

Prokinétiques chez le patient de réanimation : quand et lesquels ?

Promotility agents during critical illness: which drug and when to administer?

A.-M. Dive

Reçu le 15 février 2011 ; accepté le 26 avril 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé L'intérêt de la nutrition entérale est bien établi chez les malades de réanimation. Dans la pratique cependant, les objectifs nutritionnels ne peuvent pas toujours être atteints en raison d'une vidange gastrique ralentie, attestée au lit du malade par des résidus gastriques abondants. Ces retards de vidange gastrique peuvent aboutir à un déficit nutritionnel. Cet article fait le point sur la place et le choix des agents prokinétiques en soins intensifs, dans le but d'améliorer la tolérance digestive à l'alimentation entérale. Une approche pratique basée sur la compréhension des mécanismes étiopathogéniques et individualisée est proposée. *Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).*

Mots clés Alimentation entérale · Prokinétiques · Réanimation

Abstract Despite the well-known advantages of enteral nutrition in intensive care patients, a delay in gastric emptying is often observed and precludes delivery of full nutritional support by the enteral route. This article focuses on the place and choice of digestive promotility agents for improving tolerance of enteral nutrition during critical illness. A comprehensive and individualized approach is proposed. *To cite this journal: Réanimation 20 (2011).*

Keywords Enteral nutrition · Promotility agent · Intensive care unit

Introduction

Les avantages de la nutrition entérale sur la nutrition parentérale (apport nutritionnel plus complet et plus physiologique, moindre incidence d'infections, maintien d'une trophicité digestive, coût moindre) sont actuellement bien établis dans

le milieu de la réanimation ; face au patient en état critique, la plupart des réanimateurs sont aujourd'hui attentifs à débiter une alimentation entérale précoce et à privilégier un apport nutritionnel entéral.

Cependant, l'alimentation entérale constitue souvent un défi pour le réanimateur en raison de troubles de vidange gastrique s'exprimant par la survenue de résidus gastriques importants dès l'instauration de l'alimentation entérale ou lors de l'augmentation de son débit. Devant cette situation, plutôt que de ralentir, voire suspendre la nutrition en l'attente d'une récupération des fonctions digestives, l'administration de prokinétiques est souvent envisagée.

Afin de déterminer la place des prokinétiques et d'aider au choix de l'agent optimal, il est important de comprendre la nature et l'étiopathogénie des anomalies présentes. Dans cet article, nous tentons de faire le point sur les différents prokinétiques disponibles pour améliorer la tolérance à l'alimentation entérale, leurs indications et les modalités d'administration.

Vidange gastrique : rappels physiologiques

Sur le plan fonctionnel, l'estomac est divisé en deux zones distinctes agissant de manière coordonnée : la partie proximale (fundus) et la partie distale (antrum gastrique et pylore) [1–3]. Après ingestion des liquides, la partie proximale exerce d'abord une fonction « réservoir » par un phénomène de relaxation accommodative ; la relaxation fundique par inhibition de la contraction tonique de la musculature lisse permet le remplissage de l'estomac sans majoration importante des pressions intragastriques. Des contractions fundiques surajoutées permettent de délivrer les ingesta vers l'estomac distal.

La partie distale de l'estomac est un déterminant essentiel de la vidange gastrique ; elle est animée de contractions permettant le broyage des aliments (dans le cas des solides) et la vidange du contenu gastrique vers le duodénum [1–3]. On y distingue un flux (transpylorique) à la fois péristaltique et non péristaltique [4,5]. Le flux péristaltique est engendré par des contractions antrales stimulées par les présences

A.-M. Dive (✉)

Service des soins intensifs, cliniques universitaires de Mont-Godinne, université catholique de Louvain, B-5530 Yvoir, Belgique
e-mail : alain-michel.dive@uclouvain.be

des nutriments et se propageant de manière péristaltique à travers le pylore et vers le duodénum [6]. Un flux non péristaltique, généré par un gradient de pression entre l'estomac et le duodénum sur un pylore ouvert, est également observé [7].

Le pylore joue un rôle spécifique pour réguler la vidange gastrique et empêcher le reflux duodéno-gastrique ; l'enregistrement des pressions pyloriques peut en effet montrer des contractions soutenues et isolées, souvent associées à des élévations du tonus de la région pylorique, qui réduisent le flux transpylorique [8].

Cette régulation du flux transpylorique est obtenue grâce à la présence de récepteurs duodénaux (réagissant à des stimuli mécaniques, chimiques ou osmotiques) agissant par un mécanisme de rétrofeed-back via des voies neuronales excitatrices ascendantes sur le pylore. Cela permet d'éviter que ne soit délivrée à l'intestin une quantité de nutriments qui dépasse sa propre capacité d'absorption. La vidange gastrique maximale est donc limitée physiologiquement. Pour les glucides par exemple, la vitesse de vidange gastrique est limitée à 2–3 kcal/min [9].

