

Вопросы безопасности эритромицина

Матвеев А.В.^{1,2}, Крашенинников А.Е.², Егорова Е.А.¹

¹ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия

²АНО «Национальный научный центр фармаконадзора», Москва, Россия

Контактный адрес:

Александр Васильевич Матвеев
Эл. почта: avmcsmu@gmail.com

Ключевые слова: безопасность, эритромицин, макролидные антибиотики, кардиотоксичность, прокинетические свойства.

Макролиды – одна из групп антибактериальных препаратов, которая широко применяется для лечения внебольничных инфекций. Данный обзор посвящен вопросам безопасности применения эритромицина. Основное внимание уделено изучению прокинетических свойств эритромицина, его кардиотоксичности и фетотоксичности.

Erythromycin: safety issues

Matveev A.V.^{1,2}, Krashennnikov A.E.², Egorova E.A.¹

¹ Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Republic of Crimea, Russia

² National Pharmacovigilance Research Center, Moscow, Russia

Contacts:

Alexander V. Matveev
E-mail: avmcsmu@gmail.com

Key words: safety, erythromycin, macrolide antibiotics, cardiotoxicity, prokinetic properties.

Macrolide antimicrobials are widely used for the treatment of variety of community-acquired bacterial infections. This paper is aimed to review the data on the safety issues of erythromycin. The main attention is paid to the studies on erythromycin prokinetic properties, cardiotoxicity and fetotoxicity.

Антибиотикотерапия – важнейшая составляющая лечения инфекционно-воспалительных заболеваний [1]. На данный момент известно более шести тысяч антибиотиков различных групп, однако при лечении наиболее распространенных инфекционных заболеваний используется не более 8-10% из них [2]. Одной из наиболее безопасных групп антибактериальных препаратов традиционно считается группа макролидов, что было подтверждено большим количеством клинических исследований и многолетним опытом использования данных препаратов в клинической практике [3].

Макролидные антибиотики появились более 50 лет назад. Первым антибиотиком, с которого началась история макролидов, был эритромицин. Данный препарат был выделен в 1952 г. из почвенного гриба актиномицета *Streptomyces erythreus* сотрудниками американской фармацевтической компании Eli Lilly под руководством J. McGuire. Все остальные препараты этой группы в дальнейшем были получены или синтезированы на основе химической структуры эритромицина [4]. В настоящее время известно четырнадцать макролидов, из них в России зарегистрировано восемь представителей данного класса антибиотиков [5].

В основе механизма действия макролидных антибиотиков лежит их способность нарушать синтез белка путем связывания с 50S-субъединицей рибосом микроб-

ной клетки. При этом в терапевтических концентрациях макролиды оказывают преимущественно бактериостатическое действие (т.е. приостанавливают рост и развитие микроорганизмов), однако в высоких концентрациях эти препараты могут действовать бактерицидно [4, 6].

После выхода на фармацевтический рынок более новых препаратов группы макролидов, таких как кларитромицин, азитромицин, джозамицин, рокситромицин, спирамицин, использование эритромицина значительно снизилось. Это объясняется фармакокинетическими и фармакодинамическими преимуществами «новых» макролидов в сравнении с эритромицином: снижение кратности введения препарата и степени влияния компонентов пищи на биодоступность препаратов, более широкий спектр действия некоторых 15- и 16-членных представителей группы, а также менее выраженные нежелательные явления и лекарственные взаимодействия. Однако для сравнительной оценки антимикробной эффективности макролидных антибиотиков проводится их сопоставление именно с эритромицином, который принято считать «стандартным препаратом группы макролидов» [7]. Несмотря на существенное снижение частоты назначения, эритромицин до сих пор применяется при терапии инфекций, вызванных стрептококками, Bartonellami, коринебактериями, микоплазмами и хламидиями [8, 9]. Ранее считалось, что эритромицин не ока-

зывает отрицательно влияния на плод, вследствие чего его можно использовать при беременности и кормлении грудью.

