

## ЕРИТРОМИЦИН У ЛЕЧЕЊУ СИНДРОМА ЦИКЛИЧНОГ ПОВРАЋАЊА

Момчило ПАВЛОВИЋ<sup>1</sup>, Недељко РАДЛОВИЋ<sup>2</sup>, Зоран ЛЕКОВИЋ<sup>2</sup>, Каролина БЕРЕЊИ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Дечје одељење, Општа болница, Суботица; <sup>2</sup>Универзитетска дечја клиника, Београд;

<sup>3</sup>Завод за јавно здравље, Суботица

### КРАТАК САДРЖАЈ

Синдром цикличног повраћања (СЦП) представља недовољно јасан поремећај који се манифестује муком и повраћањем без органског узрока. Напади повраћања се јављају у интервалима од неколико недеља до више од годину дана. Обично почињу нагло, најчешће ноћу или у раним јутарњим часовима, трају од неколико сати до неколико дана и често се компликују дехидрацијом, електролитним дисбалансом и кетозом. У лечењу овог поремећаја се, поред надокнаде течности и електролита, примењују антиеметици и седативи, али с променљивим успехом. Од осталих лекова користи се и антибиотик еритромицин, који, примењен у мањим дозама, делује као прокинетик. Улога еритромицина у лечењу СЦП је превентивна, будући да спречава нападе. У нашем раду је приказана девојчица код које је периодична примена еритромицина у интервалима од по две недеље у очекиваним терминима напада довела до престанка цикличних повраћања. Током примене еритромицина нису уочена нежељена дејства лека.

**Кључне речи:** синдром цикличног повраћања; еритромицин

### УВОД

Синдром цикличног повраћања (СЦП) је поремећај који није у потпуности објашњен иако га је први пут описао Џи (*Gee*) давне 1882. године. Дефиниција овог поремећаја дата је 1994. године у Лондону на Међународном научном симпозијуму и каже да је СЦП болест коју одликују рекурентни догађаји изолованих, стереотипних повраћања без утврђеног органског узрока, између којих је дете без тегоба [1].

Постоји неколико хипотеза о етиологији СЦП: неуронска хиперекситабилност, симпатичка аутономна дисфункција, активација хипоталмичко-питуитарно-адреналне осовине услед стреса, мутације митохондријске ДНК итд. [2, 3]. Учесталост је 0,51-2,3%, а однос између дечака и девојчица 11:9 [4, 5]. Поремећај је описан код новорођенчета узраста од шест дана, али и код особа у осмој деценији [2].

Предиспонирајући фактори за настанак тегоба су: инфекције, стрес, конзумирање појединих намирница и недостатак сна. Напади су стереотипни, јављају се у вечерњим или јутарњим часовима (најчешће између два и четири часа), обично почињу мучнином, на коју се надовезује неколико повраћања. СЦП може бити удружен са болом у трбуху, главобољом, фотофобијом, вртоглавицом, летаргијом, појачаним лучењем пљувачке, повишеном температуром, дијарејом и поремећајем понашања. Повраћање је у првих неколико часова учесталије, да би спонтано слабило и престало током прва 24 часа, ређе током 72 [6, 7]. Неки аутори као критеријум одређују најмање четири повраћања током једног часа [8]. Мирни периоди између напада повраћања трају од неколико недеља до више од једне године [7]. Мигренозне главобоље код сродника првог реда јављају се код 47% болесника [6]. Диференцијалнодијагностички треба искључити велики број болести које могу бити узрок тегоба: гастроинтестинална, неуролошка, ренална, метаболичка, ендокрина и психијатријска обољења.

С обзиром на то да је права етиологија болести непозната, лечење се заснива на искуству: искључење

могућих предиспонирајућих фактора и фармакотерапија. Фармакотерапија може имати два облика: у виду превентивне и терапије када напад већ почне. Лекови који се с различитим успехом примењују у лечењу СЦП су разноврсни: антимигренозни препарати, бета-адренергички блокатори, антиконвулзиви, антиеметици и прокинетици [6, 7, 9-11]. Често је потребно применити и интравенску рехидрацију и надокнаду електролита [12].

