

# Некоторые аспекты использования прокинетических свойств эритромицина

Е.В. Алексеева, \*Т.С. Попова, \*Н.С. Тропская

ФГУ «ЦКБ с поликлиникой», \*ГУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

Настоящий обзор посвящен одному из наиболее известных прокинетиков, широко применяемому зарубежными клиницистами - агонисту мотилиновых рецепторов – эритромицину.

Представлены сведения о механизмах действия эритромицина на моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта, результатах ранее проведенных клинических исследований, изучавших эффективность его применения с оценкой влияния на различные отделы пищеварительного канала у пациентов терапевтического профиля, больных после абдоминальных хирургических вмешательств, в критических состояниях.

Целью обзора являлось акцентирование внимания клиницистов на потенциальной возможности использования у наиболее тяжелой категории больных в качестве прокинетиков группы препаратов – агонистов мотилиновых рецепторов, многие из которых лишены антибактериального эффекта и в настоящее время находятся на стадии исследования.

**Ключевые слова:** эритромицин, мотилин, прокинетик, моторный миоэлектрический комплекс, гастропарез, больные в критических состояниях.

This review discusses one of the most popular prokinetics which is widely used abroad- an agonist of motilin receptors – erythromycin.

In this review one can find an information on mechanisms of erythromycin effects at gastrointestinal motor-evacuative functions. It also presents results of earlier clinical trials in which erythromycin effects at different parts of the digestive tract in therapeutic patients, in patients after abdominal surgery and in patients with critical state had been studied.

The aim of the present review is to attract clinicians' attention to a possibility to use, as prokinetics, a group of preparations -agonists of motilin receptors- in mostly serious patients. Many of these preparations have no antibacterial effect and currently are being studied by some research teams.

**Key words:** erythromycin, motilin, prokinetics, motor myoelectric complex, gastroparesis, patients in critical state.

Эритромицин – первый антибиотик из группы макролидов, введен в клиническую практику в 1952 году. Несколько позднее был определен прокинетический эффект этого препарата. В 1986 году Т.Томомаса и соавторы установили: антибиотик эритромицин имитирует эффекты мотилина (энтерохромаффинного гормона, инициирующего голодную моторику). По степени изученности эритромицин относится к прокинетикам с доказанным эффектом [11]. Его свойства как прокинетика были исследованы у пациентов различного профиля с нарушением желудочно-кишечной моторики и у больных в критических состояниях. Согласно данным мета-анализа, оценивающего эффект 4-х различных прокинетиков (метоклопрамида, эритромицина, домперидона и цисаприда) в 36 клинических исследованиях, эритромицин является самым мощным стимулятором эвакуации содержимого желудка, широко используемым в зарубежной практике, в том числе и у больных в критических состояниях [97]. В последние годы появились сообщения и рекомендации по его применению отечественными авторами [1; 5; 8]. Потенциально перспективные агонисты мотилиновых рецепторов без антибактериального эффекта в абсолютном большинстве еще находятся на стадии исследования.

## Мотилиновые рецепторы, мотилин и его влияние на моторику ЖКТ

Мотилин – один из нейропептидных гормонов, участвующих в регуляции двигательной функции ЖКТ [Фролькис А.В, 2000]. Он состоит из 22 аминокислотных остатков и секретируется энтерохромаффинными клетками двенадцатиперстной и проксимального участка тощей кишки [10; 27; 74]. Мотилин был открыт J.C. Brown и соавторами в 1971 году и назван так вследствие его стимулирующего влияния на моторно-эвакуаторную

функцию верхних отделов желудочно-кишечного тракта [24]. Концентрация мотилина в крови здоровых людей изменяется на протяжении суток и коррелирует с фазами мигрирующего миоэлектрического комплекса (ММК). Однако существуют различные мнения относительно того, с каким из отделов ЖКТ связано появление фазы III ММК в сочетании с повышением концентрации мотилина. М. Voivin и соавторы (1990) продемонстрировали, что уровень мотилина в плазме повышается значительно только тогда, когда фаза III начинается в желудке. R. Klapdor и соавторы (1983) у добровольцев исследовали моторику двенадцатиперстной кишки методом манометрии в течение 3–4-х часов и синхронно измеряли каждые 15 минут концентрацию мотилина в плазме. Они показали, что пик концентрации мотилина наблюдался синхронно с возникновением фазы III ММК в двенадцатиперстной кишке. При этом авторы не исследовали моторику желудка. Проводя синхронные манометрические записи моторной активности желудка, двенадцатиперстной и начального участка тощей кишки у добровольцев и измеряя уровень мотилина, О. Pieramico и соавторы (1992) показали, что концентрация мотилина в плазме повышается при появлении фазы III ММК как в желудке, так и в ДПК. В исследованиях с синхронным измерением мотилина в плазме и регистрацией моторики, практически невозможно разделить связь пика мотилина и фазу III желудка или двенадцатиперстной кишки в связи с тем, что после инициации фазы III ММК в желудке ее появление в двенадцатиперстной кишке происходит практически синхронно или с небольшой задержкой. Кроме того, происхождение фазы III у человека не постоянно. У здоровых людей фаза III может начинаться как в желудке, так и в двенадцатиперстной кишке. При сравнении добровольцев, у которых регистрировали различное происхождение фазы III ММК, О. Pieramico и

соавторы (1992) выявили, что более высокая концентрация мотилина в плазме наблюдается в том случае, когда фаза III начиналась в желудке, а не в ДПК. Анализируя связь уровня мотилина в плазме и ММК, J.Tack (1995) пришел к выводу, что именно повышение в плазме мотилина вызывает ММК, а не наоборот. Таким образом, мотилин является «инициатором» голодной периодической моторики.