Изучение кардиотоксичности эритромицина

Одним из наиболее важных проявлений кардиотоксичности лекарственных препаратов является удлинение интервала QT на ЭКГ, что является маркером развития желудочковых аритмий, которые в ряде случаев приводят к летальному исходу.

Среди антимикробных препаратов такое кардиотоксическое действие могут оказывать фторхинолоны, макролиды и некоторые противогрибковые препараты (флуконазол, вориконазол) [10]. Ретроспективный анализ, проведенный на основании 156 сообщений о нежелательном действии лекарственных средств (ЛС) в США за период 1987-2000 гг. показал, что наиболее часто среди макролидных антибиотиков удлинение интервала QT и развитие на этом фоне пируэтной желудочковой тахикардии было вызвано использованием эритромицина (53% случаев) [11]. Удлинение интервала QT при приеме эритромицина возникает более, чем у 40% пациентов высокого риска и связано с удлинением периода реполяризации потенциала действия за счет блокады калиевых каналов [12, 13]. При этом в большинстве случаев развитие аритмий при применении эритромицина возникало при его внутривенном введении [14]. В то же время, исследования, проведенные в 2004 году W. Ray и соавт., указали на вероятность удлинения интервала QT и при пероральном применении эритромицина.

Результаты другого исследования – анализа 1476 случаев внезапной коронарной смерти подтвердили, что ее риск был в 2 раза выше у пациентов, которые принимали эритромицин *per os*, в сравнении с пациентами, которые не принимали антибактериальные препараты [15].

Результаты мета-анализа по оценке безопасности макролидов, проведенного в 2010 г. на основании данных баз данных PubMed и EMBASE (48 работ), показали, что из всех макролидов, применяемых в клинической практике, наибольший риск возникновения синдрома удлиненного интервала QT и неустойчивой тахикардии связан с использованием эритромицина. Дополнительными факторами риска развития кардиотоксичности при применении эритромицина были женский пол, пожилой возраст, высокие дозы препарата, быстрое его введение, структурные заболевания сердца, генетическая предрасположенность и нарушения электролитного обмена (гипокалиемия, гипомagneмия). Риск кардиотоксичности препарата также резко повышается при одновременном его приеме с другими ЛС, удлиняющими интервал QT [16].

Мета-анализ, проведенный в 2015 г. на основании 33 когортных исследований [17], был направлен на изучение связи между приемом макролидов и риском внезапной сердечной смерти и/или желудочковых аритмий, смерти от иных заболеваний сердечно-сосудистой системы и смерти по другим причинам. Результаты анализа показали, что пациенты, принимавшие макролиды, в сравнении с теми, кто их не принимал, имели повышен-

ный риск развития внезапной сердечной смерти и желудочковых тахикардий. Относительный риск, связанный с данными явлениями, составил для эритромицина 3,61, для азитромицина – 3,4, и для кларитромицина – 2,16. Использование макролидов в качестве противомикробных препаратов связано с 118,1 дополнительных внезапных сердечных смертей и желудочковых тахикардий на 1 миллион курсов лечения.

Таким образом, кардиотоксичность эритромицина и других макролидов доказана многочисленными исследованиями. При этом следует помнить, что большинство случаев удлинения интервала QT при использовании данных препаратов было связано с назначением их пациентам со множественными факторами риска. Для уменьшения вероятности развития тахикардий и внезапной сердечной смерти назначение макролидных антибиотиков должно сопровождаться тщательным подбором доз, проведением мониторинга ЭКГ и устранением возможного назначения других ЛС, обладающих кардиотоксичностью [16].

Изучение прокинетических эффектов эритромицина

Наиболее часто прием эритромицина сопровождается развитием нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. Проявлениями таких нарушений могут быть боль в животе, тошнота, рвота и диарея [18, 19]. Это связано, в первую очередь, с прокинетическими эффектами препарата, которые впервые были обнаружены в 1986 г. T. Tomomasa и соавт. Эритромицин обладает способностью имитировать эффекты мотилина, что обусловлено их структурным сходством. Сам мотилин является нейропептидным энтерохромаффинным гормоном, участвующим в регуляции двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки [20]. При этом рецепторы к мотилину локализуются преимущественно в теле и антральном отделе желудка и двенадцатиперстной кишки, однако были обнаружены и в других участках тонкого и толстого кишечника человека [21].

