

Kurzfristige arterielle Hypotension durch intravenöse Applikation von Metoclopramid

Short-term arterial hypotension induced by intravenous administration of metoclopramide

L.H.J. Eberhart, A.M. Morin und G. Geldner

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Philipps-Universität Marburg
(Direktor: Prof. Dr. H. Wulf)

Zusammenfassung:

Fragestellung: Übelkeit und Erbrechen werden vor allem bei rückenmarksnahen Leitungsanästhesien wesentlich durch arterielle Hypotensionen getriggert. Somit sollten antiemetisch wirksame Substanzen, insbesondere wenn sie im Rahmen von Spinal- und Epiduralanästhesien appliziert werden, keinen Blutdruckabfall verursachen. Metoclopramid gehört zu den am häufigsten verwendeten Antiemetika, die auch zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen von Regionalanästhesien eingesetzt wurden. In der vorliegenden Untersuchung wurden unter kontrollierten Bedingungen die hämodynamischen Auswirkungen einer intravenösen Injektion von Metoclopramid untersucht.

Methodik: Bei 70 Patienten mit elektiven Oberbauchlaparotomien wurden gegen Ende der Operation bei stabilen Kreislaufverhältnissen 0,2 mg/kg Metoclopramid über einen zentralvenösen Zugang mit drei unterschiedlichen Geschwindigkeiten (Bolus, langsame Applikation über 1 Minute und über 3 Minuten) injiziert. Nach Injektionsbeginn wurde alle 15 Sekunden der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) mittels einer invasiven Druckmessung erfaßt.

Ergebnisse: In der Bolusgruppe kam es bei 50% der Patienten zu einem klinisch relevanten Blutdruckabfall (mehr als 30% des Ausgangswertes bzw. MAP < 70 mmHg), bei der Injektion über 1 Minute bei 63% der Patienten. Wurde Metoclopramid über 3 Minuten appliziert, trat nur bei 18% eine arterielle Hypotension auf (χ^2 -Test: $p = 0,008$).

Schlußfolgerungen: Ist Übelkeit und Erbrechen, wie z.B. im Rahmen von rückenmarksnahen Leitungsanästhesien, durch eine Hypotension (mit-)bedingt, sollte Metoclopramid nicht oder nur nach Wiederherstellung stabiler Kreislaufverhältnisse eingesetzt werden.

Summary:

Objective: Arterial hypotension is a common cause of nausea and vomiting during spinal and epidural anaesthesia. Thus, antiemetics administered under these circumstances should be free from cardiovascular depressant effects. Metoclopramide was used in several studies to prevent nausea and vomiting during regional anaesthesia. The aim of this study was to investigate the haemodynamic alterations after an intravenous administration of metoclopramide.

Materials and methods: In 70 ASA I - II patients undergoing major abdominal surgery under balanced anaesthesia, 0.2 mg/kg metoclopramide was injected intravenously (bolus administration, administration over 1 minute and over 3 minutes) during stable haemodynamic conditions. Starting with the injection, the mean arterial pressure (MAP) was recorded every 15 seconds via an arterial cannula.

Results: In 50% (bolus administration) and 63% of the patients (administration over 1 minute) a clinically relevant fall of MAP was observed (MAP below 70 mmHg or a decrease from baseline of more than 30%). After administration of metoclopramide over a period of 3 minutes, fewer patients (16%) developed arterial hypotension ($p = 0.008$).

Conclusion: When nausea and vomiting is triggered by arterial hypotension, e.g. during spinal or epidural anaesthesia, metoclopramide should be used with caution and only after restoration of haemodynamic stability.

Schlüsselwörter: Metoclopramid – Benzamide – Antiemetikum - Hypotension – Hämodynamik

Key words: Metoclopramide – Benzamides – Antiemetics – Haemodynamics – Hypotension.