СЦП код већине болесника престаје најкасније у раној адолесценцији, мада се код неких особа симптоми одржавају и у адултном добу. Према мишљењу неких аутора, код једне трећине болесника се након престанка СЦП јављају мигренозне главобоље, односно абдоменска мигрена [5, 13].

### ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Приказујемо девојчицу узраста од 16 година код које су постојали напади вртоглавице, мучнине и повраћања од треће године. У почетној фази болести тегобе су се јављале једном годишње, потом све чешће, а од седме године у правилним и предвидљивим временским размацама, тј. на свака два и по месеца. Напади су били идентични, а манифестовали су се наглим буђењем између поноћи и три часа ујутро због осећаја мучнине и јаке вртоглавице, после чега је, најчешће за пола сата, следио и напад упорног повраћања. Оно је у почетку било интензивније, четири-пет пута у току сата, да би потом постепено слабило и престајало након 10-12 сати. По престанку напада дете је изгледало изморено и малаксало. Друге тегобе није имала. Података о мигрени, епилепсији и другим обољењима, како у личној, тако и у породичној анамнези, није било. Изузимајући лакшу до осредњу дехидрацију после напада повраћања, други налаз по системима био је нормалан.

Рутински лабораторијски налази (седиментација еритроцита, крвна слика с леукоцитном формулом и тромбоцитима, гликемија, хепатограм, креатинин, јо-

нограм и ацидо-базни статус крви), као и скрининг на метаболичка и ендокрина обољења били су у нормалним границама. Анализе очног дна, оштрине вида, ширине видног поља, налази аудиометрије, тимпанографије, вестибулометрије, електронистагмографије, електроенцефалографије и реоенцефалографије, рендгенски снимак лобање и вратног дела кичменог стуба, налаз нуклеарне магнетне резонанције главе и цервиксне кичме са НМР ангиографијом такође нису показивали знаке поремећаја. Исто тако, нормалан налаз забележен је при ултрасонографији абдомена, као и при езофагогастродуоденоскопији, испитивању на инфекцију са *Helicobacter pylori* и патохистолошком прегледу слузнице танког црева.

У лечењу болеснице неколико година су примењивани различити медикаменти, као што су флунаразин, карбамазепин и соли магнезијума, али без значајнијег успеха. Отуда је 2003. године у лечење уведен еритромицин у дози од 10 mg/kg дневно, подељен у три дозе. Пошто су се напади СЦП по правилу јављали на два и по месеца, превентивна примена еритромицина у трајању од недељу дана започињања је два-три дана раније. Уз еритромицин су примењивани и препарати пробиотика (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium longum*) у облику капсула. Од почетка терапије напади СЦП су били благи и манифестовали су се само краткотрајним прекидом сна детета због осећаја мучнине и вртоглавице, али без пропратног повраћања. После седам-осам месеци успешне примене еритромицина у наведеним интервалима, родитељи су заборавили да дају лек, након чега се напад повраћања јавио у идентичном облику као раније. Еритромицин затим поново уведе у трајању од седам дана у очекиваном термину новог напада. За време примене лека дете није имало тегоба, да би се два дана од престанка узимања лека напад неочекивано јавио. Стога се временски интервал примене лека продужио на 14 дана. На примену лека у наведеном трајању дете није имало нападе повраћања и, осим благе мучнине и вртоглавице, није било других тегоба. Последње две године се спроводи превентивна терапија на свака два и по месеца у трајању од 14 дана с потпуним успехом.