Результаты мета-анализа, в котором изучались прокинетические эффекты домперидона, эритромицина, метоклопрамида и цизаприда у 514 пациентов с различными нарушениями функций ЖКТ в 36 клинических исследованиях, показали, что эритромицин является мощным стимулятором опорожнения желудка [22]. Возникающие эффекты эритромицина обусловлены его связыванием с мотилиновыми рецепторами и, как следствие, увеличением амплитуды антральной перистальтики, ускорением активности фазы III мигрирующего миоэлектрического комплекса. При этом эритромицин может оказывать стимулирующее влияние и на дно желудка [23].

Результаты сравнительного исследования применения различных лекарственных форм эритромицина у пациентов с гастропарезом показали, что использование его в виде суспензии в дозе 200 мг в 5 мл позволяет получить наилучший прокинетический эффект [24].

Изучение влияния различных доз эритромицина на моторику ЖКТ при внутривенном его введении здоровым добровольцам показало, что оптимальной дозой

препарата для стимуляции опорожнения желудка является доза 0,375 мг/кг [25].

Сравнительное изучение внутривенной и пероральной форм эритромицина у пациентов с идиопатическим или диабетическим гастропарезом, проведенное R. Richards и соавт., показало, что процент твердой муки, удерживаемой в желудке в течение 2 часов, снижался с $85\% \pm 11\%$ на исходном уровне до $20\% \pm 29\%$ после внутривенного эритромицина ($p < 0,001$) и до $48\% \pm 21\%$ после 4 недель пероральной терапии ($p < 0,01$). Эти данные подтверждают выраженное прокинетическое влияние препарата на опорожнение желудка [23].

В исследованиях, проведенных B. Dalgis и соавт., был показан положительный прокинетический эффект эритромицина, назначенного в высоких дозах (500-1000 мг в сутки) у 4 детей с хронической кишечной псевдообструкцией. У больных с идиопатическим запором эритромицин сокращал время транзита кишечного содержимого по толстой кишке [26].

Таким образом, данные о прокинетическом действии эритромицина, полученные на основании многочисленных исследований, свидетельствуют об эффективности низких доз эритромицина (1,5-3 мг/кг) при нарушениях моторики в верхних отделах ЖКТ, а высоких (антибактериальных) доз – при нарушениях функций в дистальных отделах пищеварительного тракта [27]. Использование таких доз эритромицина было также рекомендовано Российским центром функциональной хирургической гастроэнтерологии на основании исследования, проводимого с участием пациентов с хронической дуоденальной непроходимостью. Результаты исследования показали, что наиболее оптимальной разовой дозой пероральной формы эритромицина для оказания им прокинетического действия является доза 3 и 3,5 мг/кг, при которой эритромицин не только нормализует моторику, но и создает благоприятные условия для восстановления нормальной микрофлоры кишечника. Антибиотическая активность препарата в такой дозе является минимальной [28].

Прокинетические свойства эритромицина могут быть использованы также у недоношенных детей для усиления моторики и уменьшения времени перехода на полное энтеральное питание. Так, ретроспективное когортное исследование, направленное на сравнение нежелательных лекарственных реакций (НЛР) при применении эритромицина и метоклопрамида в качестве прокинетиков у 348 недоношенных детей, показало, что метоклопрамид связан с повышенным риском НЛР в сравнении с эритромицином. Наиболее распространенной НЛР при приеме этих препаратов была гиперкалиемия [29].

Исследование, проведенное N. Yan-Yan и соавт., направленное на изучение использования эритромицина для лечения непереносимости кормления у 45 недоношенных детей с низким весом при рождении, обнаружило, что пероральный прием эритромицина сокращает количество дней до перехода на полное энтеральное питание и время, необходимое для достижения массы тела ≥ 2500 г. В этом исследовании эритромицин вводили на протяжении 14 дней в дозе 5 мг/кг через каждые 6 часов, что сопровождалось хорошим профилем безопасности [30].

