

Pinaverium bromide, trimebutine maleate ve cisapride'in açlık safra kesesi hacmi ve postprandiyal safra kesesi boşalmasına etkileri

Effect of pinaverium bromide, trimebutine maleate and cisapride on interdigestive gallbladder volume and postprandial gallbladder emptying in normal subjects

Dr. Nadir YÖNETCİ, Dr. Serhat BOR, Dr. A. Ömer ÖZÜTEMİZ, Dr. Hakan YÜCEYAR, Dr. Galip ERSÖZ, Dr. Oktay TEKEŞİN, Dr. Tankut ILTER

Ege Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği, İzmir

ÖZET: On sağlıklı kişide oral yoldan verilen 100 mg pinaverium bromid'in (gastrointestinal kanala spesifik kalsiyum antagonisti), 200 mg trimebutin maleat'ın (enkefalinergik reseptör agonisti) ve 20 mg cisaprid'in (prokinetik ajan) açlık safra kesesi (SK) hacmine ve postprandial SK volümüne etkileri ultrasonografik yöntem kullanılarak plasebo ile birlikte karşılaştırılmıştır. Bunun için kişilerin açlık SK volümü ölçüldükten sonra ilaç veya plasebo verilmiş ve bir saat sonra ölçüm tekrarlanmıştır. Daha sonra standart bir sıvı test yemeğini takibeden 10, 20, 30, 40, 60. dakikalarda tekrar aynı ölçümler tekrarlanarak gelişen SK hacim değişimleri ve yemekten sonraki SK ejeksiyon fraksiyonu hesaplanarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Kendi aralarında ve plaseboya karşı değerlendirildiklerinde sadece trimebutin maleat grubunda ilaç alınmasından bir saat sonra ölçülen safra kesesi hacmi anlamlı olarak ($p < 0.05$) küçülmüştür (ortalama $\%21.8$ ve $22.6 \pm 8.2 \text{ cm}^3$ 'e karşın $28.6 \pm 6.2 \text{ cm}^3$). SK ejeksiyon fraksiyonu ise bütün gruplarda belirgin bir farklılık göstermemiştir. Sonuç olarak gastrointestinal kanal düz kasına etkileri kesin olarak bilinen bu ilaçlardan trimebutin maleat hariç diğerlerinin açlık safra kesesi hacmine bir etkisi olmamıştır. Bu çalışmada yer alan ilaçların standart sıvı gıda alımı sonrası izlenen safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu üzerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanamamıştır.

Anahtar kelimeler: Pinaverium bromid, trimebutin maleat, cisaprid, safra kesesi motilitesi

SON yıllarda gastrointestinal motilite alanında ki çalışmalar büyük gelişme göstermiş, bunun sonucunda da motilite düzenleyici birçok yeni ilaç piyasaya sunulmuştur. Dent (1) bu durumu şöyle özetlemektedir: "Endüstri yeni tedavi yolları geliştirmek için temel bilimlere ve klinik çalışmalara gereksinime duyar; klinisyen ise ilaç sağlayan endüstriye bağımlıdır. Bunların birarada uyumlu çalışması ise hasta için en büyük umuttur". Ülkemiz'de de son yıllarda birbiri ardından gastrointestinal motilite üzerine etkili olduğu bilinen

SUMMARY: We investigated the effects of pinaverium bromide, trimebutine maleate and cisapride versus placebo on the fasted and liquid meal induced gallbladder volumes in ten volunteers. Gallbladder volumes were measured by ultrasonographic method. Trimebutine maleate 200mg per os caused a significant decrease in the fasted gallbladder volume but the placebo did not cause any significant effect in the fasted gallbladder volume. (21.8% versus 2.1%, $p < 0.05$). Pinaverium bromide and cisaprid have not any significant effect on fasted gallbladder volume. The results demonstrate that gallbladder emptying in response to a single liquid meal stimulus is not altered by pinaverium bromide, trimebutine maleate and cisaprid.