Vidange gastrique des malades de réanimation

Anomalies motrices

Différentes anomalies de motilité gastro-duodénale contribuant à ralentir la vidange gastrique ont été observées chez les malades de réanimation [10–14]. Celles-ci concernent l'estomac proximal, l'estomac distal (antre et pylore) ainsi que le duodénum (Fig. 1).

Dans l'estomac proximal, on a pu observer une diminution de la fréquence et de l'amplitude des contractions fundiques

ainsi qu'une perte de récupération du tonus fundique susceptibles de réduire le transfert des nutriments vers l'estomac distal [10]. Dans l'estomac distal, on peut souvent objectiver une hypomotilité antrale (diminution de la fréquence et de l'amplitude des contractions antrales) [11], ainsi que des élévations du tonus pylorique de base avec des contractions pyloriques isolées et soutenues [12]. Enfin, certains patients présentent des contractions duodénales rétrogrades ou même une dyskinésie duodénale complète (contractions soutenues et anarchiques, rapportées également dans les syndromes de pseudo-obstruction intestinale) [13] avec perte de la coordination motrice antropyloroduodénale, contribuant à un reflux duodéno-gastrique. Cliniquement, cela peut expliquer la détection d'abondants résidus gastriques d'allure biliaire (reflux duodéno-gastrique) quelques fois rencontrés chez nos patients.

Les mécanismes sous-jacents à ces anomalies sont imparfaitement élucidés. Une hypersensibilité à la présence des nutriments dans l'intestin a été évoquée [12]. Également, on a pu démontrer la présence d'un feed-back neurohormonal excessif, médié principalement par la cholécystokinine (CCK) et le peptide YY [14].

Prévalence des troubles de vidange gastrique

On estime que 50 à 60 % des malades de réanimation présentent des manifestations d'intolérance digestive au cours de l'alimentation entérale, évoquant un retard de vidange gastrique [15]. La prévalence exacte est cependant mal connue en raison de l'imprécision des méthodes d'évaluation de la vidange gastrique au lit du malade. En effet, la vidange gastrique est le plus souvent estimée à partir de la mesure du

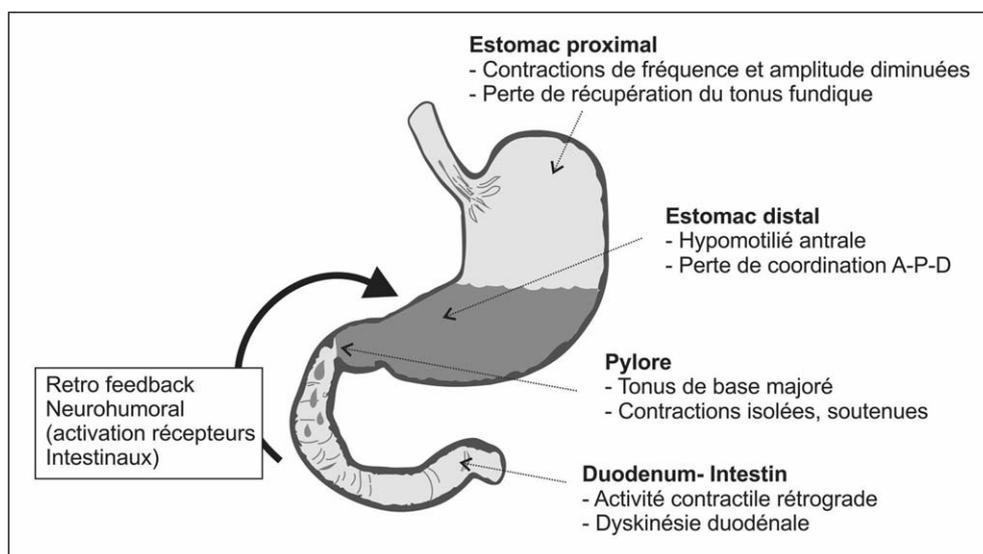


Fig. 1 Anomalies de motilité gastro-intestinale contribuant aux troubles de vidange gastrique du patient de réanimation. A-P-D : antropyloroduodénale

volume des résidus gastriques dont l'interprétation est limitée par une série de facteurs.

Mesure des résidus gastriques comme indicateur de la vidange gastrique

Traditionnellement, il est recommandé de vérifier régulièrement le volume du résidu gastrique au cours de l'alimentation entérale. Le but supposé est de détecter un retard de vidange gastrique pour prévenir des complications (régurgitations, reflux gastro-œsophagien, vomissements) pouvant engendrer des pneumonies d'inhalation.