Среди особенностей использования эритромицина в терапии нарушений функции ЖКТ необходимо выделить возможность развития тахифилаксии уже через несколько дней после приема. Это связано, в первую очередь, со снижением количества чувствительных к эритромицину мотилиновых рецепторов. Одним из методов преодоления тахифилаксии является отказ от приема препарата на протяжении 14 дней с последующим возобновлением применения [23]. Однако ряд исследований подтверждают сохранение прокинетической активности эритромицина и при длительном приеме [31].

Изучение влияния эритромицина на развитие плода

Макролидные антибиотики являются одной из групп антибактериальных препаратов, использование которой допускается во время беременности. В связи с этим установление и подтверждение их фетальной безопасности имеет решающее значение для дальнейшего использования во время развития плода. Мы обнаружили, что результаты исследований, направленных на изучение безопасности применения эритромицина у беременных женщин, являются достаточно противоречивыми. Поэтому считаем необходимым остановиться более подробно на их результатах.

Так, в исследованиях, проведенных B. Källén B. и B. Danielsson на основании данных о рождаемости и наличии врожденных пороков сердца у детей за период 1996-2011 гг., была выявлена связь между приемом эритромицина и возникновением пороков сердца с относительным риском 1,7 (95% ДИ: 1,26-2,39). Большинство дефектов развития при этом были легкой степени тяжести [32].

Этому противоречат данные других исследований, направленных на изучение безопасности эритромицина у беременных женщин.

Ретроспективное исследование случаев врожденных пороков сердца у новорожденных, проведенное с 1994 по 2008 г. и направленное на поиск взаимосвязи между приемом эритромицина и других макролидов беременными женщинами и риском развития врожденных пороков сердца, показало, что статистически значимой связи между применением эритромицина и риском развития пороков сердца не существует (относительный риск развития пороков сердца при приеме эритромицина в I триместре составил 1,3 (95% ДИ: 0,6-2,6)) [33].

Эти результаты были подтверждены исследованиями A. Bégarд и соавт. при изучении воздействия макролидов на плод у 135 859 беременных женщин, 734 из которых принимали эритромицин в I триместре беременности. Влияние любого из макролидов, принимаемого во время первого триместра, не было связано с повышенным риском развития больших врожденных пороков сердца у новорожденных [34].

Исследование, проведенное на основании анализа баз данных беременных женщин, получавших различные ЛС за период 1999-2009 гг., и базы данных госпитализации детей в Израиле, показало, что использование макролидов в I и III триместрах беременности не связано с повышенным риском серьезных врожденных пороков

развития новорожденных (ОР 1,074; 95% ДИ: 0,839-1,376). Использование макролидов во время беременности не сопровождалось развитием у новорожденных патологий со стороны сердечно-сосудистой системы, ЦНС, ЖКТ и мочеполовой системы. Результаты этого исследования опровергли данные шведских ученых о увеличении риска развития пороков сердца у детей при применении макролидных антибиотиков (в т.ч. эритромицина) беременными женщинами [35].

Безопасность применения эритромицина продолжает широко изучаться в связи с противоречивыми данными о возможности данного препарата вызывать пилорический стеноз у новорожденных детей при приеме его во время беременности. Так, исследования, проведенные в 2005 г. В. Kallen и соавт. показали, что прием эритромицина женщинами на ранних сроках беременности был ассоциирован с повышенным риском развития пилорического стеноза у детей [32].

Однако результаты исследования, проведенного на основании анализа данных эпидемиологического Центра по изучению врожденных пороков Бостонского университета, полученных с 1994 по 2008 гг., не подтвердили существования статистически значимой связи между приемом эритромицина и других макролидных антибиотиков во время беременности и риском развития пилорического стеноза у детей [33].