В связи с тем, что мотилин секретируется преимущественно в верхних отделах ЖКТ, длительное время считалось, что мотилиновые рецепторы имеются только в гастродуоденальной зоне. Так, в ранних работах (T.L. Peeters., V Bormans., G.Vantrappen (1988)) сообщалось о высокой плотности мотилиновых рецепторов в теле и антральном отделе желудка, а также в двенадцатиперстной кишке. В тощей и подвздошной кишке этими авторами рецепторы не были обнаружены. Последние данные, полученные с помощью иммуногистохимических методов и ПЦР-анализа (E. Takeshita E. и соавторы, 2006), показали, что мотилиновые рецепторы (GPR38A) идентифицированы как в мышечном слое, так и миэнтеральном сплетении желудка, различных участках тонкой и толстой кишки человека. По данным этих авторов, плотность мотилиновых рецепторов одинакова на всем протяжении ЖКТ. Однако в исследовании W. Pascale ter Beek и соавторов (2008) показано, что у человека плотность мотилиновых рецепторов в гладкомышечной ткани гастродуоденальной области существенно выше, чем в подвздошной и толстой кишке. Несмотря на различные данные относительно плотности мотилиновых рецепторов, можно ожидать, что мотилин и мотилиды (такие как эритромицин) будут влиять на моторику как верхних, так и нижних отделов ЖКТ.

#### **Прокинетический эффект эритромицина у здоровых добровольцев**

В низких дозах (1–3 мг/кг) по сравнению с дозами, используемыми для антибактериальной терапии, эритромицин действует на моторику ЖКТ подобно мотилину (Peeters, T., Matthijs, G., и др., 1989, Janssens, J., Peeters, T.L., и др., 1989). Так, J.Tack, J., Janssens, G. Vantrappen (1992) показали, что доза 40 мг эритромицина вызвала преждевременную фазу III ММК, которая начиналась в желудке и мигрировала по тонкой кишке. При этом параметры вызванной фазы III ММК не отличались от спонтанной фазы III у здоровых добровольцев. Дозы эритромицина 200 и 350 мг вызывали серии мощных ритмических сокращений антрального отдела желудка, которые не распространялись по тонкой кишке. При этом отсутствовала фаза I (покоя), вместо которой наблюдались длительные сокращения повышенной амплитуды.

О. Kawamura соавторы (1993) исследовали влияние внутривенного введения различных доз эритромицина (0.1–1.5 мг/кг) на моторику ЖКТ у здоровых добровольцев. Было установлено, что оптимальная доза эритромицина для инициации ММК составляет 0.375 мг/кг. По сравнению со спонтанным ММК, эритромицин – вызванный ММК, имел значительно большую продолжительность в желудке и более низкую амплитуду в двенадцатиперстной кишке. Плазменная концентрация мотилина увеличилась значительно во время эритромицин – вызванных ММК, что свидетельствует о зависимости

между этим гормоном и инициацией ММК. Увеличение уровней мотилина также приводило к увеличению желудочных сокращений, которые не мигрировали или мигрировали не полностью к двенадцатиперстной кишке. Поэтому кажется обоснованным предположить, что мотилин вовлечен в III фазу активности желудка, а не двенадцатиперстной кишки.

#### **Прокинетический эффект эритромицина у терапевтических больных и в абдоминальной хирургии**

У различных групп пациентов взрослого и детского возраста проведены исследования активности вводимого эритромицина с оценкой его влияния на различные отделы ЖКТ. В ряде работ авторами делался акцент на данные литературы об изменении уровня мотилина при той или иной патологии, как одной из возможных причинно-следственных связей прокинетической эффективности эритромицина. Некоторые из них приведены.

Одной из наиболее часто описываемых патологий, как в зарубежной, так и отечественной литературе, при которой в качестве прокинетики используется применение эритромицина, является тяжелый диабетический гастропарез.

В исследовании Vazeou A. и соавторов, 2004, концентрация мотилина в плазме крови была значительно уменьшена у пациентов с сахарным диабетом (СД) I типа, по сравнению с нормой ( $P < 0.0005$ ), а среди больных с СД I типа – ниже у пациентов с более высокими уровнями гликемии ( $P = 0.03$ ). По данным литературы, уменьшение базального уровня мотилина приводило к снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, ухудшению моторно-эвакуаторной функции желудка, желчного пузыря, гастроэзофагальному и дуоденогастральному рефлюксу [98].

Начиная с исследования J. Janssens и соавторов (1990 г.), продемонстрировавшего отчетливое воздействие эритромицина на улучшение моторно-эвакуаторной функции желудка у пациентов с тяжелым диабетическим гастропарезом, рефрактерного к ранее проводимой терапии, в зарубежной практике внутривенное применение этого прокинетики (3 мг/кг каждые 8 часов) является терапией выбора при тяжелом гастропарезе у больных с сахарным диабетом, когда пероральный прием препаратов невозможен [6]. По данным Ю.Г.Лейтес и соавторов (2007), для купирования острого патологического состояния суточную дозу эритромицина назначают до 500 мг, при длительном приеме препарата она может быть уменьшена до 125 мг.