## ДИСКУСИЈА

Еритромицин је антибиотик из групе макролида са широким антибактеријским спектром деловања. Осим познатог антибактеријског дејства, еритромицин у малим дозама делује и као агониста мотилинских рецептора, стимулишући трећу фазу миграторног миоелектричног комплекса дигестивног тракта [14]. Ова активност почиње у антруму желуца, а потом се шири у танко црево. Доза еритромицина као прокинетика, према наводима разних аутора, може бити од 1-3 mg/kg до 5-20 mg/kg дневно подељена у 2-4 давања [15, 16]. У већим дозама еритромицин ствара некоординисане антралне непропулзивне контракције високе амплитуде, чиме се могу објаснити гастричке тегобе код неких болесника код којих је примењен у лечењу бактеријских инфекција [17]. У лечењу гастропарезе еритромицин се показао ефикаснијим

од цисаприда, метоклопрамида и домперидона [18]. Еритромицин је коришћен и код новорођенчади као прокинетик, при чему није уочен некротизирајући ентероколитис [19].

Када је реч о СЦП, еритромицин се у истраживањима појединих аутора показао успешним код 75% испитаника када је примењен у дози од 20 mg/kg подељено у 2-4 дозе и током седам дана, с тим што би се поново уводио у лечење уколико би симптоми рецидивирали [20]. Број студија у којима је коришћен као прокинетик код СЦП је мали – свега три рада доступна на *Medline* и претраживачу *Google* [15, 20, 21].

За еритромицин као прокинетик одлучили смо се из неколико разлога: код наше болеснице се раније покушало с лечењем антимигранозним лековима, антиепилептиком и магнезијумом, али без успеха. Неки лекови који се препоручују у Европи и Америци јер су показали задовољавајући ефекат у лечењу СЦП нису доступни на нашем тржишту (*amitriptylen*, *cyprohepatidin*). Еритромицин је лек који је лако доступан, јефтин и са врло мало нежељених ефеката. За нашу испитаницу нисмо добили анамнестичке податке о алергији на макролиде. Доза примењеног лека је била средња вредност коју препоручују различити аутори који су користили еритромицин као прокинетик, односно 10 mg/kg током 24 часа, подељено у три дозе, што је мања количина лека у односу на ону која се примењује уколико се еритромицин даје као антибиотик (30-50 mg/kg за 24 часа подељено у три-четири дозе) [14, 15]. Примена еритромицина је код наше болеснице спречила нападе повраћања, главног симптома болести, док су мучнина и вртоглавица, иако заступљене, биле изражене у мањој мери.

Терапијско дејство еритромицина потврђује и чињеница да се напад јавио у идентичном облику након престанка примене лека. За време поновног лечења еритромицином напад је изостао, да би се догодио два дана после престанка седмодневне примене лека. Овако неочекивани рецидив је изискивао продужетак лечења, те је лек примењиван током 14 дана. Новом схемом примене лека постигнут је очекивани резултат – повраћања се више нису јављала. Током примене еритромицина нису уочена нежељена дејства лека (алергијске реакције, дијареја, мучнина, болови и повраћање).

## ЗАКЉУЧАК

Еритромицин се, осим као антибиотик, може користити и као прокинетик. Примењен у малим дозама, еритромицин се показао као ефикасан лек у спречавању напада повраћања код болеснице са СЦП, док су друге тегобе (мучнина, вртоглавица) биле ублажене. Уз еритромицин је коришћен и пробиотик, а током лечења нису уочена нежељена дејства лека.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Li BU. Cyclic vomiting: the pattern and syndrome paradigm. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21(1):6-10.
2. Li BU, Balint JP. Cyclic vomiting syndrome: evaluation in our understanding of brain gut disorder. *Adv Pediatr* 2000; 47:117-60.