Безопасность макролидов при кормлении грудью была доказана при проведении проспективного исследования у 55 младенцев, матери которых принимали антибиотики этого класса. В этом исследовании группой сравнения были младенцы, получавшие амоксициллин. Результаты исследования показали, что прием макролидных антибиотиков не был связан с развитием пилорического стеноза у детей, а частота и тип других НЛР (сыпь, диарея, потеря аппетита и сонливость) у младенцев при приеме обоих антибиотиков была сопоставимой [36].

Таким образом, результаты исследований, направленных на изучение безопасности применения эритромицина при беременности и в период кормления грудью, показали, что назначение эритромицина женщинам в период вынашивания плода требует более тщательно изучения.

Резистентность к эритромицину

Антибиотикорезистентность — феномен устойчивости штамма возбудителей инфекции к действию одного или нескольких антибактериальных препаратов, снижение чувствительности культуры микроорганизмов к действию антибактериального вещества [37].

Известно, что устойчивость микроорганизмов к макролидам может быть обусловлена 3 различными механизмами: модификацией клетки-мишени (рибосомальная субъединица 50S), инактивацией и активным выведением (эффлюкс) препарата. Наиболее часто встречающимся механизмом является посттранскрипционная модификация рибосомальной РНК 23S путем моно/диметилирования остатка аденина [38]. Под действием метилазы 14-, 15- и 16-членные макролиды теряют способность связывания с рибосомами (MLS_B-фенотип), а микроорганизм приобретает высокий уровень устойчивости

(МПК >32-64 мг/л). Данный механизм характерен для *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae* и *Bacteroides* spp.

Другой распространенный механизм обусловлен активным выведением препарата (М-фенотип). В результате формируется устойчивость к 14- и 15-членным макролидам, но менее выраженная (МПК 1-32 мг/л), чем в предыдущем случае. Эффлюкс характерен для *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Enterococcus* spp. [39].

При определении резистентности к макролидным антибиотикам следует учитывать, что для препаратов этой группы характерна полная перекрестная резистентность между отдельными представителями. В связи с этим, для определения устойчивости штаммов ко всем препаратам данной группы оценка чувствительности микроорганизмов к эритромицину считается достаточной [40].

Взаимодействие эритромицина с препаратами других фармакологических групп

Многочисленные исследования, направленные на изучение взаимодействия эритромицина с препаратами других фармакологических групп (колхицин, эрготамин, статины), показали, что такие взаимодействия наиболее часто приводят к повышению токсичности данных препаратов. Это связано, в первую очередь, с ингибирующим влиянием эритромицина на активность одного из наиболее важных ферментов системы цитохрома P₄₅₀ CYP3A4, участвующего в метаболизме в организме человека чужеродных органических молекул (токсиколов, ЛС) [41].

Так, Управление по контролю за оборотом лекарственных средств и изделий медицинского назначения Австралии (TGA) в 2011 г. проинформировало специалистов здравоохранения и пациентов о значительном риске развития миопатии при одновременном применении препаратов группы статинов (симвастатина и аторвастатина) и эритромицина [42]. В 2012 г. Управление США по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) сообщило об увеличении риска развития рабдомиолиза при одновременном применении ловастатина и эритромицина и потребовало внести изменения в инструкцию по медицинскому применению с указанием на запрет такой комбинации [43]. Вслед за этим, Агентство по контролю за лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения Великобритании (MHRA) опубликовало указание на необходимость внесения в инструкцию о медицинском применении симвастатина информации о запрете его одновременного использования с эритромицином по причине риска развития миопатии и рабдомиолиза [44]. В дальнейшем подобные указания в инструкциях по применению эритромицина и/или статинов потребовали внести от производителей и другие регуляторные агентства.

Также стоит уделить внимание на взаимодействие эритромицина с другими препаратами. Одновременное назначение эритромицина и эрготамина было ассоциировано с риском развития спазма сосудов, ишемии конечностей и других органов, включая ЦНС. Взаимо-

действие эритромицина с колхицином может приводить к повышению в плазме крови колхицина и увеличению риска развития НЛР данного препарата за счет способности эритромицина ингибировать CYP3A4 [45].

