

mgr farm. Piotr Łój^{1,2}, dr n. med. Dawid Szkudłapski¹, prof. dr hab. med. Jerzy Robert Ładny^{3,4}

¹ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 im. Św. Barbary w Sosnowcu – Centrum Urazowe

² Instytut Fizjoterapii i Nauk o Zdrowiu, Akademia Wychowania Fizycznego im. Jerzego Kukuczki w Katowicach

³ Klinika Medycyny Ratunkowej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁴ Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny ratunkowej

Erytromycyna

– renesans leku i jego aktualne zastosowanie

Praca recenzowana

Wstęp

Erytromycyna to mieszanina makrolidów właściwych (głównie erytromycyny A, B i C). Aktualnie jest wykorzystywana jako prokinetyk przed zabiegiem endoskopowym wykonywanym z powodu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego lub gastroparezy. Erytromycyna to antybiotyk o najdłuższym doświadczeniu klinicznym z grupy makrolidów. Jej dodatkową zaletą jest możliwość stosowania u pacjentów uczulonych na penicylinę (1, 2).

Z powodu pobudzania przez erytromycynę receptorów motylinowych u 25% pacjentów przyjmujących lek występowały: nudno-

ści i wymioty, biegunki, wydłużenie odstępu QT w EKG i duży potencjał do interakcji (wymienione efekty zależne są od dawki leku). W dawce 1000 mg na dobę erytromycyna jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Wprowadzenie na rynek innych antybiotyków z grupy makrolidów, takich jak azytromycyna czy klarytromycyna, skutkowało stopniową specjalizacją erytromycyny dla poszczególnych grup pacjentów, w tym związanych również z jej działaniem innym niż jako antybiotyk (1).

Erytromycyna a krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (GOPP)

Krwawienie z GOPP jest uważane za najczęstszy stan nagły w gastroenterologii oraz stanowi najczęstszą przyczynę hospitalizacji nieplanowej, z zapadalnością szacowaną na 40-150 przypadków na 100 tys. osób rocznie. Pomimo rozwoju nauk i metod medycznych GOPP jest uważany za stan zagrożenia życia, ze śmiertelnością na poziomie 8-15%, która jest wyższa w populacjach o niższym statusie socjoekonomicznym i rośnie wraz z wiekiem oraz liczbą chorób współistniejących. Około 1/4 pacjentów z krwawieniem z GOPP jest w wieku > 80. roku życia. Śmiertelność wydaje się być niższa w ośrodkach specjalistycznych, jednak nie jest to efekt dostępności zaawansowanych technologii, ale przygotowania i przestrzegania wewnętrznych wytycznych. Ma to również

► Title

Erythromycin – the renaissance of the drug and its current use

► Streszczenie

Erytromycyna to mieszanina makrolidów właściwych (głównie erytromycyny A, B i C). Aktualnie jest wykorzystywana jako prokinetyk przed zabiegiem endoskopowym wykonywanym z powodu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego lub gastroparezy. Erytromycyna to antybiotyk z grupy makrolidów o najdłuższym doświadczeniu klinicznym.

► Słowa kluczowe

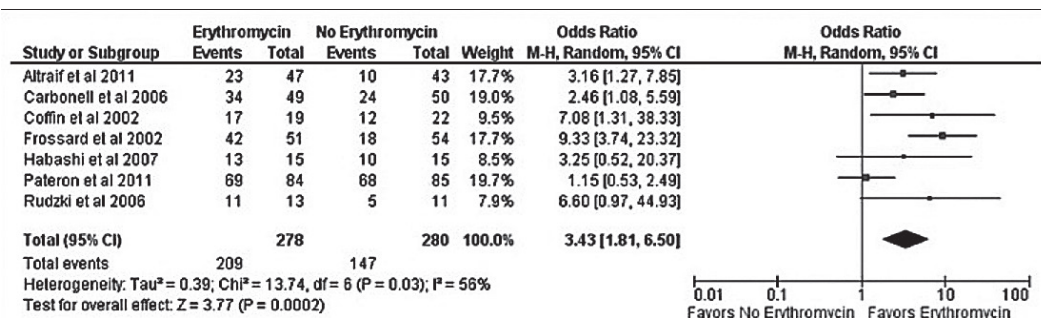
erytromycyna, GOPP, prokinetyki, makrolidy