Эритромицин увеличивал скорость эвакуации содержимого желудка у больных с функциональной диспепсией, нервной анорексией, прогрессирующей склеродермией, описано как внутривенное, так и пероральное введение препарата, большинство исследований выполнено с дозами 2–3 мг/кг [67]. Есть сообщения о профилактическом применении эритромицина в качестве прокинетики при синдроме циклической рвоты (СЦР) [47].

Согласно данным метаанализа, изучавшего эффективность пероральной формы эритромицина у больных терапевтического профиля с симптомами гастропареза в 35 клинических исследованиях (с 1966 по 2001 гг.), при очевидной прокинетической активности препарата (его введение значительно ускоряло эвакуацию из же-

лудка твердой пищи и жидкости), клиническая оценка уменьшения симптомов гастропареза была затруднительна. Есть предположение о наиболее вероятном отсутствии прямой зависимости между ослабленной моторно-эвакуаторной функцией желудка и клиническими симптомами гастропареза, включая раннее насыщение и тошноту [16].

Влияние перорального введения 500 мг эритромицина на моторику тонкой кишки, по результатам объективных методов исследования, изучено в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у больных с сахарным диабетом (Minocha A et al., 1994). Авторами продемонстрировано ускорение транзита по тонкой кишке, после приема препарата [53].

По клиническим данным показан положительный прокинетический эффект высоких доз эритромицина у пациентов с хронической кишечной псевдообструкцией [28; 36]. По данным манометрии у больных с идиопатическим запором пероральный прием высоких доз эритромицина (500–1000 мг в сутки) сокращал общее время транзита по толстой кишке, однако сегментарный транзит ускорялся лишь в ректосигмоидном отделе и восходящей ободочной кишке [85].

Описаны примеры быстрого прокинетического эффекта при пероральном применении эритромицина (ликвидация симптоматики в течение 36 часов) у пациентов с острой динамической толстокишечной непроходимостью и дилатацией кишки (синдром Огилви) [30; 38].

Таким образом, литературные данные об эффективности использования внутривенно и перорально вводимого эритромицина с прокинетической целью у терапевтических больных свидетельствуют о положительном эффекте достаточно низких (1,5–3 мг/кг) доз препарата в верхних отделах ЖКТ (преимущественно гастродуоденальной области) и наличии воздействия лишь от высоких (антибактериальных) доз препарата в дистальных отделах пищеварительного тракта. Результаты клинических исследований полностью согласуются с данными авторов о наличии проксимодистального градиента концентрации мотилиновых рецепторов в ЖКТ. Применение эритромицина в качестве прокинетики у пациентов терапевтического профиля, и особенно в высоких (антибактериальных) дозах, как правило, используется у больных с тяжелой, резистентной к другим препаратам, патологии или в urgentных ситуациях, что наиболее точно отражено также, при его применении в неонатологии.

Отсутствие толерантности к энтеральному питанию у недоношенных новорожденных, особенно с крайне низким весом, из-за функциональных нарушений ЖКТ — одна из основных проблем в неонатологии [58; 70]. За прошедшее десятилетие прокинетический эффект эритромицина у недоношенных новорожденных изучался в 10 рандомизированных клинических исследований. По данным ряда авторов, применение высоких (40–50 мг/кг/сут) доз эритромицина способствовало более раннему переходу на энтеральное питание и снижению почти на 50% септических осложнений и холестаза, обусловленного длительным парентеральным питанием [56; 57]. Этот эффект, возможно, обусловлен тем, что мотилину отводится значительная роль в развитии желудочно-кишечного тракта плода [49; 88], что также подтверждается наличием обратной зависимости между выраженностью

III фазы ММК у новорожденных и их гестационным возрастом [41].

К настоящему времени накоплено достаточно большое количество данных об эффективности использования эритромицина при абдоминальной хирургической патологии [55].

Согласно данным исследования [79], уровень мотилина уменьшался в конце абдоминальных (преимущественно больших по объему) оперативных вмешательств и непосредственно в раннем послеоперационном периоде, а возвращение его плазменной концентрации к нормальному уровню коррелировало с разрешением послеоперационного пареза кишечника (Fruhwalder S., Holzer P. et al. 2008.) Секретция мотилина (базальная и пиковая плазменная концентрация) достоверно снижены у больных с гастрэктомией [84], что, по мнению ряда авторов, может быть вызвано утратой стимулирующего эффекта (расширения желудка) на секрецию мотилина.

М. Burt и соавторы (1996) выполнили клиническое исследование на 24 пациентах, перенесших резекцию пищевода с пластикой желудка. С помощью чувствительных и объективных рентгенографических исследований было продемонстрировано усиление эвакуаторной активности желудка после применения эритромицина.

Аналогичные положительные результаты были получены у пациентов с гастропарезом после ваготомии и антрэктомии [76], а также у больных после субтотальной гастрэктомии [15].

Отечественными авторами (М.В. Воробьевым и Е.И. Кропачевой, 2002) доказана прокинетическая и клиническая эффективность применения низких доз эритромицина у больных с гастропарезом после радикальной дуоденопластики в сочетании с селективной проксимальной ваготомией или медиальной резекций желудка, а также после изолированной радикальной дуоденопластики. В плацебо-контролируемое исследование было включено 60 больных без явлений перитонита. В течение первых 5 дней эритромицин в дозе 100 мг х 2 раза применялся внутривенно, в последующие 5 суток — перорально. Моторно-эвакуаторная функция желудка оценена по данным УЗИ, косвенные данные желудочной эвакуации — по результатам рН-мониторинга, рентгенологических и эндоскопических исследований [1].