Einleitung

Im Gegensatz zu Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase, das ein komplexes multifaktorielles Geschehen ist, treten diese Symptome intraoperativ bei rückenmarksnahen Leitungsanästhesien vor allem im Rahmen von akuten Hypotensionen und oft zusammen mit Bradykardien auf (1, 21). Dementspre-

chend wurden auch sympathoadrenerge Substanzen erfolgreich zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen während Spinalanästhesien eingesetzt (2). Antiemetika sollten, insbesondere wenn sie bei Regionalanästhesien eingesetzt werden, frei von hypotensiven Effekten sein. Metoclopramid gehört zu den am häufigsten eingesetzten Antiemetika (4). Es wurde in verschiedenen Studien sowohl zur Prophylaxe von

Klinische Anästhesie

Übelkeit und Erbrechen im Rahmen von Allgemein- anästhesien (8, 19) als auch bei Regionalanästhesien eingesetzt (5, 6, 10). Die Substanz gilt im allgemeinen als kreislaufneutral (17), doch gibt es durchaus auch einige Berichte, in denen blutdrucksenkende Effekte der Substanz beobachtet wurden (14, 16).

In dieser Untersuchung wurden unter kontrollierten Bedingungen die hämodynamischen Auswirkungen einer klinisch üblichen intravenösen Dosis von Metoclopramid (0,2 mg/kg) sowie die Bedeutung der Injektionsgeschwindigkeit untersucht.

Methodik

70 ASA I - II Patienten mit großen abdominalen Eingriffen in balanzierter Allgemein- anästhesie (Desfluran bzw. Isofluran und Fentanyl), die an einer Studie zum Auftreten von Übelkeit und Erbrechen teilnahmen, erhielten während einer Phase mit konstanten Kreislaufverhältnissen (typischerweise während der Naht einer Darmanastomose) eine intravenöse Injektion von 0,2 mg/kg Metoclopramid. Die Injektionsgeschwindigkeit war wie folgt standardisiert:

- Gruppe 1 (n = 24): schnelle intravenöse Bolusinjektion (< 1 Sekunde)
- Gruppe 2 (n = 24): intravenöse Injektion über einen Zeitraum von 1 Minute
- Gruppe 3 (n = 22): intravenöse Injektion über einen Zeitraum von 3 Minuten.

Mit Beginn der Injektion wurden über eine arterielle Kanüle alle 15 Sekunden der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) sowie die Herzfrequenz registriert. Eine klinisch relevante Hypotension war definiert als ein Abfall des MAP um mehr als 30% im Vergleich zu den Ausgangswerten oder ein MAP kleiner als 70 mmHg. Die Inzidenz solcher Hypotensionen innerhalb der drei Gruppen wurde mit dem χ^2 -Test verglichen.

Ergebnisse

In Tabelle 1 sind die biometrischen Daten der untersuchten Patienten sowie die hämodynamischen Ausgangswerte vor der Metoclopramidinjektion aufgeführt.

Bei allen Patienten kam es nach Beginn der Metoclopramidinjektion zu einem kurzdauernden Blutdruckabfall und zeitlich parallel zu einem Anstieg der Herzfrequenz. Bereits zwei Minuten nach Beginn der Injektion hatte sich die hämodynamische Situation in allen drei Gruppen stabilisiert und entsprach danach weitgehend dem Niveau vor der Metoclopramidinjektion. In Abbildung 1 ist der Verlauf des MAP und der Herzfrequenz exemplarisch nach der Bolusinjektion von 0,2 mg/kg Metoclopramid aufgezeichnet. Eine klinisch relevante Hypotension trat signifikant häufiger (p = 0,008) in der Bolus-Gruppe (12 von 24 Patienten = 50%) und nach einer Injektionsgeschwindigkeit über eine Minute (15 von 24 Patienten =