► Summary

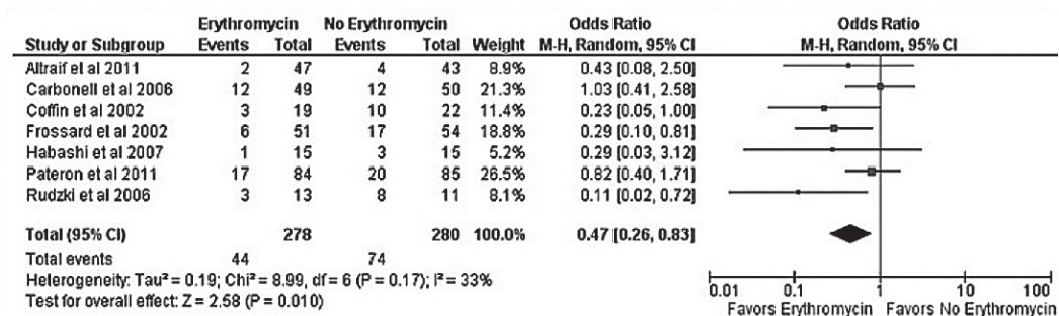
Erythromycin is a mixture of macrolides (mainly erythromycins A, B and C). Currently, it is used as a prokinetic agent before endoscopic surgery performed due to bleeding from the upper gastrointestinal tract or gastroparesis. Erythromycin is an antibiotic from the macrolide group with the longest clinical history.

► Keywords

erythromycin, upper gastrointestinal tract, prokinetic agents, macrolides



Ryc. 1. Wykres przedstawiający porównanie wizualizacji żołądka pomiędzy erytromycyną a brakiem erytromycyny przed endoskopią u pacjentów z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Źródło: (7)



Ryc. 2. Wykres przedstawiający porównanie konieczności wykonania endoskopii drugiego rzutu pomiędzy erytromycyną a brakiem erytromycyny przed endoskopią u pacjentów z krwawieniem z GOPP. Źródło: (7)

pozytywne skutki farmakoekonomiczne, widoczne zwłaszcza w krajach z niedostatecznie dofinansowanym systemem opieki zdrowotnej (3, 4).

Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego wymaga zwykle panendoskopii w celach diagnostycznych i potencjalnie terapeutycznych. Krew w świetle żołądka może jednak utrudniać wykonanie zabiegu, dlatego też istotną rolę odgrywają tu substancje prokinetyczne przyspieszające opróżnianie żołądka. Jedną z substancji o działaniu prokinetycznym jest erytromycyna, która w związku z tym zaznaczyła swoje miejsce w gastroenterologii. Erytromycyna jest antybiotykiem makrolidowym, który działa jako środek prokinetyczny, wpływając na receptory motyliny. Wpływa na aktywność fazy III migrującego kompleksu mioelektrycznego (ang. *migratory motor complex*, MMC), powodując przemieszczenie treści z żołądka do jelita cienkiego (5).

W metaanalizie czterech randomizowanych badań klinicznych, obejmującej 335

chorych z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, którą przeprowadzili Bai i wsp., wykazano, że zastosowanie erytromycyny przez panendoskopią w istotny sposób zwiększało częstość występowania pustego żołądka (69% *versus* 37%, $p < 0,00001$) (6). W metaanalizie sześciu randomizowanych badań klinicznych i 558 chorych z krwawieniem z GOPP, którą przeprowadzili Theivanayagam i wsp., wykazano, że podanie erytromycyny przed panendoskopią było związane ze statystycznie istotnym, ponad 3-krotnym zwiększeniem szansy wizualizacji błony śluzowej żołądka ($OR = 3,43$; 95% CI: 1,81-6,50, $p < 0,01$), z istotnym statystycznie zmniejszeniem konieczności powtórnej panendoskopii, czyli tzw. *second look* ($OR = 0,47$; 95% CI: 0,26-0,83, $p = 0,01$), mniejszą liczbą koniecznych przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) (WMD = -0,41; 95% CI: od -0,82 do -0,01, $p = 0,04$) oraz krótszym czasem pobytu w szpitalu (WMD = -1,51; 95% CI: od -2,45 do -0,56, $p < 0,01$) (7). ➤