Недопустимо также совместное назначение эритромицина с препаратами, вызывающими удлинение интервала QT (эсциталопрам, кветиапин и домперидон), т.к.

результатом такого взаимодействия становится пролонгация интервала QT на ЭКГ и развитие пируэтной тахикардии [46-50].

Таким образом, одновременное назначение эритромицина с другими ЛС должно проводиться в строгом соответствии с рекомендациями, указанными в инструкции по медицинскому применению препарата.

Литература

1. Posohova K.A., Viktorov A.V. Antibiotics. Ternopol: TGMU, «Ukrmedkniga», 2005. 296 p. Russian. (Посохова К.А., Викторов А.В. Антибиотики. Тернополь: ТГМУ, «Укрмедкнига», 2005. 296 с.).
2. Yakovleva V.P., Yakovleva S.V. Rational antimicrobial pharmacotherapy: a guide for practicing physicians. M.: Litterra, 2003. 1008 p. Russian. (Яковлева В.П., Яковлева С.В. Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2003. 1008 с.).
3. Strachunskij L.S., Belousova Yu.B., Kozlov S.N. Practical guidance on anti-infectious chemotherapy. Smolensk: MAKMAX, 2002. 350 p. Russian. (Страчунский Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ, 2002. 350 с.).
4. Shilenkova V.V. Five reasons to prescribe macrolides in diseases of ENT organs. Medicinskij sovet. 2016;9:40-44. Russian. (Шилenkova В.В. Пять причин назначить макролиды при заболеваниях ЛОР-органов. Медицинский совет. 2016;9:40-44.).
5. Amirov N.B., Vizel A.A. Macrolides in the treatment of various bacterial infections. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny. 2012;5(4):43. Russian. (Амиров Н.Б., Визель А.А. Макролиды в лечении различных бактериальных инфекций. Вестник современной клинической медицины. 2012;5(4):43.).
6. Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E., et al. Anti-infective therapy. New York; Edinburgh, London, Melbourne 1985. p. 197-218.
7. Zaplatnikov A.P. Macrolide antibiotics in the treatment of respiratory infections in children. Lechebnoe delo. 2002;1:32-37. Russian. (Заплатников А.П. Макролидные антибиотики при лечении инфекций органов дыхания у детей. Лечебное дело. 2002;1:32-37.).
8. Rachina S.A., Strachounski L.S., Kozlov S.N. Clarithromycin: Is there potential for clinical use in the 21st century? Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2005;7(4):369-392. Russian. (Рачина С.А., Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Кларитромицин: есть ли потенциал для клинического использования в XXI веке? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005;7(4):369-392.).
9. Greenwood D. Antimicrobial Chemotherapy. Oxford; New York: Oxford University Press; 1995. 485 p.
10. Poluzzi E., Raschi E., Motoka D., Moretti U., De Ponti F. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System. Drug Saf. 2010;33(4):303-14.
11. Simko J., Gsilek A., Karasz J., et al. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents. Infection. 2008;36(3):194-206.
12. Haverkamp W., Breithardt G., Camm A.J., et al. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: Clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. Cardiovasc Res. 2000;47:219-233.
13. Yap Y.G., Camm A.J. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. Heart. 2003;89:1363-1372.
14. Schoenenberger R.A., Haefeli W.E., Weiss P., Ritz R.F. Association of intravenous erythromycin and potentially fatal ventricular tachycardia with QT prolongation (torsades de pointes). BMJ. 1990;300:1375-1376.