G. Naritomi и соавторы выявили более низкие плазменные концентрации мотилина у пациентов, после панкреатодуоденальной резекции с полным удалением двенадцатиперстной кишки, по сравнению с больными, у которых в ходе подобного оперативного вмешательства выполнялась лишь частичная резекция двенадцатиперстной кишки [55].

C.J. Yeo и соавторы (1993) исследовали влияние внутривенного введения 200 мг эритромицина (каждые 6 часов в течение 3–10 суток после операции) на эвакуаторную активность желудка после панкреатодуоденэктомии с помощью радионуклеидных методов. Эритромицин был эффективен в отношении ускорения эвакуации как жидкости, так и твердой пищи [100]. Н. Matsunaga и соавторы (2000) исследовали влияние внутривенного введения эритромицина (5 мг/кг каждые 4 часа 4 раза в день) на эвакуаторную активность желудка у 10 пациентов после пилоросохраняющей панкреатодуоденэктомии методом интралюминальной манометрии. Результаты исследования показали, что эритромицин вызывал сокращения же-

лудка, подобные фазе III, значительно увеличивал моторный индекс в желудке и уменьшал ежедневное количество отделяемого через гастростому [50].

В проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании у 21 пациента, перенесших операцию шунтирования желудка по поводу тяжелой формы ожирения, с помощью радиографической методики было показано, что внутривенное 4-х разовое введение 250 мг эритромицина в течение первых суток после операции приводило к усилению транзита по кишечнику (Wilkinson N. W. et al., 2002).

A.J. Smith и соавторы (2000) предприняли большое исследование, в которое были включены 150 пациентов, перенесших оперативное вмешательство на толстой и прямой кишке. Внутривенное введение эритромицина 200 мг х 4 раза не оказывало клинического эффекта на восстановление функций кишечника [86]. Авторами сделано предположение, что, вероятно, более высокие концентрации препарата необходимы для стимуляции мотилиновых рецепторов в толстой кишке.

Таким образом, исследования с применением объемных методов изучения моторики ЖКТ продемонстрировали статистически значимый прокинетический эффект низких доз эритромицина в послеоперационном периоде у больных с оперативным вмешательством на верхних отделах ЖКТ. Отсутствие клинического эффекта относительно низких (прокинетических) доз эритромицина на восстановление моторной функции толстой кишки после колоректальной резекции, вероятно, может быть объяснено как наиболее низким содержанием мотилиновых рецепторов в дистальных отделах ЖКТ, так и данными авторов о взаимосвязи снижения уровня мотилина с объемом оперативного вмешательства.

В исследовании 2009 г. продемонстрирована отчетливая прокинетическая эффективность эритромицина с положительным влиянием на клинические итоги лечения у наиболее тяжелого контингента хирургических больных — новорожденных, оперированных по поводу атрезии тонкой кишки [77].

#### **Прокинетический эффект эритромицина у больных в критических состояниях**

Одной из наиболее актуальных областей применения прокинетиков является медицина критических состояний. По данным литературы, основные, среди многочисленных терапевтических методов, при низкой толерантности к интрагастральному энтеральному питанию, включают парентеральное, постпилорическое энтеральное питание и применение прокинетиков, последнее является выбором первой линии [63]. Теоретическими предпосылками использования эритромицина с целью восстановления антродуоденальной моторики у больных в критических состояниях послужили известные фундаментальные исследования авторов, показавшие, что этих у пациентов нарушены оба вида моторики, как «голодная», так и «пищеварительная» [31]. A.Dive и соавторы (1992) установили, что у больных в критических состояниях с длительностью ИВЛ более 2 суток голодную моторику характеризует отсутствие III фазы ММК в желудке, увеличение продолжительности I фазы и сокращение II фазы, а также нередко нарушение распространения (ретроградное или отсутствие миграции) III фазы ММК в двенадцатиперстной кишке [34]. Во вре-

мя пищеварительного периода количество нарушений увеличивается. Основным является факт подавления у этих пациентов антральной сократительной активности и увеличения тонуса пилорического сфинктера при введении в двенадцатиперстную кишку питательной смеси, равной примерно 50% от энергетического объема, поступающего при нормальной желудочной эвакуации [20; 22]. Характерными для всех пациентов ОРИТ, независимо от этиопатогенеза критического состояния, являются: практически отсутствие тонуса нижнего пищеводного сфинктера, гастропарез, дисфункция пилорического отдела, склонность к гастроэзофагальному и дуоденогастральному рефлюксу [3; 46; 75].

Мотилин, помимо инициирования голодной моторики [14], также стимулирует желудочную секрецию и возникающие после приема пищи сокращения желудка [2; 43]. Он высвобождается при подкислении двенадцатиперстной кишки и, вероятно, участвует в механизме, действующем по типу обратной связи, в контроле желудочной и панкреатической секреции [2; 54].

Основной целью большинства опубликованных работ по изучению эффективности применения эритромицина у данной категории больных являлось улучшение моторно-эвакуаторной функции желудка с целью повышения толерантности к энтеральному питанию, а также уменьшение остаточного объема желудка, как фактора, повышающего частоту аспирации.