Cependant, de nombreux travaux ont remis en cause la validité et l'interprétation de cette mesure. En effet, il apparaît que :

- le volume du résidu peut dépendre de la position et des caractéristiques de la sonde gastrique, de l'opérateur qui effectue la mesure ainsi que du volume de la seringue utilisée pour la mesure [16,17] ;
- la relation entre la mesure du résidu et la vidange gastrique évaluée par une méthode de référence est assez faible [16,18] ;
- la relation entre le volume des résidus et la survenue d'une pneumonie d'inhalation est controversée [19,20].

Par ailleurs, et découlant logiquement de ces constats, il n'y a pas de consensus ni sur le volume acceptable des résidus ni sur la fréquence à laquelle ils doivent être mesurés. En pratique, de nombreux auteurs retiennent un seuil de 250 ml au-delà duquel la fréquence des inhalations pulmonaires serait augmentée si la mesure (faite toutes les quatre heures) dépasse cette valeur à deux reprises [19]. On remarquera toutefois la tendance récente à augmenter le seuil de tolérance au-delà de 250 ml ; des recommandations américaines récentes [20] tolèrent un volume de résidus gastriques de 500 ml, rejoignant en cela l'étude REGANE qui montre l'absence de complications accrues en optant pour ce seuil [21]. Il est vraisemblable que l'augmentation dans le temps (tendance) du volume de résidus chez un même patient au cours d'une alimentation à débit constant soit plus évocatrice d'un retard de vidange qu'un seuil absolu, déterminé sur une mesure unique. En effet, l'estomac n'est jamais vide au cours d'une alimentation gastrique continue, et le résidu physiologique attendu devrait être constant à vidange gastrique stable, pour autant que le débit administré reste inchangé [22].

Facteurs prédisposant aux troubles de vidange gastrique

Le Tableau 1 reprend une liste de facteurs susceptibles de contribuer à un retard de vidange gastrique chez les malades

de réanimation. Schématiquement, ceux-ci peuvent être répartis en cinq grandes catégories :

- les facteurs liés au diagnostic d'admission ;
- les facteurs liés au terrain sous-jacent ;
- les complications digestives secondaires intercurrentes ;
- les facteurs médicamenteux ;
- les anomalies métaboliques ou électrolytiques.

De cette liste, on insistera sur la fréquence particulière des troubles de vidange gastrique chez les patients neurotraumatisés [23], en particulier en cas d'hypertension intracrânienne [24]. Parmi les nombreuses médications susceptibles de freiner la vidange gastrique, les analgésiques (benzodiazépines et opiacés) ainsi que les catécholamines (dopamine et adrénaline principalement) jouent souvent un rôle prépondérant [25,26]. L'hyperglycémie a un effet délétère bien démontré sur la motilité et la vidange gastrique [27]. Par ailleurs, il faudra toujours garder à l'esprit que des complications

Tableau 1 Troubles de vidange gastrique : principaux facteurs favorisants

1. Terrain-comorbidités
– Diabète
– Insuffisance rénale
– Affections endocriniennes
– Autres
2. Affection aiguë
– Traumatisme crânien
– Hypertension intracrânienne
– Affection aiguë du système nerveux central
– Traumatisme médullaire
– Chirurgie
– Traumatisme abdominal
– Sepsis
– Pancréatite
– Autres
3. Affections digestives intercurrentes
– Ulcère gastroduodénal
– Cholécystite alithiasique
– Pancréatite
– Ischémie mésentérique
4. Médications
– Opiacés
– Anticholinergiques
– Vasopresseurs (dopamine, adrénaline)
– Agents sédatifs
– Autres
5. Anomalies métaboliques/électrolytiques
– Hyperglycémie
– Urémie
– Hypokaliémie

digestives intercurrentes survenant pendant le séjour (cholécystite alithiasique, ischémie mésentérique, pancréatite, ulcère gastroduodénal) peuvent être à l'origine d'une intolérance à l'alimentation entérale.

Agents prokinétiques

Les agents prokinétiques actuellement disponibles sont principalement le métoclopramide et l'érythromycine, accessoirement la dompéridone et la néostigmine (Tableau 2). D'autres agents prometteurs sont actuellement en cours d'investigation.

