중환자에서 약물에 의한 위장관 기능 저하와 위장관 기능 촉진제의 약물유해반응

김형숙

분당서울대학교병원 약제부

Drug-induced Gastrointestinal Hypomotility and Current Issues on Safety of Prokinetics in Critically Ill Patients

Hyung-Sook Kim

Department of Pharmacy, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Impaired gastrointestinal (GI) motility is extremely common in the intensive care unit (ICU), affecting up to 50% of mechanically ventilated patients and up to 80% of patients with traumatic brain injury. This includes disturbances in esophageal, gastric, small intestinal, and colonic function; alone or in combination. Impaired upper GI motility can lead to reflux, aspiration, vomiting, high gastric residuals, and interruptions in enteral nutrition. In critically ill patients, prolonged constipation may cause delayed weaning from mechanical ventilation, lengthened ICU stay, and inability to take in enteral nutrition; at least one study has suggested an association between delayed defecation and both increased bacterial infections and mortality. Drugs used for analgesia and sedation are commonly associated with impaired gastric and small intestinal motility in critically ill patients. Drugs frequently impair gastric motility via one or more mechanisms, and the precise mechanisms of drug-induced hypomotility are often unknown. Therefore, measures to prevent drug-induced motility disturbances include correction of fluid and electrolyte imbalances, early enteral feeding, and judicious use of drugs known to alter motility. Prokinetic agents are currently the mainstay of therapy for impaired GI motility in the critically ill. Of the available prokinetic agents, current information, while limited, suggests that erythromycin or metoclopramide (alone or in combination) are effective in management of feeding intolerance for the critically ill in terms of evidence-based practice. Based on the current evidence evaluating the adverse effects of prokinetic agents in critical illnesses and the lack of prokinetic agents with a safer adverse effect profile, the ongoing need for prokinetic drugs in these patients should be reviewed daily in order to minimize avoidable adverse effects.

Key Words: Impaired gastrointestinal motility, Prokinetics, Adverse effects

서 론

Received Dec 5, 2014; Revised Dec 12, 2014; Accepted Dec 12, 2014

Correspondence to Hyung-Sook Kim

Department of Pharmacy, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-3886, Fax: +82-31-787-4034, E-mail: kehese2956@snuhb.org

Conflict of interest: None.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

위장관 운동 저하는 중환자실 재원환자 중 인공호흡기 적용 환자의 50%, 외상성 뇌 손상 환자의 80%에서 발생하는 것으로 보고되었다.¹ 위장관 운동 저하는 식도, 위, 소장, 대장 등의 부위에서 단독, 또는 복합적으로 발생한다.^{2,3} 특히, 대장 운동의 저하로 인한 변비는 중환자에서 흔하게 발생하며, 약물에 의해 서도 유발 가능하다. 중환자에서 발생하는 변비의 정의를 3~4 일간 배변하지 못하는 경우로 정의할 경우, 그 발생률은 50%에

서 80%로 상승된다.^{4,5} 위장관 운동은 장 신경계와 여러 호르몬, 신경내분비 펩타이드, 신경 세포의 영향을 상호 작용에 의해 조절된다.^{2,3,6-8} 일반적으로 중환자에서 위장관 운동을 저하시키는 병태생리학적 요인은 Table 1^{7,8}에 명시되어 있으며, 약물들이 이런 작용들을 복합적으로 유발하여 위장관 운동을 저하시키는 것으로 알려져 있으나, 정확한 기전은 밝혀지지 않았다.^{7,9,10} 마약성 진통제는 신경전달물질 분비를 저해하고, 신경흥분상태를 변화시키고, 수분, 전해질의 흡수를 저해하여 위장관 운동 저하를 유발한다.^{2,3,7-11} 또한 중추신경계에서 아세틸콜린 분비를 저해하고, 말초신경계에서 장내 수용체에 결합하여 변비를 발생케 할 수 있다.^{3,12,13} 항콜린성 작용을 가진 약물은 위장관 운동을 저하시키고, 팽창성 완화제는 적당한 수분 공급이 함께 이뤄지지 않을 경우 변비를 악화시킬 수 있다.¹³