Практически все исследования были выполнены у больных ОРИТ общего профиля, находящихся на ИВЛ [23; 33; 46; 48; 59; 78; 80; 87]. Эритромицин оказывал положительный эффект в большинстве случаев применения, в том числе при отсутствии действия от других прокинетиков [25; 39; 81]. У пациентов на ИВЛ внутривенное введение 200–250 мг препарата, в том числе и однократное, увеличивало моторику антрального отдела, эвакуаторную функцию желудка и возможность раннего энтерального питания (по оценке дыхательного теста с октановой кислотой, данным манометрии, динамике остаточного желудочного объема и энтерального баланса) [23; 33; 78].

У больных ОРИТ с тяжелой травмой внутривенное применение аналогичной дозы препарата оказывало стимулирующее действие на моторику желудка и увеличивало возможность раннего энтерального питания (прокинетический эффект преимущественно выражен в течение первых 48 часов,  $p=0,001$ ) [17]. Есть также опыт и рекомендации отечественных авторов относительно его использования в качестве прокинетика у больных отделений интенсивной терапии [8].

Согласно данным литературы, прокинетический эффект эритромицина не возрастает при повышении его разовой дозы выше 250 мг (3 мг/кг), большинство исследований выполнено при введении эритромицина 2–3 мг/кг (достоверно значимое ускорение желудочной эвакуации зарегистрировано при дозе 3,0 мг/кг веса) [35]. Однако, по данным M.A. Ritz и соавторов (2005), применение препарата в дозе 70 мг (1 мг/кг) с целью улучшения моторики желудка у больных в критических состояниях было так же эффективно, как и использование 200 мг.

В повышении толерантности к энтеральному питанию эритромицин был более эффективен, чем метоклопрамид. Но действие обоих прокинетиков (эритромицина в меньшей степени) уменьшалось со временем. Так, после

7 дней терапии, только 45% пациентов остались толерантными к назогастральному питанию в группе эритромицина, и лишь у 25% больных к данному времени сохранялся прокинетический эффект метоклопрамида [31; 60].

В достаточно большом исследовании (Nguyen N.Q. et al., 2008) ни в одном случае не было зарегистрировано возникновение псевдомембранозного колита, при средней длительности приема эритромицина 9 суток. В связи с чем было сделано заключение: у больных в критических состояниях диарея после применения эритромицина в прокинетических дозах не ассоциирована с *Clostridium difficile*, но может быть связана со стимулирующими эффектами прокинетиков и наиболее часто возникает при сочетанном использовании метоклопрамида и эритромицина [61].

Отсутствие существенных (более чем на 10% отличающихся от исходных) изменений АД или ЧСС при введении эритромицина в исследовании у больных ОРИТ с относительно стабильной гемодинамикой — доказывает его достаточно безопасное использование у данного контингента [62].

Согласно литературным данным, существует два противоположных мнения авторов относительно необходимости использования этого прокинетика у больных в ОРИТ. Согласно позиции одних, его использование должно быть ограничено лишь случаями отсутствия эффекта от применения всех других методов лечения сниженной моторики желудка, включая препарат выбора метоклопрамид [40]. Свою точку зрения они аргументируют следующим положением. Поскольку нет достаточных данных для признания эритромицина препаратом выбора у больных в критических состояниях (количество и размеры проведенных исследований совсем небольшие, идеальные дозы препарата еще не установлены, и пока нет работ, изучавших влияние использования эритромицина на клинические результаты лечения у этой категории пациентов), нельзя вызывать риск распространения макролидной устойчивости [29].

Противоположная точка зрения группы авторов: прокинетически мотилиновые агонисты, которые стимулируют частоту и амплитуду антральных сокращений, подавляя пилорическую активность, являются идеальными прокинетиками у больных в критических состояниях, что и было подтверждено в исследовании, продемонстрировавшем большую эффективность эритромицина по сравнению с метоклопрамидом у больных в критических состояниях [59]. В отсутствие альтернативной методики, позволяющей более успешно и безопасно обеспечить проведение энтерального питания у больных в критических состояниях, преимущества проведения короткого курса эритромицина абсолютны [32]. Потенциально перспективные прокинетика, мотилин-имитирующие препараты без антибактериального эффекта, в настоящее время еще находятся на стадии исследования [51; 52; 68; 81; 91].

#### **Длительная прокинетическая терапия**

Отмечено значительное снижение эффективности прокинетического действия эритромицина у больных с атонией желудка при длительном его применении (более 3–4 недель) [9]. Однако, возможно возникновение тахифилаксии и через несколько дней введения препарата. При её развитии применение эритромицина

может быть временно прекращено на 2 недели с последующим возобновлением по необходимости. Вместе с тем, в литературе описаны примеры сохранения прокинетической активности эритромицина на протяжении длительного времени его применения (у больных с гастропарезом при муковисцерозе — в течение 3 +/–2.1 лет) [94].

Однако хроническое назначение эритромицина в настоящее время ограничено пациентами, резистентными к другим медикаментам [97].

#### **Побочные эффекты препарата**

Макролиды рассматриваются как одна из самых безопасных групп антибиотиков, очень редко вызывающих серьезные нежелательные реакции. Наиболее типичными побочными эффектами эритромицина являются симптомы со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта в виде боли, тошноты и рвоты, которые чаще возникают при оральном приеме высоких доз препаратов. Развитие диспепсических расстройств связано с его стимулирующим действием на моторику желудочно-кишечного тракта [4; 11; 12; 61].