Métoclopramide et alizapride

Le métoclopramide et l'alizapride agissent surtout comme antagonistes des récepteurs dopaminergiques (D2) centraux et périphériques. Le métoclopramide possède aussi une action agoniste sur les récepteurs 5-hydroxytryptamine (5-HT)-4 périphériques, avec action antagoniste partielle sur les récepteurs 5-hydroxytryptamine (5-HT)-3 [28]. Largement utilisé en dehors des soins intensifs, le métoclopramide accélère la vidange gastrique en stimulant la survenue de contractions gastriques intenses [15]. Il peut être administré par voie entérale ou préférentiellement intraveineuse (10 mg/6 à 8 h). Ses effets bénéfiques sur la vidange gastrique des patients de soins intensifs ont été démontrés dans de nombreuses études [29–36], à l'exception des patients traumatisés crâniens [37]. Son utilisation doit être prudente en insuffisance rénale, où son accumulation peut précipiter des symptômes extrapyramidaux (agitation, dyskinésie, mouvements anormaux) [38]. Par ailleurs, une majoration de la pression intracrânienne a été observée chez le neurotraumatisé [39]. Une tachyphylaxie

après quelques jours de traitement a été rapportée dans la gastroparésie diabétique et est également présente chez les malades de réanimation [34].

Érythromycine

Agoniste des récepteurs à la motiline sur les neurones et les myocytes de l'antra gastrique et du duodénum, l'érythromycine (comme d'autres macrolides) accélère la vidange gastrique à des doses inférieures à son activité antibiotique. Il améliore la coordination de la motilité antroduodénale par stimulation de la motilité antrale, réduction du tonus pylorique et abolition des contractions pyloriques indépendantes [40].

Son effet gastrokinétique est dose-dépendant ; à très petites doses (40 mg), il induit des fronts d'activité du complexe moteur migrant interdigestif (phases III) dans l'antra gastrique. À plus haute dose (200 mg), il induit de puissantes contractions antrales prolongées, avec un effet marqué sur la vidange gastrique [41] ; il a été cependant suggéré que des doses intermédiaires (70 mg) seraient tout aussi efficaces (que 200 mg) sur la vidange gastrique [42]. Dans la dernière décennie, plusieurs travaux ont pu démontrer son efficacité en réanimation à travers des études aux critères d'inclusion et d'évaluation (durée, objectifs recherchés) variables [29,34,35,42–45]. Les doses proposées sont de 1 à 3 mg/kg par 6 à 12 heures par voie intraveineuse.

L'enthousiasme sur son utilisation a été tempéré par les craintes de cardiotoxicité et d'induction de résistance bactérienne ; l'érythromycine en effet allonge la repolarisation (espace QT) avec un risque d'arythmies fatales, surtout si elle est utilisée avec d'autres substances inhibitrices du cytochrome P450 (en particulier de type 3A4) [46]. Quant au risque d'apparition d'une résistance bactérienne aux antibiotiques, celui-ci est resté jusqu'à présent théorique. Enfin, l'hyperglycémie [47] et l'utilisation de catécholamines

Tableau 2 Principaux prokinétiques disponibles

Substance	Mécanisme d'action	Site d'action	Mode d'administration	Effets secondaires
Métoclopramide	Antag. D2	Estomac (++)	10 mg/6–8 h, i.v.	Tachyphylaxie
	Ag. 5-HT4 (Antag. 5-HT3)	Intestin (+)	10 mg/j si dialyse	Symptômes extrapyramidaux Hypertension intracrânienne ?
Érythromycine	Ag. motiline	Estomac (++) Intestin (+)	1–3 mg/kg/ 6 à 12 heures, i.v.	Tachyphylaxie Toxicité cardiaque Résistance bactérienne ?
Dompéridone	Antag. D2	Estomac (+) Intestin (?)	10 mg/8 h, per os (ou SG)	
Néostigmine	Ag. cholinergique	Côlon (+) Intestin (?)	0,35–2,5 mg/j, i.v.	Syndrome cholinergique

Antag. : antagoniste ; Ag. : agonsite ; SG : sonde gastrique ; i.v. : intraveineux ; ++ : action prononcée ; + : action modérée ; ? : action douteuse ou inconnue.

[48] peuvent atténuer l'efficacité prokinétique de l'érythromycine. Comme pour le métoclopramide, une tachyphylaxie est décrite lors de son utilisation [34,35].

Dompéridone

La dompéridone, comme le métoclopramide, agit comme antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2. Elle est administrée par voie orale (10 mg/8 h), passe peu la barrière hématoencéphalique et présente donc des risques moindres d'effets secondaires centraux que le métoclopramide [49]. L'absence de forme intraveineuse limite fortement son utilité dans le cadre des soins intensifs.

Néostigmine

Les inhibiteurs des cholinestérases, comme la néostigmine, accroissent les concentrations d'acétylcholine aux jonctions neuromusculaires du tractus gastro-intestinal, augmentant ainsi la contractilité et le transit intestinal. Bien qu'une étude pilote ait pu montrer une tendance à l'amélioration de la tolérance à l'alimentation entérale en soins intensifs [50], son utilité reste actuellement confinée au traitement du syndrome de pseudo-occlusion colique (syndrome d'Ogilvie) [51].