상부 위장관 운동의 저하는 역류, 흡인, 구토, 위 잔여물 증량에 의한 식이진행 지연 등의 부작용을 초래할 수 있으며, 변비는 복부 팽만감, 구토, 세균 증식 및 장폐색이나 천공까지 유발 가능하다.^{6,8} 특히, 중환자에서는 이런 위장관 운동 저하가 인공호흡기 이탈을 지연시키고, 중환자실 재원기간을 연장시키는 것으로 알려져 있으며, 배변 지연이 세균성 감염 및 생존율과 연관

성이 있다는 연구도 보고되어 있으므로 위장관 운동 저하 발생의 예방과 적절한 대처방안이 필요하다.^{4,14}

본 론

1. 중환자에서 약물에 의한 위장관 운동 저하와 예방

중환자에서 흔하게 위장관 운동을 저하시키거나 변비를 유발하는 약물은 Table 2, 3^{2,7,9,10,15-24}에 명시되어 있다. 특히, 진통제, 진정제 계열의 약물이 이런 부작용을 유발하는 대표적인 약물로, benzodiazepine 계열의 약물과 ketamine은 상부 위장관 운동 저하와 관련 있으며, 최근 연구들에서 중추에서 $\alpha 2$ 수용체에서 작용하는 dexmedetomidine, clonidine 같은 약물도 위장관 운동을 저하시키는 대표적인 약물로 밝혀졌다.^{3,11,20-23} 특히, propofol보다 morphine이나 midazolam의 약물을 투여받는 중환자에서 위장관 운동의 저하가 더 많이 발생한다.²⁴ 마약성 진통제의 경우 중환자에서 변비 유발률은 확실하게는 밝혀지지 않았지만, 다른 환자군을 대상으로 한 연구에서 40%까지 발생한 것으로 보고되었다.²⁵ 역으로, 중환자실 재원 96시간 이내에 장 운동 저하 발생률과 마약성 진통제의 사용률이 관련 있으며,

Table 1. Pathophysiological characteristics of drug-induced hypomotility and constipation^{7,8}

Mechanism	Potential manifestation
Disturbances in esophageal motility and reductions in lower esophageal sphincter pressure	Regurgitation and potential aspiration
Antral hypomotility, abnormal gastric digestive patterns	Delayed gastric emptying
Disturbances in the digestive and interdigestive motility patterns	Abnormal peristalsis
Changes in intestinal neuronal/motor function	Constipation
Altering water and electrolyte absorption	Constipation
Decreased intestinal tone and motility	Constipation

Table 2. Drugs associated with drug-induced esophageal, gastric, and small intestinal hypomotility in critically ill patients^{2,7,9,10,20-24}

Drug/drug class	Comments
$\alpha 2$ agonists (dexmedetomidine, clonidine)	Dexmedetomidine inhibits gastric emptying and intestinal transit in healthy volunteers.
Anticholinergic drugs	Including antihistamines, tricyclic antidepressants, antiparkinsonian agents, phenothiazines.
Benzodiazepines	A sedation strategy using midazolam and morphine appears to impair gastric emptying to a greater extent than a strategy using propofol.
Catecholamine vasopressors	Reduce antral contractions, alter motility, reduce small bowel peristalsis. Independent risk factor for increased gastric residual volumes during nasogastric feeding. Clinical data suggest that dopamine likely impairs gastric emptying and gastroduodenal motility in critically ill patients; <i>ex vivo</i> animal data indicate several catecholamines may impair ileal peristalsis (epinephrine > norepinephrine > dopamine > dobutamine)
Ketamine	May inhibit esophageal motility.
Opioids	Inhibit neurotransmitter release, alter neuronal excitability, alter water and electrolyte absorption. Morphine and fentanyl have more commonly been associated with changes in motility but likely a class effect. Also inhibit colonic motility (causing constipation).