3. Zicari A, Corrado G, Pacchiarotti C, et al. Cyclic vomiting syndrome: in vitro nitric oxide and interleukin-6 release by oesophageal gastric mucosa. *Dig Dis Sci* 2001; 46:831-5.
4. Cullen KJ, MacDonald WB. The periodic syndrome: its nature and prevalence. *Med J Aust* 1963; 2:167-73.
5. Abu-Arafeh I, Russell G. Prevalence and clinical features of abdominal migraine compared with those of migraine headache. *Arch Dis Child* 1995; 72(5):413-7.
6. Sondheimer J. Cyclic vomiting syndrome. In: Walker A, Goulet O, Kleinman, editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2004. p.204-205.
7. Li BU, Fleisher DR. Cyclic vomiting syndrome: features to be explained by a pathophysiologic model. *Dig Dis Sci* 1999; 44(8):13-8.
8. Pfau BT, Li BU, Murray RD, et al. Differentiating cyclic from chronic vomiting patterns in children: quantitative criteria and diagnostic implications. *Pediatrics* 1996; 97(3):364-8.
9. Forbes D, Withers G. Prophylactic therapy in cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21(1):57-9.
10. Benson J, Zorn S, Book L. Sumatriptan (Imitrex) in the treatment of cyclic vomiting. *Ann Pharmacother* 1995; 29:997-8.
11. Andersen JM, Sugeran KS, Lockhart JR, et al. Effective prophylactic therapy for cyclic vomiting syndrome in children using amitriptyline or cyproheptadine. *Pediatrics* 1997; 100(6):977-81.
12. Li BU. Cyclic vomiting syndrome and abdominal migraine: periodic syndromes with gastrointestinal symptoms. *Int Semin Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 9(3):1-8.
13. Shika S. Cyclic Vomiting Syndrome. *eMedicine* 2002.
14. [www.emedicine.com/ped/topic2910.htm#table](http://www.emedicine.com/ped/topic2910.htm#table)
15. Tomomasa T, Kuroume T, Arai H, et al. Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 1986; 31:157-61.
16. Aanpreung P, Vajaradul C. Clinical use of erythromycin in children with gastrointestinal dysmotility. *J Med Assoc Thai*. 2001; 84(7):1021-6.
17. Vanderhoof JA, Young R, Kaufman SS, et al. Treatment of cyclic vomiting in childhood with erythromycin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17(4):387-91.
18. Tack J, Janssens J, Vantrappen G, et al. Effect of erythromycin on gastric motility in controls and in diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1992; 103:72-9.
19. Sturm A, Holtmann G, Goebell H, et al. Prokinetics in patients with gastroparesis: a systematic analysis. *Digestion* 1999; 60:422-7.
20. Costalos C, Gounaris A, Varhalama E, et al. Erythromycin as a prokinetic agent in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:23-5.
21. Vanderhoof JA, Young R, Kaufman SS, Ernst L. Treatment of cyclic vomiting in childhood with erythromycin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21(1):560-2.
22. Buazizi Abed A, Maherzi A. Efficacy of erythromycin in the treatment of cyclic vomiting syndrome in children. *Arch Pediatr* 2003; 10(1):62-3.

## ERYTHROMYCIN IN THERAPY OF CYCLIC VOMITING SYNDROME

Momčilo PAVLOVIĆ<sup>1</sup>, Nedeljko RADLOVIĆ<sup>2</sup>, Zoran LEKOVIĆ<sup>2</sup>, Karolina BERENJI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Paediatrics, General Hospital, Subotica; <sup>2</sup>University Children's Hospital, Belgrade;

<sup>3</sup>Public Health Institute, Subotica

### ABSTRACT

Cyclic vomiting syndrome is an insufficiently understood disorder which manifests itself in stereotypical episodes of vomiting with no detectable organic cause. Considering its unknown aetiology, drugs borrowed from various medication classes are applied in the therapy of this disorder, with variable success. Among other medicaments, erythromycin is also used in treatment of cyclic vomiting syndrome. This is a case study in which the application of erythromycin led to the prevention of attacks of cyclic vomiting syndrome. Our case report presents how periodical erythromycin therapy in two-week intervals at

expected attack periods in a girl led to disappearance of cyclic vomiting. Adverse effects of erythromycin did not show up.

**Key words:** cyclic vomiting syndrome; erythromycin

Momčilo PAVLOVIĆ  
Dečje odeljenje  
Opšta bolnica  
Izvorska bb, 24000 Subotica  
Tel.: 024 555 222, lokal 363  
E-mail: carolina@tippnet.co.yu