Key words: Pinaverium bromide, trimebutin maleate, cisapride, gallbladder motility

ilaçlar piyasaya sunulmuştur; pinaverium bromide (PB), trimebutine maleate (TM) ve cisaprid bunların başlıcalarıdır. Gastrointestinal sistem düz kasına etkili bu ajanların, biliyer sistem düz kasına ve motilitesine etkisi gastrointestinal kanalın diğer bölgelerine göre daha az incelenmiştir (2). Çeşitli endikasyonlarla ve uzun süre kullanılması önerilen bu ilaçların açlık safra kesesi hacmine ve postprandiyal safra kesesi boşalmasına etkilerini bir arada araştırmak için bu çalışma yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde sağlık personeli olarak çalışan 10 gönüllü (5 erkek ve 5 kadın, ortalama yaş: 29.8 ± 6.9) şahıs katılmıştır. Herhangi bir gastrointestinal yakınması olanlar, daha önce mide duodenum veya safra yolları hastalıkları nedeni ile ameliyat geçirenler, şeker hastalığı olduğu bilinenler ve gebeler çalışma dışı bırakılmışlardır. Gönüllülerin sekizi daha önce yaptığımız ve diltiazemin safra kesesi motilitesine etkisini araştırdığımız bir diğer çalışmaya da (3) katılmışlar ve rutin bi-

Tablo 1. Plasebo ve ilaç gruplarında safra kesesi hacim değişimleri ve safra kesesi ejeksiyon fraksiyonları. Değerler ortalama±SD olarak sunulmuştur. Parantez içindeki değerler ise o grup için minimum ve maksimum değerleri göstermektedir.

Kullanılan ilaç	Açlık safra kesesi hacmi (cm3)	İlaç sonrası safra kesesi hacmi (cm3)	İlaç sonrası safra kesesi hacminde (%) değişim	Safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu (%)
Plasebo	26.4 ± 8.0	25.1 ± 6.1	-2.16 (-28.4 ve 46.1)	74.8 (55.0 ve 94.3)
Pinaverium bromide	26.6 ± 4.7	22.6 ± 5.6	-15.13 (-32.9 ve 0.9)	66.1 (12.8 ve 96.1)
Trimebutin maleat	28.6 ± 6.2	22.6 ± 8.2	-21.85* (-38.8 ve 14.7)	68.7 (50.7 ve 87.7)
Cisaprid	28.1 ± 11.4	26.4 ± 10.1	-2.05 (-35.6 ve 54.0)	60.4 (28.1 ve 96.0)

*Plaseboya göre anlamlı (p<0.05) azalma.

yokimyasal tetkikler, üst batin ultrasonografisi ve üst gastrointestinal endoskopi yapılarak organik patolojiler ekarte edilmiştir. Kalan iki gönüllüde de bu tetkikler yapılarak organik patolojiler ekarte edildi. Üst gastrointestinal endoskopide gastrit ve/veya Helicobacter pilori'nin varlığının saptanması dışlama kriteri olarak alınmadı. Gönüllülerin vücut kütle indeksleri hesaplanarak (4) normal sınırlarda olması şartı aranmıştır. Çalışmaya katılanlardan, incelemelerin yapılmasından bir hafta öncesinden itibaren hiçbir ilaç kullanılmaması istenmiş ve çalışma protokolü anlatılarak gerekli yazılı izin belgesi alınmıştır.