수술 후 장폐색과도 연관성이 있다.^{3,5,26}

중환자에서 위장관 운동 저하를 예방하기 위해서는 수액 및 전해질 불균형을 적극적으로 조절해야 하고, 가능하다면 경장 영양 진행을 빨리 시도해야 한다.^{3,7} 또한, 고용량의 마약성 진통제 투여 및 진정제의 장기간 투여 등 중환자에서 위장관 운동 저하를 유발하는 것으로 알려진 약물의 투여 적절성에 대한 평가를 정기적으로 시행하여야 한다.^{3,27}

2. 중환자에서 추천되는 위장관 운동 촉진제

상기에서 위장관 운동 저하 예방을 위해 제시한 방안들을 시

Table 3. Drugs associated with drug-induced constipation in critically ill patients¹⁵⁻¹⁹

Drug/drug class	Approximate incidence (if known) (%) ^a
Aluminum antacids	25
Anticholinergics	Up to 42
Anticonvulsants	6
Antihistamines	27
(H-1 antagonists)	
Antipsychotics	10
Antispasmodics	21
β -adrenergic blockers	16
Calcium channel blockers	25 (diltiazem); 25~40 (verapamil)
Calcium supplements	2
Clonidine	1~10
Disopyramide	11
Diuretics	35
Iron supplements	8~21
Opioid analgesics	15~40 (potentially up to 90)
Selective serotonin reuptake inhibitors	11
Sucralfate	3
Tricyclic antidepressants	22

^aIn most cases incidence has been extrapolated from non-critically ill patients population.

행해도 위장관 운동 저하가 지속될 경우 적절한 위장관 운동 촉진제 투여가 추천된다(Table 4).^{3,28,29} Erythromycin, metoclopramide 같은 위장관 운동 촉진제를 가장 먼저 투여한다. 일반적으로 처방하는 임상외에 따라 두 약물 중 한 가지를 선택하여 투여하였으나, 몇몇 연구에서는 metoclopramide보다 erythromycin이 더 우수한 약효를 나타냈다.^{28,29} Metoclopramide는 가장 오래된 도파민 D₂ 수용체 길항제로 5-HT₄ 수용체 작용 및 고용량에서 5HT₃ 길항 역할을 갖고 있으며, 콜린에스터라제 억제제로 작용한다. 따라서 도파민 D₂ 수용체 길항 작용과 콜린성 신경세포 말단에 존재하는 5-HT₄ 수용체를 자극하여 아세틸콜린 분비를 증가시켜 식도, 위의 수축력을 증가시키며, 도파민 D₂ 수용체와 5-HT₃ 수용체 길항작용으로 항구토 기능을 갖고 있다. 이 약물은 경구제와 주사제가 있다. Metoclopramide의 반감기는 4시간 정도이며 신장을 통해 일차 배설되므로 신기능 저하 환자에서는 약용량 감량이 필요하다. 혈액 뇌 장벽의 통과로 추체외로 징후와 졸음, 초조, 피곤 등의 증상이 나타나고 급성 근육긴장이상 등이 나타날 수 있어, 고령환자에서는 투여를 피하도록 추천한다.³⁰ 또한 고프로락틴 혈증에 의한 유즙 분비, 여성형 유방, 월경 이상 등의 증상들이 나타날 수 있다. Erythromycin은 macrolide 계열 항생제로 장신경과 평활근에 있는 모틸린 수용체에 작용하여 위장관 운동을 자극한다. 즉, 이동성 위장관 복합 운동을 유발하여 위장관 운동을 촉진시킨다.³¹ 또한 콜린성 신경을 자극하여 하부식도 조임근 압력을 증가시킨다.³¹ Erythromycin은 투여시 약 자체의 부작용에 의해 구역, 구토 등의 증상이 발생할 수 있으므로 주의가 필요하며, 약물상호작용이 많은 약물이므로 중환자에서는 사용에 특히 주의가 필요하다.³² 두 가지 약물 모두 투여 시작 3~4일 이내에 위장관 운동 촉진력을 상실하는 빠른 내성 반응이 발생할 수 있어서 일주일 이상 투여가 필요한 환자에서는 사용이 제한적이다.^{28,33} 어떤 연구에서는 두 약물을 병용하여 투여시 급성내성반응 발생이 덜한 것으로 알려져 있다.²⁸ 이에 위장관 운동 저하가 재발하는 환