Autres agents potentiels (ou en cours d'investigation)

Les opiacés exogènes freinent le transit et la vidange gastrique par leur action sur les récepteurs μ du tractus gastro-intestinal [52] ; il serait donc logique d'empêcher cette action périphérique indésirable par l'utilisation simultanée d'antagonistes opioïdes. La naloxone administrée par voie entérale (afin de minimiser l'antagonisme des effets centraux des opiacés) à la dose de 8 mg/6 h chez des patients sous fentanyl a permis une amélioration de la tolérance à l'alimentation entérale avec réduction des pneumonies sous ventilation mécanique [53]. D'autres antagonistes opioïdes μ sélectifs et ne pénétrant pas la barrière hématoencéphalique (n'interférant pas avec l'effet analgésique) pourraient s'avérer plus intéressants mais doivent encore être évalués : l'alvimopan et la méthylalantrexone.

D'autres substances possèdent également des propriétés prokinétiques intéressantes (la dexloglumide, antagoniste des récepteurs à la cholecystokinine ; la ghréline ; certains agonistes partiels des récepteurs à la sérotonine [5-HT₄]), mais n'ont pas été suffisamment investiguées pour être positionnées valablement aux soins intensifs à l'heure actuelle.

Quand prescrire des prokinétiques ?

Même si l'intérêt d'une nutrition entérale est bien établi chez les malades de réanimation, nous ne disposons d'aucune

étude randomisée démontrant que la poursuite d'une alimentation entérale chez des patients présentant des troubles moteurs digestifs est bénéfique en termes de pronostic. De même, il n'a pas été définitivement démontré que l'administration systématique de prokinétiques offrait un avantage sur les paramètres de survie, de durée de séjour ou de pneumonies.

De plus, lors du recours éventuel aux prokinétiques, on doit garder à l'esprit l'existence possible d'anomalies plus diffuses de la motilité gastro-intestinale contribuant à réduire la capacité d'absorption intestinale chez les malades les plus graves ; il ne sert à rien de « forcer » une vidange gastrique si l'intestin ne peut absorber les nutriments en aval. Il n'est pas exclu en effet que cela puisse expliquer la survenue plus fréquente de diarrhées chez les malades sous prokinétiques gastriques [54].

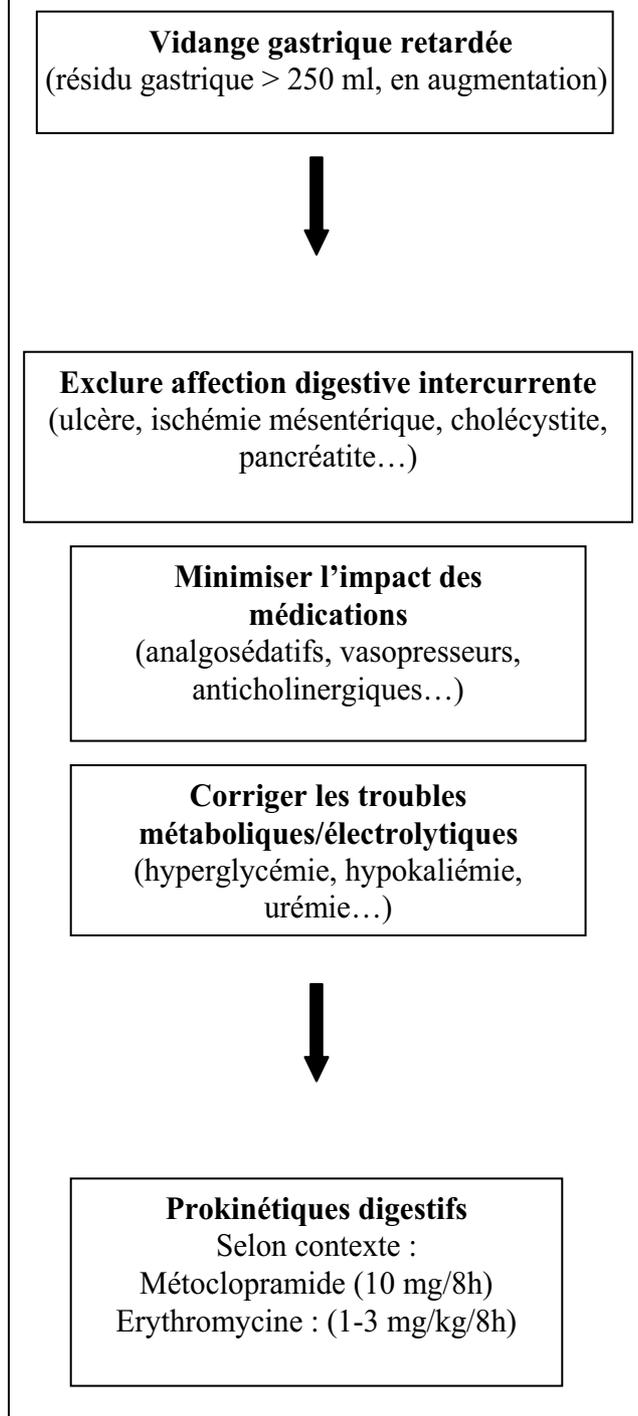
Dans l'état actuel de nos connaissances, l'administration de prokinétiques doit donc rester prudente et ne devrait de toute façon être envisagée que lorsqu'il existe un retard de vidange gastrique objectif ne permettant pas un apport calorique suffisant. Malgré les incertitudes sur l'interprétation des résidus gastriques, il apparaît sage de ne l'envisager qu'à partir de résidus élevés (supérieurs à 250 ml) et en augmentation.