15. Ray W.A., Murray K.T., Meredith S., et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. N Engl J Med. 2004;351:1089-1096.
16. Guo D., Cai Y., Chai D., Liang B., et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. Pharmazie. 2010;65(9):631-640.
17. Cheng Y.J., Nie X.Y., Chen X.M., et al. The Role of Macrolide Antibiotics in Increasing Cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol. 2015;66(20):2173-2184.
18. Williams J.D. Evaluation of the safety of macrolides. Int J Antimicrob Agents. 2001;18(Suppl 1): S77-S81.
19. Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides. Int J Antimicrob Agents. 2001;18(Suppl 1):S71-S76.
20. Tropskaja N.S., Popova T.S., Solov'eva G.I. The mechanism of prokinetic action of erythromycin. Proceedings of IX International Congress "Parenteral and enteral nutrition". Moscow, December 15-16, 2005. p. 92. Russian. (Тропская Н.С., Попова Т.С., Соловьева Г.И. Механизм прокинетического действия эритромицина. Материалы IX Международного конгресса «Парентеральное и энтеральное питание». Москва, 15-16 декабря 2005. с. 92.).
21. Takeshita E., Matsuura B., Dong M.J., et al. Molecular characterization and distribution of motilin family receptors in the human gastrointestinal tract. Gastroenterology. 2006;41(3):223-230.
22. Waseem S., Moshiree B., Draganov P.V. Gastroparesis: Current diagnostic challenges and management considerations. World J Gastroenterol. 2009;15(1):25-37.
23. Richards R.D., Davenport K., McCallum R.W. The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. Am J Gastroenterol. 1993;88(2):203-207.
24. Ehrenpreis E.D., Zaitman D., Nellans H. Which form of erythromycin should be used to treat gastroparesis? A pharmacokinetic analysis. Aliment Pharmacol Ther. 1998;12(4):373-376.
25. Kawamura O., Sekiguchi T., Kusano M., Nishioka T., Itoh Z. Effect of erythromycin on interdigestive gastrointestinal contractile activity and plasma motilin concentration in humans. Dig Dis Sci. 1993;38(5):870-876.
26. Dalgic B., Sari S., Dogan I., Ünal S. Chronic intestinal pseudoobstruction: Report of four pediatric patients. Turk J Gastroenterol. 2005;16:93-97.
27. Alekseeva E.V., Popova T.S., Tropskaya N.S. Some aspects of the use of prokinetic properties of erythromycin. Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik. 2009;4:80-86. Russian. (Алексеева Е.В., Попова Т.С., Тропская Н.С. Некоторые аспекты использования прокинетических свойств эритромицина. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2009;4:80-86.).
28. Semehina T.M., Ryzhih R.G., Onopriev V.V., Mezenceva K.Yu. Experience in the use in the surgical hospital of erythromycin for the correction of motor disorders of the stomach and duodenum. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2007;(4-5):120-123. Russian. (Семехина Т.М., Рыжих Р.Г., Оноприев В.В., Мезенцева К.Ю. Опыт использования в хирургическом стационаре эритромицина для коррекции моторных нарушений желудка и двенадцатиперстной кишки. Кубанский научный медицинский вестник. 2007;(4-5):120-123.).
29. Ericson J.E., Arnold C., Cheeseman J. Use and safety of Erythromycin and Metoclopramide in hospitalized infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;61(3):334-339.