Table 4. Treatment of drug-induced gastrointestinal motility impairment^{3,28,29}

Strategy	Comments
General supportive measures	Includes correction of fluid and electrolyte imbalances, early enteral feeding, and judicious use of drugs known to contribute to alterations in motility.
Metoclopramide	Increases gastric and small intestinal motility, minimal colonic effects. Increase gastrointestinal transit, decreases gastric residuals, and improves feeding tolerance in critically ill patients. Has dose-dependent prokinetic effects. Parenteral formulation more widely studied.
Erythromycin	Accelerates gastric emptying, reduces gastric residual volume, and improves tolerance to enteral feeding. May be more effective than metoclopramide. Tolerance seen with prolonged use. Can be associated with torsades de pointes.

자에서는 두 약물을 병용하는 방안을 추천한다. 그러나 현재 erythromycin은 국내에서 품질되어 처방이 불가능한 상황이다. 이에 항생제 작용은 없애고, 모틸린 수용체 작용제로 macrolide 계열 약물들이 소개되었으나, 마찬가지로 빠른 내성 반응이 발생하여 효과적이지 않아 임상에서 사용하지 못하고 있다.³⁴ Macrolide 계열 항생제인 azithromycin을 위장관 운동 촉진 목적으로 투여한 관찰 연구에서 위장관 운동 촉진 결과를 보였으나, 무작위 배정 연구는 시행되지 않아 사용이 제한된다.³⁵ Domperidone은 중환자에서 시행된 연구 결과가 없으나, 추체외로 위험성이 있는 노인환자에서 대체약물로 추천된다. Dopamine은 혈액 뇌장벽을 통과하지 않는 말초 도파민 D₂ 수용체 길항제로 식도의 하부식도 조임근 압력을 증가시키고 위 내용물 배출을 촉진시킨다. 이외에 5-HT₄ 수용체 부분 작용 효과가 있는 mosapride가 임상적으로 사용되기도 하지만, 관련 근거가 미약하다. 비교적 최근 새로 개발된 약물인 prucalopride가 있다.³³ 이 약물은 선택적 5-HT₄ 수용체 작용제로 총 위장 통과 시간 및 대장 통과 시간을 단축시키고, 자발성 장 운동을 증가시켜 변비 증상을 개선시킨다고 한다. 이 약물은 두통, 구역 등의 경미한 부작용만 보고되어 있어, 추후 중환자에서 위장관 운동 촉진제로도 이용할 수 있을 것으로 기대된다. 이와 유사한 작용 기전을 가진 naronapride도 개발 연구 중이며, phase II 연구 중이어서 아직은 임상에서 사용은 불가능한 상황이다.³⁶ 결론적으로 중환자에서 일차약제로 추천되는 위장관 운동 촉진제는 없고, 경험적으로 상기 추천된 약물 중 환자의 기저질환 및 다른 임상적 상황을 고려하고, 각각의 약물의 특성과 부작용을 고려한 선택적 투여가 필요하다.

3. 중환자에서 주의가 필요한 위장관 운동 촉진제의 약물이상반응

위에서 간단히 언급했지만 위장관 운동 촉진제로 현재 국내에서 사용 중인 약물들의 경우 중환자에서 특히 주의해야 하는 약물이상반응이 발생할 수 있다. Metoclopramide와 erythromycin은 Q-T 간격 연장, 치명적인 심실부정맥, 심실성 빈맥 등의 심혈관계 관련 부작용이 나타날 수 있어, 중환자 중 기저질환으로 부정맥이 있거나, 심실빈맥 등이 있었던 환자에서는 주의가 필요하다.^{37,38} 이는 human etherago-related gene (HERG)이라는 채널과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.³⁷ 이 HERG에 대한 길항 효능이 metoclopramide나 erythromycin보다 domperidone이 100배 가량 높으므로, domperidone에서 심혈관계 부작용 발생 가능성이 더 높다.^{38,39} 2014년 4월 식품의약품안전처에서는 domperidone의 심혈관계 부작용을 알리는 안전성 서한을 공지한 바 있다. 이미 언급했듯이, erythromycin은 국내