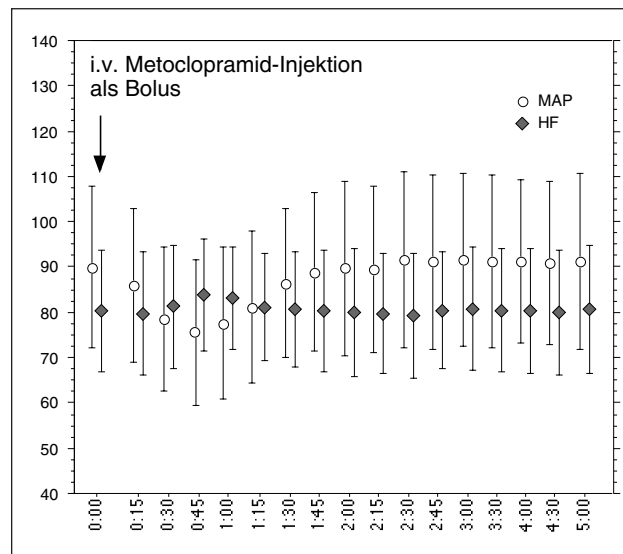


Abbildung 1: Verlauf von mittlerem arteriellen Blutdruck (MAP) und Herzfrequenz nach der Bolusapplikation von 0,2 mg/kg Metoclopramid i.v.

63%) auf als nach langsamer Injektion über 3 Minuten (4 von 22 Patienten = 18%).

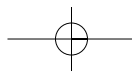
Diskussion

Im allgemeinen gilt Metoclopramid als eine Substanz, die keine kardialen und hämodynamischen Reaktionen hervorruft. (17). Bei anästhesierten Hunden und Katzen hatte langsam appliziertes Metoclopramid (1 mg/kg/min und weniger) keine Effekte auf den Blutdruck und die Pulsfrequenz. Höhere Dosierungen bis 10 mg/kg verursachten allerdings eine vorübergehende Hypotension (9, 18). Am isolierten Froschherzen wurde eine negativ inotrope Wirkung beschrieben, die ähnlich stark wie nach Procain war, einer dem Metoclopramid chemisch eng verwandten Substanz (12).

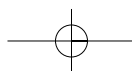
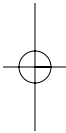
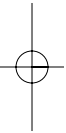
Beim Menschen finden sich in der Literatur vereinzelt kasuistische Berichte über Hypotensionen und Rhythmusstörungen nach Metoclopramidapplikation (3, 7, 11, 13). In zwei Studien wurde bei herzgesunden Patienten der Blutdruckverlauf nach der Applikation von 10 mg Metoclopramid im Rahmen von neurochirurgischen Eingriffen registriert. Bei allen untersuchten 24 Patienten wurde ein Abfall des arteriellen Blutdrucks um 20 - 22% des Ausgangswertes beobachtet (16). Dabei war die Reaktion unabhängig von der Lagerung der Patienten (sitzend oder liegend). In einer weiteren Studie fiel der MAP ebenfalls um 10 - 30 mmHg (14). Gleichzeitig nahm bei allen Patienten die Herzfrequenz zu.

Beide Autoren vermuteten eine metoclopramidinduzierte Vasodilatation zusammen mit einem negativ inotropen Effekt der Substanz als Ursache für die beobachteten Kreislaufreaktionen.

Hypotensive Effekte von Metoclopramid treten auch bei wachen Patienten auf. So kam es nach schneller



Anzeige Metalyse (4fbg)
von
Boehringer Ingelheim
(extra Datei)



Klinische Anästhesie

Tabelle 1: Biometrische Daten der untersuchten Patienten. Alle stetigen Merkmale sind als Median mit 25. und 75. Perzentile aufgeführt. Nominale Merkmale als absolute und relative Häufigkeiten mit ihrem 95%-Konfidenzintervall.				
		Injektion als Bolus n = 24	Injektion über 1 Minute n = 24	Injektion über 3 Minuten n = 22
Frauen	[n=]	11	9	8
Männer	[n=]	13	15	14
Alter	[Jahre]	61 (53 / 67)	58 (50 / 66)	58 (48 / 70)
BMI	[kg/m ²]	23,0 (20,2 / 24,4)	23,6 (21,8 / 26,1)	24,3 (19,0 / 28,1)
Hämodynamische Ausgangswerte:				
RR systolisch	[mmHg]	124 (105 / 136)	113 (103 / 136)	121 (108 / 143)
RR diastolisch	[mmHg]	67 (61 / 74)	61 (56 / 69)	63 (59 / 68)
MAP	[mmHg]	87 (76 / 96)	79 (75 / 90)	86 (82 / 98)
HF	[min ⁻¹]	75 (72 / 92)	68 (62 / 83)	65 (54 / 80)
Relativer Abfall des MAP nach Injektion	[%]	20 (17 / 23)	18 (12 / 23)	16 (10 / 17)
Klinisch relevanter Blutdruckabfall (relativer Abfall > 30% oder MAP < 70 mmHg)	[n= / %]	12 (50; 29-71)	15 (63; 41-81)	4 (18; 5-40)
Klinisch problematischer Blutdruckabfall (relativer Abfall > 40% oder MAP < 60 mmHg)	[n= / %]	4 (17; 5-37)	8 (33; 16-55)	0