Préalablement, il faudra s'assurer qu'aucune affection digestive n'est susceptible d'être à l'origine des retards de vidange (par exemple : ulcère gastroduodéal, ischémie mésentérique, cholécystite alithiasique...). Les éventuelles anomalies métaboliques et électrolytiques auront été corrigées, et l'impact des médicaments susceptibles de contribuer aux troubles moteurs digestifs aura été minimisé préalablement dans la mesure du possible (Tableau 3). La place de la nutrition postpylorique, soit comme alternative aux prokinétiques, soit en cas d'échec des prokinétiques comme souvent positionnée par plusieurs auteurs, reste à préciser. Dans le travail de Boivin et Levy [55], l'alimentation gastrique avec érythromycine était équivalente à l'alimentation postpylorique en termes d'atteinte des objectifs nutritionnels.

Choix du prokinétique

Chez le patient avec intolérance à l'alimentation entérale, compte tenu des agents disponibles, le choix se fera en pratique entre le métoclopramide et l'érythromycine. En termes d'activité prokinétique, certaines données plaideraient en faveur de l'érythromycine [34], et une combinaison des deux substances pourrait s'avérer plus efficace que chacune séparément [35]. Compte tenu des propriétés des deux agents, il paraît cependant logique de guider son choix selon le contexte médical et les éventuelles médications concomitantes. Chez un neurotraumatisé (efficacité douteuse du métoclopramide, risque potentiel si hypertension intracrânienne) ou chez un patient insuffisant rénal,

Tableau 3 Administration de prokinétiques en alimentation entérale : attitude pratique



l'érythromycine semble préférable ; par contre, chez un patient souffrant de cardiopathie ou recevant d'autres médicaments allongeant l'espace Q-T (amiodarone, halopéridol, etc.), il paraît plus raisonnable de choisir le métoclopramide.

On rappellera la présence d'une tachyphylaxie tant pour l'érythromycine que pour le métoclopramide : après une

semaine de traitement, respectivement 31 % (érythromycine) et 16 % (métoclopramide) des patients recevant l'un ou l'autre prokinétique continuaient à tolérer leur alimentation dans l'étude de Nguyen et al. [34], la combinaison des deux prokinétiques semblant retarder cette tachyphylaxie [35]. Compte tenu de ces éléments, il apparaît légitime de réévaluer la poursuite des prokinétiques après quelques jours de traitement (trois à quatre jours ?) en fonction de la réponse obtenue.

Conclusion

Malgré l'efficacité démontrée des prokinétiques digestifs sur la vidange gastrique des malades de réanimation, nous ne disposons pas actuellement de données suffisantes sur leur bénéfice en termes de morbidité (diminution de l'incidence de pneumonies, amélioration de l'absorption digestive et de l'état nutritionnel) et de mortalité. Dans ces conditions, leur administration doit rester prudente et n'être envisagée qu'après une recherche systématique des facteurs prédisposant à un retard de vidange gastrique, qui seront corrigés chaque fois que possible. Compte tenu des propriétés et des effets secondaires des deux principaux prokinétiques gastriques (métoclopramide et érythromycine), le choix peut être guidé par la situation clinique existante. La durée du traitement ne devrait pas dépasser quelques jours quelle que soit la réponse, étant donné la survenue rapide d'une tachyphylaxie à ces deux substances.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Collins PJ, Houghton LA, Read NW, et al (1991) Role of the proximal and distal stomach in mixed solid and liquid meal emptying. *Gut* 32:615-9
- Quigley EM (1996) Gastric and small intestinal motility in health and disease. *Gastroenterol Clin North Am* 25:113-45
- Minami H, McCallum RW (1984) The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. *Gastroenterology* 86:1592-610
- Hausken T, Mundt M, Samsom M (2002) Low antroduodenal pressure gradients are responsible for gastric emptying of a low-caloric liquid meal in humans. *Neurogastroenterol Motil* 14:97-105
- Indireshkumar K, Brasseur JG, Faas H, et al (2000) Relative contributions of "pressure pump" and "peristaltic pump" to gastric emptying. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 278: G604-G616
- Houghton LA, Read NW, Heddle R, et al (1988) Motor activity of the gastric antrum, pylorus, and duodenum under fasted conditions and after a liquid meal. *Gastroenterology* 94:1276-84
- Tougas G, Anvari M, Dent J, et al (1992) Relation of pyloric motility to pyloric opening and closure in healthy subjects. *Gut* 33:466-71