Her şahıs 12 saatlik gece açlığını takiben sabah saat 08.00 de sırt üstü yatar pozisyonda, hep aynı kişi tarafından (N.Y.) Shimadzu Shimasonic SDL-300 (3.5 Mhz prob ile) ultrasonografi cihazı kullanılarak tetkik edilmiştir. Safra kesesi volümünü bulmak için Dodds ve arkadaşlarının (5) önerdikleri aşağıdaki formül uygulanmıştır.

$$V = \frac{\pi}{6} L \cdot W \cdot H$$

V= Safra kesesi volümü, L= Sagittal planda safra kesesi uzunluğu, W ve H ise aksial planda safra kesesinin genişlik ve uzunluğudur. Tüm ölçümler santimetre cinsinden okunmuştur. Seri ölçümler yapılırken deriye silinmez bir kalem ile pozisyonu belirten işaretler konulmuş ve hasta derin inspirasyon yaparken iki kere ölçüm yapılarak bu değerlerin ortalaması asıl değer olarak kabul edilmiştir. Her gönüllünün muayenesinin başlangıcında, açlık safra kesesi volümü yukarıdaki formüle göre hesaplanarak kaydedilmiştir. Daha sonra başka bir odada kişilere rastgele herhangi bir etkili madde içermeyen iki adet placebo

kapsül (İLSAN-İLTAS, İstanbul), Pinaverium bromide 50 mg. lık iki tablet (Dicetel, Dr. F. Frik, İstanbul), Trimebutine maleate 100mg'lık iki tablet. (Debridat, Abdi İbrahim, İstanbul) veya Cisaprid 10 mg'lık iki tablet (Sisarid, İLSAN-İLTAS, İstanbul) şeklinde düzenlenen ve birbirine benzer şekilde kağıt ile paketlenmiş ve üzerinde çalışmayı yürütenlerden sadece birisinin (A.Ö.Ö.) bildiği bir şifre yazılı paketlerden birisi açılarak şahsa 50 ml oda sıcaklığında su yardımıyla içirilmiştir. Bundan bir saat süre sonra tekrar safra kesesi volümü ölçülmüştür, bu süre adı geçen ilaçların kanda etkili düzeylere çıkması için yeterli olan süredir (6-8). Bu ikinci ölçümden hemen sonra şahıslara standart sıvı gıda olarak 250 ml Ensure plus (375 k. kalori/250 ml., M&R Laboratoria, ithal eden Abbott Laboratuvarı İstanbul) içirilmiştir. Bundan sonra 40 dakika boyunca her 10 dakikada bir ve en son olarak da 60. dakikada safra kesesi volümü ölçülmüştür. Ölçümler arasında şahıslar serbest bırakılmışlar ancak başkaca birşey yemeleri, içmeleri, tütün kullanmaları yasaklanmıştır.

Standart test yemeğinin yenmesinden hemen önceki safra kesesi volümü referans değer kabul edilerek, yemek uyarımına bağlı safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır(9).

$$EF_i = \frac{V_p - V_i}{V_p} \cdot 100$$

EF_i= Herhangi bir andaki ejeksiyon fraksiyonudur (i= 10, 20, 30, 40, 60. dakikalar için hesaplanabilir). V_p= Test yemeğinden önceki safra kesesi volümü. V_i= Değişik zamanlar için safra kesesi volümü. Bir muayene bittikten sonra en az beş

gün geçmeden kişiye ikinci bir muayene uygulanamamıştır. Böylece her gönüllü şahıs toplam olarak dört muayene seansından geçirilmiştir. TM verilen iki hastada baş dönmesi, bunlardan birisinde ise hafif uyuklama hali izlenmiştir. Cisaprid verilen bir kişide inceleme süresi içinde bir kere sulu dışkılama gereksinmesi olmuş, ancak çalışmanın yürütmesini engelleyecek ciddi bir durumla karşılaşılmamış ve ölçümler tamamlanmıştır.

Sonuçlar Minitab paket programı yardımıyla, Wilcoxon rank paired-t testi yapılarak değerlendirilmiş ve p değerinin 0.05 den küçük olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

Kullanılan ilaçlar ve safra kesesi volümleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu 60. dakika için hesaplanarak tabloya konulmuştur. Tablodan da görüleceği şekilde açlık safra kesesi hacimleri her ilaç grubunda da istatistiksel olarak benzer şekildedir. İlaçların kullanımından sonra ise safra kesesi hacimleri değişmekle birlikte bu istatistiksel olarak anlam taşımamaktadır, bu değişimi yüzde olarak ifade ettiğimiz taktirde T.M. grubunda anlamlı olarak ($p < 0.05$) safra kesesi hacmi (ortalama %21.8 oranında) küçülmektedir. Sıvı gıdaya cevap olarak araştırılan safra kesesi ejeksiyon fraksiyonları arasında ise bir fark saptanamamıştır.