При использовании низких доз эритромицина кардиотоксичность минимальна [31]. Увеличение QTc интервала и возникновение жизнеугрожающих аритмий сердца — нет сообщений о возникновении данного осложнения, когда эритромицин применялся в прокинетической дозе, а также ни в одном рандомизированном контролируемом исследовании не отмечены данные осложнения при применении высоких доз препарата у недоношенных [27; 57]. В экспериментальном исследовании эритромицин не увеличивал продолжительность потенциала действия в волокнах Пуркинье при концентрации 10 мг/л, тогда как умеренные изменения были описаны при его содержании 50 мг/л и значительные эффекты при 100 мг/л. У человека пиковые концентрации эритромицина в плазме крови после 1000 мг внутривенной дозы препарата близки к 30 мг/л, в то время как аналогичная доза при пероральном приеме приводила к плазменной концентрации препарата, равной всего лишь 2–4 мг/л. Поэтому высокие дозировка (4000 мг в сутки), применяемые внутривенно, связаны с увеличенным риском развития фатальных аритмий сердца. Другими факторами, приводящие к увеличению плазменной концентрации эритромицина и риску возникновения фатальных аритмий, являются короткий период внутривенного введения и наличие тяжелой печеночной недостаточности [66].

Риск возникновения анафилактической реакции при применении эритромицина составляет один случай на миллион пациентов [27]. Как и применение любого антибиотика, использование эритромицина теоретически способствует возникновению дисбактериоза кишечника [11].

Макролиды метаболизируются в печени при участии цитохрома P-450 (изоформа CYP3A4) с образованием как неактивных метаболитов, так и соединений, обладающих антибактериальными свойствами (например, 14-гидроксикларитромицин). Метаболиты выделяются преимущественно с желчью и далее с фекалиями. Почечная экскреция составляет 5–10%. При нарушении функции почек период полувыведения большинства макролидов (за исключением кларитромицина и рокситромицина)

не изменяется, поэтому коррекции режимов дозирования не требуется. При циррозе печени может значительно увеличиваться период полувыведения эритромицина. Относительная безопасность и немногочисленность побочных эффектов эритромицина документирована возможностью его длительного введения, в частности в профилактических целях. Он применяется для профилактики коклюша у лиц, имевших контакт с больным, и для санации носителей *V. pertussis*. Эритромицин является альтернативным препаратом для круглогодичной профилактики ревматизма у пациентов с аллергией на пенициллин. В сочетании с неомицином он используется для деконтаминации кишечника перед операциями на толстой и прямой кишке, рассматривается как один из альтернативных препаратов для профилактики бактериального эндокардита перед хирургическими вмешательствами у больных с отягощенной кардиальной патологией [12].