에서 현재 사용 중단 중이긴 하나, 중환자에서 흔히 사용하는 약물 중 심혈관계 부작용이 있는 약물들과 병용시 약물상호작용에 의해 해당 약물의 혈중농도가 상승하여 심혈관계 부작용이 더 빈번하게 발생 가능하다(예. 아줄 계열의 항진균제, amiodarone, diltiazem, verapamil, haloperidol 등).⁴⁰ 혈류역학적으로 모틸린 수용체에 작용하는 erythromycin은 내피세포에 작용하여 혈관이완에 의한 수축기 혈압 저하를 유발할 수 있다.⁴¹ 실제 건강한 성인을 대상으로 한 연구에서 수축기 혈압을 10 mmHg 감소시키는 것으로 나타났으므로, 수축제, 혈압 증강제를 투여하는 중환자에서는 주의하여야 한다.⁴¹ Metoclopramide는 앞서 언급한 추체외로 효과 부작용 이외에 두개내압을 상승시키는 부작용이 있으므로, 이런 환자에서는 그 사용을 제한하여야 한다.^{42,43} Erythromycin은 드물긴 하지만, 중환자에서 경련이나 발작을 유발하는 경우도 보고되어 있다.⁴⁴ 하지만 대부분의 중환자는 진정 치료 중인 경우가 많아 임상적으로 평가가 어렵다는 한계가 있다. 위장관 운동 촉진제의 가장 흔한 부작용으로 설사가 발생할 수 있다.⁴⁵ Metoclopramide와 erythromycin을 병용하여 투여시 단독 투여하는 경우보다 발생률이 더 높았으나, 설사가 발생한 대부분의 환자에서 약물을 중단하는 경우 수일 이내에 설사가 바로 중단되었다.⁴⁵ Macrolide 계열의 항생제를 위장관 운동 조절제의 목적으로 사용하는 경우 항생제로써 권고하는 용량보다 저용량 투여를 추천하나, 저용량의 항생제 지속 투여에 따른 잠재적인 항생제 내성의 부작용도 우려되기는 하지만, 아직 확실하게 증명된 연구는 없다.⁴⁶

결론

중환자에서 일반적으로 사용하는 진통, 진정제 등의 약물에 의해 위장관 운동 저하, 변비 등의 부작용이 흔히 발생할 수 있다. 중환자에서는 위장관 운동 저하시 인공호흡기 이탈 지연 등 다른 예후에 영향을 미칠 수 있으므로, 위장관 운동 저하 발생 예방을 위해 투여 중인 약물에 대한 정기적인 적절성 평가를 시행해야 하며, 위장관 운동 저하가 발생시 추가적인 위장관 운동 조절 약물 투여가 필요하다. 하지만, 추가 약물 투여에 의해 약물이상반응이 발생 가능하므로, 중환자의 기저질환 및 다른 임상적 상황을 고려하고, 각각의 약물의 특성과 부작용을 고려한 선택적 투여가 추천된다.