TARTIŞMA

Gastrointestinal sistem düz kasma etkili ajanların, biliyer sistem düz kasma ve motilitesine etkisi giderek daha çok ilgi uyandırmaktadır. Bunun en önemli nedenleri, adı geçen ilaçların çeşitli endikasyonlarla günümüzde sıkça kullanılır olmaları yanında bazı organik ve fonksiyonel biliyer sistem hastalıklarında olası kullanım alanlarını saptamaktır. Bu ilaçlar arasında en sık kullanılanlarından birisi olan cisaprid, bir benzamide derivatives olup, kolinerjik sinirleri indirekt olarak stimüle ederek enterik nöronlardan asetil kolin salınmasına neden olur. Böylece gastrointestinal motiliteyi hızlandırır ve antroduodenal koordinasyonu artırır (8,10). Marzio ve arkadaşları ultrasonografik yöntem kullanarak yaptıkları bir seri çalışmada cisapridin açlık safra kesesi hacmini azalttığını (11) ve standart sıvı yemeğe safra kesesinin verdiği motor cevabı arttırdığını (12) göstermişlerdi. Bizim bulgularımıza göre de cisaprid açlık safra kesesi hacmini azaltmaktadır, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Cisapridin bu etkisi safra kesesi boşalmasında rol oynayan kolinerjik sinir sistemi ile açıklanmakta-

dır (13). Cisaprid vagus siniri üzerindeki reseptörleri direkt olarak etkileyebilir veya safra kesesi duvarındaki reseptörleri direkt olarak uyartabilir. Son yıllarda yapılan bir deneysel hayvan çalışmasında cisapridin Oddi sfinkterinin basıncında düşmeye yol açtığı gösterilmiştir (14). Diğer yandan cisapridin yol açtığı gastrik boşalmadaki hızlanmanın safra kesesi boşalmasını etkilediği öne sürülmüş ise de bunun safra kesesi hacminin azalmasının derecesinden çok boşalma zamanını etkileyebileceği kabul edilmektedir (15). Bizim çalışmamızda mide boşalma süresi tayin edilmemiştir, bir hastamızda gastrointestinal transitin hızlandırdığını net olarak gösterecek şekilde deney süresi içinde sulu dışkılama gelişmiştir. Xu ve Shaffer (16) kolesterolden zengin diyetle besledikleri yer sincaplarında kolesterol safra taşı gelişimine cisapridin etkisini araştırmışlardır. Bu deneysel modelde kolesterol sekresyonu artması ve safra tuzu atılımının azalmasına bağlı olarak litojenik safra oluşmaktadır. Adı geçen çalışmada ilginç olarak hayvanlara cisaprid verilmesi ile bu durum tekrar normale dönmektedir. Araştırmacılar bu durumu safra kesesi ve intestinal motilitede artış sonucunda dolaşan safra tuzu havuzunun artmasına ve sonuç olarak safra sekresyonu yolu ile atılan safra tuzlarında meydana gelen artışa bağlamaktadırlar. Görüldüğü üzere, gastrointestinal motilite üzerine etkili ilaçların biliyer düz kasa etkilerini araştırmak amacı ile başlatılan öncü çalışmalar giderek bunların (en azından cisaprid için deneysel olarak gösterildiği şekilde) safranin litojenitesine olan ilginç etkilerini ortaya çıkaracak düzeye ulaşmıştır. İnsanlarda ise cisapridin biliyer sistem hastalıklarında kullanımı konusunda ise henüz bilgilerimiz çok kısıtlıdır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada cisapridin oral safra tuzu tedavisi ile kombine edilse bile ESWL sonrası oluşan safra taşı fragmanlarının klirensinde etkili olmadığını göstermiştir (17).