### Литература

1. Воробьев В.М. Оценка эффективности эритромицина при коррекции моторно-эвакуаторной функции желудка после органосохраняющих операций у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: дис. ...канд. мед. наук. — Хабаровск, 2002. — 155 с.
2. Геллер Л. И. Основы клинической эндокринологии системы пищеварения. Владивосток: Издательство Дальневосточного университета, 1988. — 152 с.
3. Гельфанд Б.Р., Мартынов А.Н., Гурьянов В.А. и др. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях. Методические рекомендации. Москва 2004. С. 18.
4. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — N 5, с. 4–10.
5. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2т. / под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. — М.; ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т. 1—960 с.
6. Колесникова Е.В. // Здоровье Украины. — 2007. — № 7/1. — С. 62–63.
7. Лейтес Ю.Г., Галстян Г.Р., Марченко Е.В. // *Consilium medicum*. Гастроэнтерология. — 2007. — № 2. — С. 25–32.
8. Луфт В.М., Лапицкая А.В., Захарова Е.В. Протоколы нутриционной поддержки больных (пострадавших) в интенсивной медицине. — Санкт-Петербург, 2007. — 70 с.
9. Маев И.В., Самсонов А.А., Одинцова А.Н. и др. // Фарма-тека. — 2009. — № 2. — С. 1–5.
10. Парфенов А.И. Энтерология. Руководство для врачей. — М.: ООО «медицинское информационное агентство», 2009. — 880 с.
11. Передерий В.Г., Ткач С.М., Кожевников А.Н. // *Сучасна гастроентерологія*. — 2002. — № 2/8. — С. 4–7.
12. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленская государственная медицинская академия. HTML. — 2007. — 200 с.
13. Фролькис А.В. Современная фармакология в гастроэнтерологии. — СПб.: СпецЛит, 2000. — 190 с.
14. Фундаментальная и клиническая физиология. / Под ред. А.Г. Камкина и А.А. Каменского. — М.: Издательский центр «Академия», 2004. — 1072 с.; 25.
15. Altomare D.F., Rubini D., Pilot M.A. et al. // *Br. J. Surg*. 1997. — Vol. 84(7). — P. 1017–21.
16. Arts J., Caenepeel P., Verbeke K. et al. // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 455–460.
17. Berne J.D., Norwood S.H., McAuley C.E. et al. // *J Trauma*. — 2002. — Vol. 53. — P. 422–425.
18. Boivin M., Pinelo L. R., St-Pierre S. et al. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. — 1997. — Vol. 272. — P. 71–76.
19. Burt M., Scott A., Williard W.C. et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 649–54.
20. Chapman M., Fraser R., Vozzo R. et al. // *Gut*. — 2005. — 54(10): 1384–1390.
21. Chapman M.J., Fraser R.J., Finnis M.E. et al. // *Intensive Care Med*. — 2005. — Vol. 31. — P. 949–954.
22. Chapman M.J., Fraser R.J., Bryant L.K. et al. // *Neurogastroenterol Motil*. — 2008. — Vol. 20(1). — P. 27–35.
23. Chapman M.J., Fraser R.J., Kluger M.T. et al. // *Crit Care Med*. — 2000. — Vol. 28. — 2334–2337.
24. Christofides N.D., Bloom S.R., Besterman H.S. et al. // *Gut* — 1979 — Vol. 20. — P. 102–106.
25. Corke C. // *Crit Care Resusc*. — 1999. — Vol. 1. — P. 39–44;
26. Coulie B., Tack J., Peeters T. et al. // *Gut*. — 1998. — Vol. 43. — P. 395–400.
27. Curry J.I., Lander T.D., Stringer M. D. // *Aliment Pharmacol Ther* — 2001. — Vol. 15. — P. 595–603.
28. Dalgic B., Sari S., Dogan I. et al. // *Turk J. Gastroenterol*. 2005 Jun; 16(2): 93–7.
29. Dall'Antonia M., Wilks M., Coen P.G. et al. // *Crit Care*. 2006. — Vol. 10. — P. 112.
30. Da-Peng Jiang, Zhao-Zhu Li, Sheng-Yang Guan et al. // *World J Gastroenterol*. — 2007. — Vol. 13(13). — P. 2002–2003.
31. Deane A., Chapman M.J., Fraser R.J. et al. *World J Gastroenterol*. — 2007. — Vol. 29 — P. 3909–3917.
32. Deane A., Young R. // *J. Antimicrob. Chemother*. — 2008. — Vol. 61. — P. 227.
33. Dive A., Miesse C., Galanti L. et al. // *Crit Care Med*. — 1995. — Vol. 23. — P. 1356–1362.
34. Dive A., Moulart M., Jonard P. et al. // *Crit Care Med*. — 1994. — Vol. 22(3). — P. 441–7.
35. Doherty W.L., Winter B. // *Crit Care*. — 2003. — Vol. 7(3). — P. 206–208.
36. Emmanuel A.V., Shand A.G., Kamm M.A. // *Aliment Pharmacol Ther*. — 2004. — Vol. 19(6). — P. 687–94.
37. Fruhwald S., Holzer P., Metzler H. // *Wien Klin Wochenschr*. — 2008. — Vol. 120/1–2. — P. 6–1.
38. Goral V., Uyar A., Muftuoglu E. et al. // *Turk J. Gastroenterol*. — 2002. — Vol. 13(2). — P. 115–118.
39. Gumaste V., Baum J. // *Digestion*. 2008. — Vol. 78. — P. 173–179.
40. Hawkyard C.V., Koerner R.J. // *J. Antimicrob Chemother*. 2007. — Vol. 59. — P. 347–358.
41. Jadcherla S.R., Berseth C.L. // *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*. — 2002. — Vol. 34(1). — P. 16–22.
42. Janssens J., Peeters T. L., Vantrappen G. et al. // *N. Engl. J. Med*. — 1990. — Vol. 32. — P. 1028–1031.
43. Katagiri F., Itoh H., Takeyama M. // *Biol. Pharm. Bull*. — 2005. — Vol. 28(7). — P. 1307–1310.
44. Kawamura O., Sekiguchi T., Kusano M. et al. // *Digestive Diseases and Sciences*. — 1993. — Vol. 38 (5). — P. 870–876.
45. Klapdor R., Hammer E. // *Klin Wochenschr*. — 1983. — Vol. 61. — P. 251–253.
46. Landzinski J., Kiser T.H., Fish D.N. et al. // *J. Parenter Enteral Nutr*. — 2008. — Vol. 32. — P. 45–50.
47. Li BUK, Balint J.P. // *Adv Pediatr*. — 2000. — Vol. 47. — P. 117.