- Przytoczone korzyści wynikające ze stosowania erytromycyny przed panendoskopią u chorych z krwawieniem z GOPP potwierdzono także w metaanalizie ośmiu randomizowanych badań klinicznych, którą przeprowadzili Rahman i wsp. (ponad 4-krotnie większa szansa lepszej wizualizacji błony śluzowej żołądka, blisko o połowę mniejsza konieczność powtórnej panendoskopii oraz istotnie krótszy pobyt chorego w szpitalu) (8). W analizie 11 randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonej w ramach Cochrane przez Adão i wsp., stwierdzono, że erytromycyna w porównaniu z placebo może poprawić wizualizację błony śluzowej żołądka i spowodować nieznaczne zmniejszenie liczby transfuzji krwi u chorych z krwawieniem z GOPP poddawanych panendoskopii (9). W metaanalizie sieciowej, obejmującej osiem randomizowanych badań klinicznych i łącznie 721 chorych z krwawieniem z GOPP, wykazano, że konieczność wykonania powtórnej panendoskopii (*second look*) była istotnie o 58% mniejsza w przypadku erytromycyny niż w przypadku placebo (RR = 0,42; 95% CI: 0,22-0,83, p = 0,01) (10).

Podsumowanie

Powyższe wyniki badań klinicznych z randomizacją i ich metaanalizy spowodowały, że erytromycyna znalazła się w aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Endoskopii Przewodu Pokarmowego (ang. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE). W tym dokumencie w kontekście erytromycyny i panendoskopii u chorych z krwawieniem z GOPP czytamy, że „ESGE rekomenduje, w przypadku braku przeciwwskazań, podanie 3 mg/kg erytromycyny (w Polsce dostępna jest dawka 300 mg) IV na 30-60 minut (w wytycznych europejskich 1-3 mg/kg na 30-120 minut przed endoskopią) w 30-minutowym wlewie, przed endoskopią w trybie pilnym przed wykonaniem endoskopii GOPP u pacjentów z ostrym krwawieniem – silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody naukowe” (11).

Podsumowując, erytromycyna jako lek o silnych właściwościach gastrokinetycznych

poprzez stymulację opróżnienia żołądka z krwi i skrzepów przyczynia się do istotnej poprawy jakości badania endoskopowego, co skutkuje większą szansą na skuteczne leczenie endoskopowe krwawienia oraz ogranicza konieczność powtarzania endoskopii z powodu ograniczonej widoczności wskutek krwawienia do górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Tym, co ograniczało stosowanie leku, była jego niedostępność w Polsce. Od października 2023 r. lek jest dostępny na rynku polskim w dawce 300 mg. □

Piśmiennictwo

1. The American Society of Health-System Pharmacists: *Erythromycin*. 2015.
2. Camilleri M., Parkman H.P., Shafi M.A., Abell T.L., Gerson L.: *Clinical guideline: management of gastroparesis*. „The American Journal of Gastroenterology”, 2013, 108 (1), 18-37.
3. Strzałka M., Winiarski M., Dembiński M., Pędziwiatr M., Matyja A., Kukla M.: *Predictive Role of Admission Venous Lactate Level in Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding: A Prospective Observational Study*. „J Clin Med”, 2022, 11, 335.
4. Dulai G.S., Gralnek I.M., Oei T.T. et al.: *Utilization of health care resources for low-risk patients with acute, nonvariceal upper GI hemorrhage: an historical cohort study*. „Gastrointest Endosc”, 2002, 55, 321-7.
5. Hawkyard C.V., Koerner R.J.: *The use of erythromycin as a gastrointestinal prokinetic agent in adult critical care: benefits versus risks*. „J Antimicrob Chemother”, 2007, 59 (3), 347-358.
6. Bai Y., Guo J.F., Li Z.S.: *Meta-analysis: erythromycin before endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding*. „Aliment Pharmacol Ther”, 2011, 34 (2), 166-171.
7. Theivanayagam S., Lim R.G., Cobell W.J. et al.: *Administration of erythromycin before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials*. „Saudi J Gastroenterol”, 2013, 19 (5), 205-210.
8. Rahman R., Nguyen D.L., Sohail U. et al.: *Pre-endoscopic erythromycin administration in upper gastrointestinal bleeding: an updated meta-analysis and systematic review*. „Ann Gastroenterol”, 2016, 29 (3), 312-317.