Bu çalışmamızda etkisini araştırdığımız ikinci ilaç olan TM'nin özellikle irritabl kolon sendromunda kullanılması önerilmektedir (18). Yapılan çalışmalar ilacın asıl etkisinin opioid agonist yolla gerçekleştiğini göstermektedir (19). Bu ajanın da safra kesesi motilitesi üzerine etkisi pek az incelenmiştir. Deneysel olarak yapılan bir çalışmada TM, izole kobay safra kesesi kasılığını hafifçe arttırmasına karşın, kolinerjik stimülusa cevap olarak gelişen kasılma cevabını inhibe etmiştir (20). Okano ve arkadaşları (21) bizim gibi gönüllülerde ultrasonografik yöntem ile yaptıkları çalışmada TM'nin açlık safra kesesi hacmini küçülttüğünü ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermişlerdir, buna karşın plasebo

alanlarda anlamlı küçülme olmuştur. Araştırmacılar plasebo etkisini ilaç ve su içimi ile gelişen nöral refleksler ile açıklamaktadırlar (21,22). Biz TM'nın açlık safra kesesi hacmini anlamlı olarak azalttığını gösterdik, bu bulgumuz yukardaki çalışma (21) ile uyuşmamaktadır. Her iki çalışmada da TM dozu aynı olup 200 mg'dır, ancak Okano ve arkadaşları ilaçtan sonraki 30 dakika içinde safra kesesi hacmini hesaplamışlardır, biz ise ilacın daha etkili bir kan düzeyi oluşturması için 1 saati seçtik, bu süre farklılığı sonuçları etkilemiş olabilir. Ayrıca her iki çalışmada da ultrasonografik yöntem kullanılmakla birlikte matematiksel olarak hacim hesaplama yöntemleri de farklıdır. Benzer olarak her iki çalışmada da postprandiyal safra kesesi hacimleri ve safra kesesi ejeksiyon fraksiyonları arasında plasebo ile farklılık izlenmemiştir, fakat Okano ve arkadaşları katı gıda vererek tetkik yaparken bizim çalışmamızda standart bir sıvı gıda kullanılmıştır. TM'nın bu etkisi olasılıkla mide boşalmasını arttırmasına (21, 23) bağlanabilir. TM'nın gastrin ve pankreatik polipeptid gibi gastrointestinal peptidlerin salınımını etkilediği bilinmekte ancak bunun biliyer sistem motilitesinde oynadığı rol konusunda kesin bir yorum yapılamamaktadır (23). Bu ilaç ile izole insan safra kesesi düz kasında invitro çalışmalar yapmanın konuya biraz daha açıklık getireceği kanısındayız.

Alt özofagus sfinkter basıncını anlamlı şekilde düşüren kalsiyum kanal blokerleri, son yıllarda akalazy ve diffüz özofajial spazmlı olgularda alternatif bir tedavi şekli olarak gastroenteroloji pratiğine girmiştir (24). Genel olarak düz kaslar üzerine güçlü kas gevşetici etkisinden dolayı nifedipin, gastrointestinal kanal üzerine etkileri en sık araştırılan kalsiyum kanal blokeri olmuştur. Gerek nifedipin gerekse de diltiazem gönüllü şahıslarda açlık safra kesesi hacmini arttırmakta