i.v.-Injektion von 10 mg Metoclopramid bei sechs Probanden zu einem Blutdruckabfall von 5 - 15 mmHg und einem gleichzeitigen Anstieg der Herzfrequenz, während eine Placebo-Injektion keine Veränderungen hervorrief (15). Auch hier waren die Kreislaufeffekte wie bei unseren Patienten auf die ersten zwei Minuten nach der Injektion beschränkt.

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu Messungen bei Patienten, die sich einer Herzkatheteruntersuchung unterziehen mußten und bei denen keine Veränderung der Hämodynamik zu beobachten war (20). So blieben das Herzzeitvolumen, der linksventrikuläre enddiastolische Druck, die pulmonalarteriellen Drücke sowie die Verkürzungsfraction nach der Gabe von 20 mg Metoclopramid über 20 Sekunden unverändert. Die Autoren folgerten daraus, daß Metoclopramid keinerlei negativ inotrope

Wirkung besitze, da diese gerade bei den untersuchten Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion besonders zu Tage getreten wäre. Allerdings wurde in dieser Untersuchung nicht der systemische Blutdruck gemessen und die ersten Aufzeichnungen erst eine Minute nach Ende der Injektion begonnen.

Die Ursachen der beobachteten hämodynamischen Veränderungen (kurzfristige Hypotension und Herzfrequenzerhöhung), die bereits an kleineren Patientenkollektiven beschrieben wurden, lassen sich anhand der vorliegenden Daten letztendlich nicht mit Sicherheit erklären. Dazu müßten weitere invasive Messungen, z.B. mittels eines Pulmonalarterienkatheters und/oder einer transösophagealen Echokardiographie, durchgeführt werden. Am wahrscheinlichsten erscheint uns allerdings eine negativ inotrope

Wirkung des Metoclopramids. Läge der beobachteten Hypotension eine wesentliche arterielle oder venöse Vasodilatation zu Grunde, wäre aller Wahrscheinlichkeit nach eine länger andauernde Wirkung zu beobachten gewesen.

Eine Hypovolämie als Ursache für die arterielle Hypotension erscheint unwahrscheinlich, da andere Parameter (Herzfrequenz, Flüssigkeitsbilanz, Urinproduktion und zentraler Venendruck) keinen Hinweis darauf lieferten.

Auch ein systematischer Fehler, z.B. ein Blutdruckabfall durch nachlassenden chirurgischen Stimulus oder eine erhöhte Zufuhr von Anästhetika, kann mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden, da die Messung während Operationsphasen durchgeführt wurde, in denen ein konstanter chirurgischer Reiz bestand und daher auch keine kurzfristigen Änderungen der Narkosemittelzufuhr notwendig waren. Darüber hinaus pendelten sich Herzfrequenz und Blutdruck bereits nach kurzer Zeit wieder auf die jeweiligen Ausgangswerte ein.

Schlußfolgerungen

Die Injektion von 0,2 mg/kg Metoclopramid über einen Zeitraum von einer Minute oder schneller führt bei mehr als der Hälfte aller untersuchten Patienten zu einem klinisch relevanten Abfall des mittleren arteriellen Drucks. Bei einer langsamen Injektion (z.B. über 3 Minuten) treten solche Hypotensionen seltener auf. Obwohl die beobachteten Kreislauffeffekte nur von kurzer Dauer sind, müssen sie beim Einsatz der Substanz berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere dann, wenn behandlungsbedürftige Übelkeit und Erbrechen durch eine arterielle Hypotension mitbedingt sind, wie z.B. im Rahmen von rückenmarksnahen Leitungsanästhesien.