48. Lightfoot A.J., Eno M., Kreder K.J. et al. // *Urology*. 2007. – Vol. 69. – P. 611–615.
49. Liu J., Qiao X., Qian W. et al. // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2004. – Vol. 19. – P. 1187–1191.
50. Matsunaga H., Tanaka M., Takahata S et al. Manometric evidence of improved early gastric stasis by erythromycin after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy // *World J. Surg.* – 2000. – Vol. 24(10) – P. 1236–1241.
51. McCallum R.W., Cynshi O. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2007. – Vol. 26. – P. 121–130.
52. McCallum R.W., Cynshi O. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2007. – Vol. 26. – P. 107–116.
53. Minocha A., Katragadda R., Rahal P.S., Ries A. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 1995. – Vol. 9(5). – P. 529–33.
54. Mitznegg P., Bloom S.R., Christofides N. et al. Release of motilin in man // *Scand J. Gastroenterol Suppl.* – 1976. – Vol. 39. – P. 53–56.
55. Mochiki E., Asao T., Kuwano H. // *Surg. Today*. – 2007. – Vol. 37. – P. 1023–1032.
56. Ng E., Shah V.S. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – Vol. 16. – CD001815.
57. Ng P.C. // *Neonatology*. – 2009. – Vol. 95(2). – P. 97–104.
58. Ng P.C., So K.W., Fung K.S. et al. // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2001. – Vol. 84(3). – P. 177–182.
59. Nguyen N.Q., Chapman M.J., Fraser R.J. et al. // *Crit Care Med.* – 2007. – Vol. 35. – P. 483–489.
60. Nguyen N.Q., Chapman M., Fraser R.J. et al // *Crit Care Med.* – 2007. – Vol. 35(11). – P. 2561–7.
61. Nguyen N.Q., Ching K., Fraser R.J. et al. // *Intensive Care Med.* – 2008. – Vol. 34. – P. 169–173.
62. Nguyen N.Q., Mangoni A.A., Fraser R.J. et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 63. – P. 498–500.
63. Niv E., Fireman Z., Vaisman N. // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 1281–1288.
64. Ohtsuka T., MD, Takahata S., MD, Ohuchida J., MD, et al. // *Ann Surg.* – 2002. – Vol. 235(3). – P. 417–423.
65. Ohtsuka T., MD, Takahata S., MD, Ohuchida J., MD et al. Gastric Phase 3 Motility After Pylorus-Preserving Pancreatoduodenectomy // *Ann Surg.* – 2002. – Vol. 235(3). – P. 417–423.
66. Owens R.C. // *Publi Pharmacotherapy*. – 2001. – Vol. 21(3). – P. 301–319.
67. Panganamamula K.V., Parkman H.P. // *Curr Treat Options Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 8. – P. 3–11.
68. Park M.I., Ferber I., Camilleri M. et al. // *Neurogastroenterol Motil.* – 2006. – Vol. 18. – P. 28–36.
69. Pascale ter Beek W., Eveline S.M. Muller, Marlies van den Berg et al. // *Inflamm Bowel Dis* – 2008. – Vol. 14. – P. 612– 619.
70. Patole S., Rao S., Doherty D. // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005. – Vol. 90(4). – P. 301–306.
71. Peeters T., Matthijs G., Depoortere I. et al. // *Physiol.* – 1989. – Vol. 257. G470.
72. Peeters T.L., Bormans V., Vantrappen G. // *Regul. Pept.* – 1988. – Vol. 23. – P. 171.
73. Pieramico O., Malfetheriner P., Nelson D. K. et al. // *Scand J Gastroenterol.* – 1992. – Vol. 27. – P. 538–544.
74. Poitras P., Peeters T.L. // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* – 2008. – Vol. 15(1). – P. 54–57.
75. Quigley E M M. // *Gut*. – 2005. – 54(10): 1351–1352.
76. Ramirez B., Eaker E.Y., Drane W.E. et al. // *Dig Dis Sci.* – 1994. – Vol. 39. – P. 2295–2300.
77. Razzaq A., Safdar C.A., Ali S. // *Pediatr Surg Int.* – 2009. – Vol. 25(4). P. 361–4.
78. Reignier J., Bensaid S., Perrin-Gachadoat D. et al. // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30. – P. 1237–1241.
79. Rennie J.A., Christofides N.D., Mitchener P. et al. // *Br. J. Surg* – 1980 – Vol. 67. – P. 694–698.
80. Ritz M.A., Chapman M.J., Fraser R.J., Finnis M.E. et al. // *Intensive Care Med.* – 2005. – Vol. 31. – P. 949–954.
81. Rohm K.D., Boldt J., Piper S.N. // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2009. – Vol. 12. – P. 161–167.
82. Saito S., Ogawa T., Saito H. et al. // *Endocrinol Jpn.* – 1980. – Vol. 27 Suppl 1. – P. 157–162.
83. Savino F., Grassino E.C., Fissore M.F. et al. // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2006. – Vol. 65(2). – P. 158–62.
84. Schwarz A., Buchler, M. Usinger, K. et al. // *World J. Surg.* – 1996. – Vol. 20. – P. 60–67.
85. Sharma S.S., Bhargava N., Mathur S.C. // *Dig Dis Sci.* – 1995. – Vol. 40(11). – P. 2446–9.
86. Smith A.J., Nissan A., Lanouette N.M. Prokinetic effect of erythromycin after colorectal surgery // *Dis. Colon Rectum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 333–337.
87. Stern M.A., Wolf D.C. // *Am J Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 89. – P. 2011–2013.
88. Szirer G. // *14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* – Prague / Czech Republic, May 1–4, – 2004. – Abstract number: 903\_r2335.
89. Tack J. // *Acta Gastroenterol Belg.* – 1995. – Vol. 58(1). – P. 21–30.
90. Tack J., Janssens J., Vantrappen G. et al. // *Gastroenterology*. – 1992. – 103:72.
91. Takanashi H., Cynshi O. // *Regul Pept.* – 2009. – Apr 2.
92. Takeshita E., Matsuura B., Dong M. // *J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 41. – P. 223–230.
93. Tomomasa T., Kurume T., Arai H. et al. // *Dig. Dis. Sci.* – 1986. – Vol. 31. – P. 157–161.
94. Tonelli A.R., Drane W.E., Collins D.P. et al. // *J Cyst Fibros.* – 2009. – Mar 6.
95. Vazeou A., Papadopoulou A., Papadimitriou A. et al. // *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2004. – Vol. 38(1). – P. 61–65.
96. Wang X., Gong Z., Wu K. et al. // *J. Gastroenterol Hepatol.* – 2003. – Vol. 18(1). – P. 57–62.
97. Waseem S., Moshiree B., Draganov P.V. // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 25–37.
98. Weiss H., Labeck B., Klocker J. et al. // *Obesity Surgery.* – 2001. – Vol. 11, P. 735–739.
99. Wilkinson N.W., Gustafson R.J., Frizzi J.D. // *Obesity Surgery,* – 2002. – Vol. 12, – P. 765–772.
100. Yeo C.J., Barry M.K., Sauter P.K. et al. // *Ann Surg.* – 1993. – Vol. 218(3). – P. 229–237.