ve postprandiyal safra kesesi boşalmasını da inhibe etmektedirler (3,9). Bizim bu çalışmamızda kullandığımız P.B in ise bu ilaçlardan farklı olarak gastrointestinal kanal üzerinde selektif olarak spasmolitik etki gösterdiği bildirilmektedir (25). İlacın oral yolla alınan dozunun ancak %8-10 kadarının sistemik dolaşıma emilebilmesinin ve büyük oranda safra yolu ile atılmasının bu selektivitede en önemli rolü oynadığı öne sürülmektedir (26). PB'in sistemik etki göstermeksizin Oddi sfinkter basıncında düşmeye yol açtığı ve safra kesesinin boşalmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir (27-29). Hatta ilacın birçok ülkede biliyer diskinazide kullanılmak üzere de ruhsat aldığı bildirilmektedir (25). Bizim sonuçlarımıza göre PB açlık safra kesesi hacmini ve sıvı yemeğe cevap olarak safra kesesi ejeksiyon fraksiyonunu plaseboya göre anlamlı bir şekilde etkilememekte ve bu çalışmalar ile tam bir uyum göstermemektedir. Unutulmaması gereken nokta bizim ilacı çok kısa süre ile kullanıp safra kesesi fonksiyonlarını incelemiş olduğumuzdur, uzun süreli kullanım ile farklı sonuç alınabilir.

Sonuç olarak bu çalışmada gastrointestinal kanal düz kasına etkileri kesin olarak bilinen bu ilaçlardan TM hariç diğerlerinin açlık safra kesesi hacmine bir etkisi olmamıştır. Ayrıca ilaçlar standart sıvı gıda alımı sonrası izlenen safra kesesi ejeksiyon fraksiyonunu istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilememektedir. Çalışmamızda incelenen ilaçlar esas olarak biliyer sistem dışı gastrointestinal motilite bozukluklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu kullanımları sırasında gelişebilecek yan etkilerin ne kadarının biliyer sistem ile ilişkili olup olmadığı, ayrıca özellikle uzun süreli kullanımları sonucunda safra kesesinin organik hastalıklarının (örneğin safra taşı) prevalansında bir değişiklik meydana getirip getirmeyeceklerinin araştırılması da bilgilerimizi tarfınlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Dent J. Foreword. An official satellite symposium of The World Congress Of Gastroenterology. In: Pharmacotherapy of Gastrointestinal Motor Disorders (ed. J. Dent). Sydney, Reed Healthcare Communications Pub. 1991; III
2. Toouli J. Candidate abnormal control mechanisms: possible pharmacotherapy. In: Pharmacotherapy of Gastrointestinal Motor Disorders (ed. J. Dent) Sydney, Reed Healthcare Communications Pub. 1991; 93-99.
3. Özütemiz AO, Tekeşin O, İlter T, Yönetci N, Musoğlu A. Diltiazemin interdigestif safra kesesi volümü ve postprandiyal safra kesesi boşalmasına etkileri. Gastroenteroloji 1993; 4: 279-283.
4. Bray GA. Definition, measurements and classification of the syndromes of obesity. Int J Obesity 1978; 2: 99-112.
5. Dodds WJ, Groh WJ, Darweesh RMA, Lawson TL, Kishk

SMA, Kern MK. Sonographic measurements of gallbladder volume. Am J Radiol 1985; 145: 1009-1011.

6. Devred C, Godeau P, Guerot C. Investigation of drug interactions with pinaverium bromide. Curr Med Res Opin 1986; 10: 1-9.
7. Schaffstein W, Panijel M, Lüttecke K. Comparative safety and efficacy of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome. Current Therapeutic Research 1990; 47: 136-145.
8. Janssens J, Ceccatelli P, Vantrappen G. Cisapride restores the decreased lower esophageal sphincter pressure in reflux patients. Digestion 1986; 34: 139-144.
9. Jonderko K, Nowak A, Jonderko AK, Siliwinski Z, Kucio C. Effect of nifedipine on interdigestive gallbladder volume and postprandial gallbladder emptying in man. Dig Dis Sci 1991; 36: 1434-1440.

