-2.4-2.3	-4.9		3.4		17.2

dyskinesia)，發作時間(onset)分別為 24~48 小時內、前三個月、前六個月及一年左右。

Metoclopramide 引發 EPS 的發生率約 1%，危險因子包括長期使用、高劑量及病人本身狀況，例如是否有帕金森氏症或 EPS 病史、年齡（小於 5 歲、10~19 歲或大於 65 歲）以及腎功能不全等。仿單警訊中特別註明，metoclopramide 使用超過 12 週容易發生遲發性運動不能，歐洲則直接建議最多不要連續使用超過五天。至於劑量方面，雖然文獻指出 EPS 的機率會隨著使用劑量增加而提高，但並無明確的高劑量定義。另外，因 80% 的 metoclopramide 經由腎臟排除，故肌酸酐清除率(CrCl)小於 40 mL/min 者，劑量應減少 50%；歐洲藥物管理局則建議 CrCl 小於

15 mL/min，劑量應減少 75%。本案例在 2/18 之 CrCl=12 mL/min，依仿單建議應每日使用 10 mg 即可。

使用 metoclopramide 產生 EPS 時，處理步驟為立刻停藥，症狀輕微者多數可自行恢復，若症狀仍持續發生，可使用以下幾類藥品來緩解，包括 β blockers、anticholinergics、NMDA receptor antagonist (amantadine)、antihistamine (diphenhydramine)、dopaminergic agents 及 benzodiazepines。至於該如何預防 EPS 發生，可選用同機轉但較不易穿透血腦障壁的 domperidone，或是不同機轉的 mosapride。使用劑量與時間長短，建議盡量不要使用超過 5 天，並依腎功能調整劑量；若單次使用劑量超過 10 mg，則應延長輸注

時間為至少 15 分鐘，方能降低 EPS 的發生。

dexamethasone: randomised double blind multicentre trial. 2006;333(7563):324.

## 結論

本案例於使用 metoclopramide 2~3 天後發生 EPS，症狀包括顫抖、全身僵直、肌張力不全、口舌運動異常及運動障礙等；停藥後第 2 天病患精神狀況漸趨穩定，全身僵直情形也好轉。回顧此期間患者之治療用藥，有可能引起神經方面副作用的藥品有 cefepime 及 metoclopramide；但 cefepime 引起之副作用較偏向癲癇及意識混亂，與本案例之型態較不符，而 metoclopramide 不論從藥理機轉、案例報告或是仿單上都有較充足的證據，故評估此次不良反應應由 metoclopramide 引起。

Metoclopramide 在腎功能不佳患者容易引發 EPS，尤其在洗腎率偏高的台灣，臨床醫療人員也應特別警覺，及早發現便可減少副作用的嚴重性。

## 參考文獻

1. UpToDate 2018. Metoclopramide: Drug information.
2. Lee A et al. Metoclopramide in the treatment of diabetic gastroparesis. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2010;5(5):653–662.
3. Metoclopramide-containing products. European Medicine Agency.
4. Pierre JM. Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics: incidence, prevention and management. *Drug Safety.* 2005;28(3):191-208.
5. Wallenborn J et al. Prevention of postoperative nausea and vomiting by metoclopramide combined with