30. Ng Y.Y., Su P.H., Chen J. Y., Quek Y.W. Efficacy of intermediate-dose oral erythromycin on very low birth weight infants with feeding intolerance. *Pediatr Neonatol.* 2012;53(1):34-40.
31. Tonelli A.R., Drane W.E., Collins D.P., et al. Erythromycin improves gastric emptying half-time in adult cystic fibrosis patients with gastroparesis. *J Cyst Fibros.* 2009;8(3):193-197.
32. Källén B.A., Otterblad Olausson P., Danielsson B.R. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol.* 2005;20(2):209-214.
33. Lin K.J., Mitchell A.A., Yau W.P. Safety of macrolides during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(3):221.e1-8.
34. Bérard A., Sheehy O., Zhao J.P., Nordeng H. Use of macrolides during pregnancy and the risk of birth defects: a population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(12):1241-1248.
35. Bahat Dinur A., Koren G., Matok I., et al. Fetal safety of macrolides. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(7):3307-3311.
36. Goldstein L.H., Berlin M., Tsur L., et al. The safety of macrolides during lactation. *Breastfeed Med.* 2009;4(4):197-200.
37. Review on Antimicrobial Resistance. Wellcome Trust and the UK Department of Health. Available at: <https://amr-review.org/>. Accessed 21.12.2017.
38. Kosarev V.V., Babanov S.A. Clinical pharmacology of macrolides. *Antimikrobnaja terapija i pul'monologija.* 2012;408:61-65. Russian. (Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология макролидов. Антимикробная терапия и пульмонология. 2012;408:61-65.)
39. Sinopalnikov A.I., Guchev I.A. Macrolides: a modern concept of application. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2003;2:88. Russian. (Синопальников А.И., Гучев И.А. Макролиды: современная концепция применения. Русский медицинский журнал. 2003;2:88.)
40. Mechanisms of resistance to antibacterial drugs of different groups. Available at: www.antibiotic.ru/index.php?doc=98. Accessed 19.12.2017. Russian. (Механизмы устойчивости к антибактериальным препаратам различных групп. Доступно по адресу: www.antibiotic.ru/index.php?doc=98. Дата обращения 19.12.2017 г.)
41. Hashimoto H., Toide K., Kitamura R., Fujita M., et al. Gene structure of CYP3A4, an adult-specific form of cytochrome P450 in human livers, and its transcriptional control. *Eur J Biochem.* 1993;218(2):585-595.
42. Simvastatin: new contraindications, precautions and dosage recommendations. Available at: www.tga.gov.au/alert/simvastatin-new-contraindications-precautions-and-dosage-recommendations. Accessed 10.01.2018.
43. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. Available at: www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm. Accessed 10.01.2018.
44. Simvastatin: updated advice on drug interactions. Available at: www.gov.uk/drug-safety-update/simvastatin-updated-advice-on-drug-interactions. Accessed 10.01.2018.
45. New data on the possible interaction of erythromycin with ergotamine and colchicine. Available at: www.dari.kz/pages/964. Accessed 15.01.2018.
46. Escitalopram (Seroplex®) et allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Available at: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8507c2b9d18019576f0d2e13a53c2cbf.pdf. Accessed 01.12.2018.
47. Domperidone – QT-interval prolongation and associated arrhythmia. Available at: www.swissmedic.ch/marktueberwachung/. Accessed 01.12.2018.
48. Quetiapinum. Safety precautions. Available at: www.dec.gov.ua/index.php/ua/zvedena-informatsiya-z-bezpeki/zasterezhennya-z-bezpeki-2014/327-17-06-14-zasterezhennya-z-bezpeki/352-kvetiapin. Accessed 01.12.2018. Ukrainian. (Кветиапін. Застереження з безпеки. Available at: www.dec.gov.ua/index.php/ua/zvedena-informatsiya-z-bezpeki/zasterezhennya-z-bezpeki-2014/327-17-06-14-zasterezhennya-z-bezpeki/352-kvetiapin. Accessed 01.12.2018.)
49. Domperidon. Safety precautions. Available at: www.dec.gov.ua/index.php/ua/zvedena-informatsiya-z-bezpeki/zasterezhennya-z-bezpeki-2013/146-25-04-13-zasterezhennya-z-bezpeki/157-domperidon. Accessed 01.12.2018. Ukrainian. (Домперидон. Застереження з безпеки. Available at: www.dec.gov.ua/index.php/ua/zvedena-informatsiya-z-bezpeki/zasterezhennya-z-bezpeki-2013/146-25-04-13-zasterezhennya-z-bezpeki/157-domperidon. Accessed 01.12.2018.)
50. Amendments have been made to the instructions for the medical use of drugs with INN – domperidone in the dosage form of a tablet, suspension, drops, syrup. Available at: <http://dari.kz/pages/1404>. Accessed 01.12.2018. Russian. (Внесены изменения в инструкцию по медицинскому применению препаратов с МНН – домперидон в лекарственной форме таблетки, суспензия, капли, сироп. Доступно по адресу: <http://dari.kz/pages/1404>. Дата обращения 01.12.2018.)