10. McCallum RW, Prakash C, Campoli-Richards DM, Goa KL. Cisapride. *Drugs* 1988; 36: 652-681.
11. Marzio L, Di Giammarco AM, Capone F, Neri M, Mezzetti A, Capozzi C, Cuccurullo F. Effect of cisapride on gallbladder volume: A real time ultrasonographic study. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 29: 631-633.
12. Marzio L, Neri M, De Angelis, Di Felice F, Celiberti V, Pieramico O, Mezzetti A, Cuccurullo F. Effect of cisapride on gallbladder kinetics in normal and in patients with decreased gallbladder response to a liquid meal. *Curr Ther Res* 1987; 42: 895-900.
13. Ellenbogen S, Jenkins SA, Grime JS, Critchley M, Mackie CR, Baxter JN. Preduodenal mechanisms in initiating gallbladder emptying in man. *Br J Surg* 1988; 75: 940-945.
14. Baker RA, Saccone GTP, Tooli J. Cisapride inhibits motility of sphincter of Oddi in the Australian possum. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 711-715.
15. Marzio L, Di Felice F, Lajco MG, Imbimbo B, Lappena D, Cuccurullo F. Gallbladder hypokinesia and normal gastric emptying of liquids in patients with dyspeptic symptoms. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 262-267.
16. Xu Q, Shaffer EA. Cisapride improves gallbladder contractility and bile lipid composition in an animal model of gallstone disease. *Gastroenterology* 1993; 105: 1184-1191.
17. Wenzl H, Pristautz H, Schreiber F, Kreis GJ. Effect of cisapride on clearance of gallstone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy of gallstones. *Wien Klin Wochenschr* 1994; 106: 103-106.
18. Luttecke K. A trial of trimebutine in spastic colon. *J Int Med Res* 1978; 6:86-88.
19. Blanquet F, Bouvier M, Gonella J. Action of trimebutine in cat and rabbit colon: evidence of an opioid effect. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 234: 708-712.
20. Takenaga H, Magarribuchi T, Tamaki H. Effect of trimebutine meal on the smooth muscles of isolated guinea pig gallbladder. *Jpn J Pharmacol* 1984; 35: 439-443.
21. Okano H, Saeki S, Inui a, Kawai Y, Onho S, Morimoto S, Ohmoto A, Nakashima T, Miyamoto M, Okita M, Oh t, Aoyama N, Kasuga M. Effect of trimebutine maleate on emptying of stomach and gallbladder and release of gut peptide following a solid meal in man. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 817-823.
22. Hansen WE, Maurer H, Haberland H. Sham feeding leads to contraction of gallbladder. *Gastroenterology* 1981; 80: 1168 (abstract).
23. Gue M, Pascaud X, Honde C, Junien JL, Bueno L. Peripheral antagonistic action of trimebutine and k-opioid substances on acoustic stress-induced gastric motor inhibition in dogs. *Eur J Pharmacol* 1988; 146: 57-63.
24. Castell DO. Calcium-channel blocking agents for gastrointestinal disorders. *Am J Cardiol* 1985; 55: 210B-213B.
25. Pinaverium bromide. Scientific brochure. Solvay Human Health Division. Business Unit Gastroenterology, Hannover, Germany 1993.
26. Szekeres L, Papp JG. Relative selectivity of pinaverium bromide as a calcium antagonist for colonic smooth muscle; In: Calcium Antagonism in Gastrointestinal Motility. MO Christen T, Godfraind, RW McCallum (Eds) Elsevier Paris, 1989; 161-167.
27. Scaffidi A, Costa R, Frontespezi S. Effectiveness of pinaverium bromide in the treatment of primitive biliary dyskinesia: 99m Tc-P-IDA scintigraphic evaluation. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1987; 25: 522-526.
28. Lamazza A, Tofi A, Bolognese A. Effects of pinaverium bromide in the premedication of ERCP and on motor activity of the sphincter of Oddi. *Curr Med Res Opin* 1986; 10: 280-284.
29. DiSomma C, Reboa G, Patrone MG, Mortola GP. Effects of pinaverium bromide on Oddi's sphincter. *Clin Ther* 1986; 9: 119-122.