8. Heddle R, Dent J, Toouli J, Read NW (1988) Topography and measurement of pyloric pressure waves and tone in humans. *Am J Physiol* 255:G490–G7
9. Brener W, Hendrix TR, McHugh PR (1983) Regulation of the gastric emptying of glucose. *Gastroenterology* 85:76–82
10. Nguyen NQ, Fraser RJ, Chapman M, et al (2006) Proximal gastric response to small intestinal nutrients is abnormal in mechanically ventilated critically ill patients. *World J Gastroenterol* 12:4383–8
11. Dive A, Moulart M, Jonard P, et al (1994) Gastroduodenal motility in mechanically ventilated critically ill patients. A manometric study. *Crit Care Med* 22:441–7
12. Chapman M, Fraser R, Vozzo R, et al (2005) Antropyloro-duodenal motor responses to gastric and duodenal nutrient in critically ill patients. *Gut* 54:1384–90
13. Dive A, Foret F, Jamart J, et al (1995) Gastrointestinal motility in critically ill patients with large volume of gastric aspirates. Manometric evidence for intestinal pseudoobstruction. *Intensive Care Med Suppl* 1:S67 (abstract)
14. Nguyen NQ, Fraser RJ, Bryant LK, et al (2007) The relationship between gastric emptying, plasma cholecystokinin, and peptide YY in critically ill patients. *Crit Care* 11:R132
15. Deane AM, Fraser RJ, Chapman MJ (2009) Prokinetic drugs for feed intolerance in critical illness: current and potential therapies. *Crit Care Resusc* 11:132–43
16. Zaloga GP, Marik P (2000) Promotility agents in the intensive care unit. *Crit Care Med* 28:2657–9
17. Metheny N (1993) Minimizing respiratory complications of nasogastric tube feedings: state of the science. *Heart Lung* 22:213–23
18. Ritz MA, Fraser R, Edwards N, et al (2001) Delayed gastric emptying in ventilated critically ill patients: measurement by 13 C-octanoic acid breath test. *Crit Care Med* 29:1744–9
19. Metheny NA, Schallom L, Oliver DA, Clouse RE (2008) Gastric residual volume and aspiration in critically ill patients receiving gastric feedings. *Am J Crit Care* 17:512–9
20. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al (2009) Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 33:277–316
21. Montejo JC, Minambres E, Bordeje L, et al (2010) Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *Intensive Care Med* 36:1386–93
22. Lin HC, Van Citters GW (1997) Stopping enteral feeding for arbitrary gastric residual volume may not be physiologically sound: results of a computer simulation model. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 21:286–9
23. Kao CH, ChangLai SP, Chieng PU, Yen TC (1998) Gastric emptying in head-injured patients. *Am J Gastroenterol* 93:1108–12
24. Garrick T, Mulvihill S, Buack S, et al (1988) Intracerebroventricular pressure inhibits gastric antral and duodenal contractility but not acid secretion in conscious rabbits. *Gastroenterology* 95:26–31
25. Dive A, Foret F, Jamart J, et al (2000) Effect of dopamine on gastrointestinal motility during critical illness. *Intensive Care Med* 26:901–07
26. Tarling MM, Toner CC, Withington PS, et al (1997) A model of gastric emptying using paracetamol absorption in intensive care patients. *Intensive Care Med* 23:256–60
27. Chapman M, Fraser R, Matthews G, et al (2009) Glucose absorption and gastric emptying in critical illness. *Crit Care* 13:R140
28. Albibi R, McCallum RW (1983) Metoclopramide: pharmacology and clinical application. *Ann Intern Med* 98:86–95
29. MacLaren R, Kiser TH, Fish DN, Wischmeyer PE (2008) Erythromycin vs metoclopramide for facilitating gastric emptying and tolerance to intragastric nutrition in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 32:412–9
30. Sustic A, Zelic M, Protic A, et al (2005) Metoclopramide improves gastric but not gallbladder emptying in cardiac surgery patients with early intragastric enteral feeding: randomized controlled trial. *Croat Med J* 46:239–44
31. MacLaren R, Patrick WD, Hall RI, et al (2001) Comparison of cisapride and metoclopramide for facilitating gastric emptying and improving tolerance to intragastric enteral nutrition in critically ill, mechanically ventilated adults. *Clin Ther* 23:1855–66