Literatur

1. *Carpenter, R L, Caplan, R A, Brown, D L, Stephenson, C, Wu, R*: Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology* 76 (1992) 906
2. *Datta, S, Alper, M H, Ostheimer, G W, Weiss, J B*: Method of ephedrine administration and nausea and hypotension during spinal anaesthesia for cesarean section. *Anesthesiology* 56 (1982) 68
3. *Desilva, P H, Darvish, A H, McDonald, S M, Cronin, M K, Clark, K*: The efficacy of prophylactic ondansetron, droperidol, perphenazine, metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting after major gynecologic surgery. *Anesth Analg* 81 (1995) 139
4. *Eberhart, L H J, Morin, A M, Felbinger, T W, Falkner, Y, Georgieff, M, Seeling, W*: Ergebnisse einer Umfrage unter Anästhesisten zum Thema Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33 (1998) 545
5. *Fujii, Y, Tanaka, H, Toyooka*: Prevention of nausea and vomiting with granisetron, droperidol and metoclopramide during and after spinal anaesthesia for caesarean section: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 42 (1998) 921
6. *Harti, A, Bouaggad, A, Benaguida, M*: Prévention des vomissements postopératoires après anesthésies péridurale (dropéridol versus métoclopramide). *Urgences Medicales* 13 (1994) 223
7. *Hughes, R L*: Hypotension and dysrhythmia following intravenous metoclopramide. *Anaesthesia* 39 (1984) 720
8. *Klockgether-Radke A, Feldmann, M, Braum, U, Muhlendyck H*: Droperidol versus Metoclopramid. Prophylaxe von Erbrechen nach Strabismus-Operationen bei Kindern. *Anaesthesist* 41 (1992) 254
9. *La Barre, J*: A propos du mode d'action du métoclopramide en thérapeutique gastro-intestinale. *Pathologie et Biologie* 12 (1964) 577.
10. *Lussos, S A, Bader, A M, Thornhill, M L, Datta, S*: The antiemetic efficacy and safety of prophylactic metoclopramide for elective cesarean delivery during spinal anesthesia. *Reg Anesth* 17 (1992) 126
11. *Malkoff, M D, Ponzillo, J J, Myles, G L, Gomez, C R, Cruz, Flores S*: Sinus arrest after administration of intravenous metoclopramide. *Ann Pharmacother* 29 (1995) 381
12. *Marmo, E, Imperatore, A, di Giacomo, S*: Effects of metoclopramide on the cardiovascular apparatus and on the relative autonomic nervous system. *La Clinica Terapeutica* 51 (1969) 509
13. *Midttun, M and Oeberg, B*: Total heart block after intravenous metoclopramide. *Lancet* 343 (1994) 182
14. *Park, G R*: Hypotension following metoclopramide administration during hypotensive anaesthesia for intracranial aneurysm. *Br J Anaesth* 50 (1978) 1268
15. *Park, G R*: Hypotension following the intravenous injection of metoclopramide. *Anaesthesia* 36 (1981) 75
16. *Pegg, M S*: Hypotension following metoclopramide injection. *Anaesthesia* 35 (1980) 615
17. *Pinder, R M, Brogden, R N, Sawyer, P R, Speight, T M, Aver, G S*: Metoclopramide: A review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs* 12 (1976) 81
18. *Ramos, A O, Bastos, W P, Sakate, M*: Influence of metoclopramide in experimental arrhythmias induced by barium or by chloroform and adrenaline. *Med Pharm Exp* 17 (1968) 385
19. *Rust, M*: Intravenöse Gabe von Ondansetron vs Metoclopramid zur Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen. *Anesthesist* 44 (1995) 288
20. *Thorburn, C W and Sowton, E*: The haemodynamic effects of metoclopramide. *Postgrad Med J* 49 (Suppl) (1973) 22
21. *Weber, E W, Slappendel, R, Gielen, M J, Dirksen, R*: Intrathecal addition of morphine to bupivacaine is not the cause of postoperative nausea and vomiting. *Reg Anesth Pain Med* 23 (1998) 81.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. *Leopold Eberhart*
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Philipps-Universität Marburg
Baldingerstraße 1
D-35033 Marburg.