REFERENCES

1. Ritz MA, Fraser R, Edwards N, Di Matteo AC, Chapman M, Butler R, et al. Delayed gastric emptying in ventilated critically ill

- patients: measurement by 13 C-octanoic acid breath test. *Crit Care Med* 2001;29(9):1744-9.
2. Fruhwald S, Holzer P, Metzler H. Intestinal motility disturbances in intensive care patients pathogenesis and clinical impact. *Intensive Care Med* 2007;33(1):36-44.
 3. Lat I, Foster DR, Erstad B. Drug-induced acute liver failure and gastrointestinal complications. *Crit Care Med* 2010;38(6 Suppl):S175-87.
 4. Mostafa SM, Bhandari S, Ritchie G, Gratton N, Wenstone R. Constipation and its implications in the critically ill patient. *Br J Anaesth* 2003;91(6):815-9.
 5. Patanwala AE, Abarca J, Huckleberry Y, Erstad BL. Pharmacologic management of constipation in the critically ill patient. *Pharmacotherapy* 2006;26(7):896-902.
 6. Ukleja A. Altered GI motility in critically ill patients: current understanding of pathophysiology, clinical impact, and diagnostic approach. *Nutr Clin Pract* 2010;25(1):16-25.
 7. Fruhwald S, Holzer P, Metzler H. Gastrointestinal motility in acute illness. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120(1-2):6-17.
 8. Röhm KD, Boldt J, Piper SN. Motility disorders in the ICU: recent therapeutic options and clinical practice. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12(2):161-7.
 9. Dive A, Foret F, Jamart J, Bulpa P, Installé E. Effect of dopamine on gastrointestinal motility during critical illness. *Intensive Care Med* 2000;26(7):901-7.
 10. Fruhwald S, Scheidl S, Toller W, Petnehazy T, Holzer P, Metzler H, et al. Low potential of dobutamine and dopexamine to block intestinal peristalsis as compared with other catecholamines. *Crit Care Med* 2000;28(8):2893-7.
 11. Bosscha K, Nieuwenhuijs VB, Vos A, Samsom M, Roelofs JM, Akkermans LM. Gastrointestinal motility and gastric tube feeding in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1998;26(9):1510-7.
 12. Clemens KE, Klaschik E. Management of constipation in palliative care patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008;2(1):22-7.
 13. Thomas JR, Cooney GA, Slatkin NE. Palliative care and pain: new strategies for managing opioid bowel dysfunction. *J Palliat Med* 2008;11(Suppl 1):S1-19.
 14. Gacouin A, Camus C, Gros A, Isslame S, Marque S, Lavoué S, et al. Constipation in long-term ventilated patients: associated factors and impact on intensive care unit outcomes. *Crit Care Med* 2010;38(10):1933-8.
 15. Trindade E, Menon D, Topfer LA, Coloma C. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ* 1998;159(10):1245-52.
 16. Talley NJ, Jones M, Nuyts G, Dubois D. Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. *Am J Gastroenterol* 2003;98(5):1107-11.
 17. Ness J, Hoth A, Barnett MJ, Shorr RI, Kaboli PJ. Anticholinergic medications in community-dwelling older veterans: prevalence of anticholinergic symptoms, symptom burden, and adverse drug events. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006;4(1):42-51.
 18. Opie LH. Calcium channel antagonists. Part IV: Side effects and contraindications drug interactions and combinations. *Cardiovasc Drugs Ther* 1988;2(2):177-89.
 19. Hallberg L, Ryttinger L, Sölvell L. Side-effects of oral iron therapy. A double-blind study of different iron compounds in tablet form. *Acta Med Scand Suppl* 1966;459:3-10.
 20. Kölbl CB, Rippel K, Klar H, Singer MV, van Ackern K, Fiedler F. Esophageal motility disorders in critically ill patients: a 24-hour manometric study. *Intensive Care Med* 2000;26(10):1421-7.
 21. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 2001;29(10):1955-61.
 22. James AN, Ryan JP, Parkman HP. Effects of clonidine and tricyclic antidepressants on gastric smooth muscle contractility. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16(2):143-53.
 23. Stieger DS, Cantieni R, Frutiger A. Acute colonic pseudoobstruction (Ogilvie's syndrome) in two patients receiving high dose clonidine for delirium tremens. *Intensive Care Med* 1997;23(7):780-2.
 24. Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, Bryant LK, Burgstad C, Ching K, et al. The effects of sedation on gastric emptying and intra-gastric meal distribution in critical illness. *Intensive Care Med* 2008;34(3):454-60.
 25. Panchal SJ, Müller-Schwefe P, Wurzelmann JI. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract* 2007;61(7):1181-7.
 26. Kraft MD. Emerging pharmacologic options for treating postoperative ileus. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(20 Suppl 13):S13-20.
 27. Dorman BP, Hill C, McGrath M, Mansour A, Dobson D, Pearse T, et al. Bowel management in the intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs* 2004;20(6):320-9.
 28. Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, Bryant LK, Holloway RH. Erythromycin is more effective than metoclopramide in the treatment of feed intolerance in critical illness. *Crit Care Med* 2007;35(2):483-9.
 29. MacLaren R, Kiser TH, Fish DN, Wischmeyer PE. Erythromycin vs metoclopramide for facilitating gastric emptying and tolerance to intragastric nutrition in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008;32(4):412-9.
 30. Ganzini L, Casey DE, Hoffman WF, McCall AL. The prevalence of metoclopramide-induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders. *Arch Intern Med* 1993;153(12):1469-75.
 31. Seifert CF, Swaney RJ, Bellanger-McCleery RA. Intravenous erythromycin lactobionate-induced severe nausea and vomiting. *DICP* 1989;23(1):40-4.