32. MacLaren R, Kuhl DA, Gervasio JM, et al (2000) Sequential single doses of cisapride, erythromycin, and metoclopramide in critically ill patients intolerant to enteral nutrition: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Crit Care Med* 28:438–44
33. Jooste CA, Mustoe J, Collee G (1999) Metoclopramide improves gastric motility in critically ill patients. *Intensive Care Med* 25:464–8
34. Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, et al (2007) Erythromycin is more effective than metoclopramide in the treatment of feed intolerance in critical illness. *Crit Care Med* 35:483–9
35. Nguyen NQ, Chapman M, Fraser RJ, et al (2007) Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: one drug or two? *Crit Care Med* 35:2561–7
36. Calcroft RM, Joynt G (1999) Metoclopramide improves gastric motility. *Intensive Care Med* 25:1339–40
37. Marino LV, Kiratu EM, French S, Nathoo N (2003) To determine the effect of metoclopramide on gastric emptying in severe head injuries: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Br J Neurosurg* 17:24–8
38. Ganzini L, Casey DE, Hoffman WF, McCall AL (1993) The prevalence of metoclopramide-induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders. *Arch Intern Med* 153:1469–75
39. Deehan S, Dobb GJ (2002) Metoclopramide-induced raised intracranial pressure after head injury. *J Neurosurg Anesthesiol* 14:157–60
40. Fraser R, Shearer T, Fuller J, et al (1992) Intravenous erythromycin overcomes small intestinal feedback on antral, pyloric, and duodenal motility. *Gastroenterology* 103:114–9
41. Otterson MF, Sama SK (1990) Gastrointestinal motor effects of erythromycin. *Am J Physiol* 259:G355–G63
42. Ritz MA, Chapman MJ, Fraser RJ, et al (2005) Erythromycin dose of 70 mg accelerates gastric emptying as effectively as 200 mg in the critically ill. *Intensive Care Med* 31:949–54
43. Reigner J, Bensaid S, Perrin-Gachadoat D, et al (2002) Erythromycin and early enteral nutrition in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 30:1237–41
44. Berne JD, Norwood SH, McAuley CE, et al (2002) Erythromycin reduces delayed gastric emptying in critically ill trauma patients: a randomized, controlled trial. *J Trauma* 53:422–5
45. Chapman MJ, Fraser RJ, Kluger MT, et al (2000) Erythromycin improves gastric emptying in critically ill patients intolerant of nasogastric feeding. *Crit Care Med* 28:2334–7
46. Ray WA, Murray KT, Meredith S, et al (2004) Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 351:1089–96
47. Petrakis IE, Vrachassotakis N, Sciacca V, et al (1999) Hyperglycaemia attenuates erythromycin-induced acceleration of solid-phase gastric emptying in idiopathic and diabetic gastroparesis. *Scand J Gastroenterol* 34:396–403
48. Barnert J, Goebel J, Neeser G, et al (1999) High doses of catecholamines diminish the effect of erythromycin on antral motility and gastric emptying in intensive care unit patients. In: Herbert MK, Holzer P, Roewer N, eds. *Problems of the gastrointestinal tract in anesthesia, the perioperative period, and intensive care*. New York: Springer Verlag 83–7
49. Patterson D, Abell T, Rothstein R, et al (1999) A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in

- the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 94:1230–4
50. Lucey MA, Patil V, Girling K, et al (2003) Does neostigmine increase gastric emptying in the critically ill? — results of a pilot study. *Crit Care Resusc* 5:14–9
 51. Ponc RJ, Saunders MD, Kimmey MB (1999) Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *N Engl J Med* 341:137–41
 52. Murphy DB, Sutton JA, Prescott LF, Murphy MB (1997) Opioid-induced delay in gastric emptying: a peripheral mechanism in humans. *Anesthesiology* 87:765–70
 53. Meissner W, Dohrn B, Reinhart K (2003) Enteral naloxone reduces gastric tube reflux and frequency of pneumonia in critical care patients during opioid analgesia. *Crit Care Med* 31:776–80
 54. Nguyen NQ, Ching K, Fraser RJ, et al (2008) Risk of *Clostridium difficile* diarrhoea in critically ill patients treated with erythromycin-based prokinetic therapy for feed intolerance. *Intensive Care Med* 34:169–73
 55. Boivin MA, Levy H (1904) Gastric feeding with erythromycin is equivalent to transpyloric feeding in the critically ill. *Crit Care Med* 29:1916–9