Pełne piśmiennictwo dostępne w serwisie ratownicy24.pl

prof. dr hab. med. Jerzy Robert Ładny^{1,2}

¹Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny ratunkowej

²Klinika Medycyny Ratunkowej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Wytyczne postępowania Krajowego Konsultanta Medycyny Ratunkowej w krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego

Krwawienie z GOPP jest uważane za najczęstszy stan nagły w gastroenterologii oraz najczęstszą przyczynę hospitalizacji nieplanowej, z zapadalnością szacowaną na 40-150 przypadków na 100 tys. osób rocznie. Pomimo rozwoju nauk i metod medycznych GOPP uważany jest za stan zagrożenia życia, ze śmiertelnością na poziomie 8-15%, która jest wyższa w populacjach o niższym statusie socjoekonomicznym i rośnie wraz z wiekiem i liczbą chorób współistniejących. Około 1/4 pacjentów z krwawieniem z GOPP jest w wieku > 80. roku życia. Śmiertelność wydaje się być niższa w ośrodkach specjalistycznych, jednak nie jest to efekt dostępności zaawansowanych technologii, ale przygotowania i przestrzegania wewnętrznych wytycznych. Ma to również pozytywne skutki farmakoeconomiczne (1-3).

Przy stwierdzeniu krwawienia z GOPP zaleca się podanie 3 mg/kg erytromycyny (w Polsce dostępna jest dawka 300 mg) IV na 30-60 minut (w wytycznych europejskich 1-3 mg/kg na 30-120 minut przed endoskopią) w 30-minutowym wlewie, przed endoskopią w trybie pilnym. Takie postępowanie skutkuje opróżnieniem żołądka z krwi i skrzepów, a zatem zwiększa widoczność podczas zabiegu i skraca czas jego trwania. Dzięki temu zmniejsza się też konieczność ponownych zabiegów i skraca czas hospitalizacji.

Gastryczne działania erytromycyny wynikają z pobudzenia receptorów motylinowych – co zaobserwowano w latach 90. XX wieku.

W przypadku krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (GOPP) pobudzenie tych receptorów stymuluje opróżnienie żołądka, co może przynieść wymierne korzyści przed zabiegiem endoskopowym. Inne działania, jak wydłużenie odstępu QT, są zależne od dawki i nie stwierdza się ich w „prokinetycznych” dawkach leku. Można zatem uznać, że lek jest bezpieczny w tym zastosowaniu (4). □

Piśmiennictwo

1. Dąbrowski A. (red.): *Wielka Interna. Wydanie II. Gastroenterologia*. Warszawa 2019.
2. Gralnek I.M., Camus Duboc M., Garcia-Pagan J.C., Fuccio L., Karstensen J.G., Hucl T., Jovanovic I., Awadie H., Hernandez-Gea V., Tantau M., Ebigbo A., Ibrahim M., Vlachogiannakos J., Burgmans M.C., Rosasco R., Triantafyllou K.: *Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline*. „Endoscopy”, 2022 Nov, 54 (11), 1094-1120.
3. Gralnek I.M., Stanley A.J., Morris A.J., Camus M., Lau J., Lanas A., Laursen S.B., Radaelli F., Papanikolaou I.S., Gonçalves T.C. et al.: *Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2021*. „Endoscopy”, 2021, 53, 300-332.
4. Shaikh N., Nainthramveetil M.M., Nawaz S., Hassan J., Shible A.A., Karic E., Singh R., Al Maslamani M.: *Optimal dose and duration of enteral erythromycin as a prokinetic: A surgical intensive care experience*. „Qatar Med J”, 2021 Jan, 12, 2020 (3), 36.