32. Hawkyard CV, Koerner RJ. The use of erythromycin as a gastrointestinal prokinetic agent in adult critical care: benefits versus risks. *J Antimicrob Chemother* 2007;59(3):347-58.
33. Fraser RJ, Bryant L. Current and future therapeutic prokinetic therapy to improve enteral feed intolerance in the ICU patient. *Nutr Clin Pract* 2010;25(1):26-31.
34. Sandborn WJ, Feagan BG. Review article: mild to moderate Crohn's disease--defining the basis for a new treatment algorithm. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(3):263-77.
35. Potter TG, Snider KR. Azithromycin for the treatment of gastroparesis. *Ann Pharmacother* 2013;47(3):411-5.
36. Camilleri M, Vazquez-Roque MI, Burton D, Ford T, McKinzie S, Zinsmeister AR, et al. Pharmacodynamic effects of a novel prokinetic 5-HT₄ receptor agonist, ATI-7505, in humans. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19(1):30-8.
37. Tonini M, De Ponti F, Di Nucci A, Crema F. Review article: cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(12):1585-91.
38. Reinelt P, Karth GD, Geppert A, Heinz G. Incidence and type of cardiac arrhythmias in critically ill patients: a single center experience in a medical-cardiological ICU. *Intensive Care Med* 2001;27(9):1466-73.
39. Gallacher DJ, Van de Water A, van der Linde H, Hermans AN, Lu HR, Towart R, et al. In vivo mechanisms precipitating torsades de pointes in a canine model of drug-induced long-QT1 syndrome. *Cardiovasc Res* 2007;76(2):247-56.
40. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350(10):1013-22.
41. Mangoni AA, Close JC, Rodriguez S, Sherwood RA, Bryant CA, Swift CG, et al. Acute hypotensive effects of oral cisapride and erythromycin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(2):223-4.
42. Deehan S, Dobb GJ. Metoclopramide-induced raised intracranial pressure after head injury. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002;14(2):157-60.
43. Marino LV, Kiratu EM, French S, Nathoo N. To determine the effect of metoclopramide on gastric emptying in severe head injuries: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Br J Neurosurg* 2003;17(1):24-8.
44. Grøndahl TO, Langmoen IA. Epileptogenic effect of antibiotic drugs. *J Neurosurg* 1993;78(6):938-43.
45. Nguyen NQ, Ching K, Fraser RJ, Chapman MJ, Holloway RH. Risk of *Clostridium difficile* diarrhoea in critically ill patients treated with erythromycin-based prokinetic therapy for feed intolerance. *Intensive Care Med* 2008;34(1):169-73.
46. Burgess DS. Pharmacodynamic principles of antimicrobial therapy in the prevention of resistance. *Chest* 1999;115(3 Suppl):19S-23S.