

Grade-I reflü özefajitte mukayeseli bir çalışma: Yüksek doz ranitidine ve cisapride ile kombine konvansiyonel doz ranitidine tedavilerinin karşılaştırılması

Dr. A. Kemal GÜRBÜZ, Dr. Selçuk TECİMEN, Dr. Refik MAS

İstanbul Deniz Hastanesi Gastroenteroloji ve İç Hastalıkları Servisleri, İstanbul

ÖZET

Bu çalışmada Grade-I reflü özefajit tedavisinde cisapride + mutad doz ranitidine kombinasyonu ile yüksek doz ranitidine kombinasyonu ile yüksek doz ranitidine tedavisini karşılaştırdık. Sekiz hafta süre ile 19 hastaya (14 erkek, 5 kadın) 2x150 mgr ranitidine+4x10 mgr cisapride tedavisi kullanılırken, 17 hastaya (12 erkek, 5 kadın) 2x300 mgr ranitidine uygulandı. Sekiz haftalık tedavi bitiminde bu gruplarda iyileşme oranı sırayla %84.2 ve %82.4 olarak tesbit edildi ($p > 0.05$). Sonuç olarak ranitidine ile yapılan grade-I reflü özefajit tedavisine 4x10 mgr dozunda cisapride eklenmesinin yüksek doz yerine mutad doz ranitidine kullanımına imkân verebileceği ve böylece yüksek doz ranitidine tedavisinin taşıdığı potansiyel yan etki riskinde azaltılabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: **Reflü özefajit, ranitidine, cisapride**

GASTROÖZEFAGİAL reflü hastalığı (GÖRH) çoğu vakada reflü özefajit (RÖ) şeklinde ortaya çıkmaktadır. RÖ varlığında özefagus mukozasında en azından histopatolojik değişiklikler mevcuttur ve endoskopik olarak görünür lezyonların varlığı daha ileri evrelerdeki hastalığa işaret eder (Savary Miller sınıflandırması). Özefajitin sık karşılaşılan majör komplikasyonları strüktür formasyonu, Barrett's özefagus gelişimi ve hemorjidir. Bu majör komplikasyonlar daha ziyade üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisinde görünür özefajial lezyonu (erozif, ülseratif) olan hastalarda RÖ tedavisinin yetersiz olduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır. GÖRH tedavisinde bugün için en sık kullanılan ilaç grubu H_2 reseptör blokerleridir (1). Bu gruptaki ilaçların hepsi GÖRH'nın tedavisinde etkili olmakla beraber (2-3) ABD'de FDA tarafından bu endikasyon için kronik kullanımı onaylanmış tek ajan ranitidine'dir.

H_2 reseptör blokerlerinin GÖRH'nın tedavisinde ve bu tedaviyle sağlanan iyileşmenin idamesindeki kullanım biçimi, peptik ülser hastalığındaki kullanımına göre bazı farklılıklar göstermektedir. GÖRH olan vakalarda ranitidine çok daha uzun

SUMMARY: A comparative study in grade-I reflux esophagitis: high dose ranitidine versus conventional dose ranitidine combined with cisapride

We compared the combination of cisaapride and conventional dose of ranitidine with high dose ranitidine in the treatment of grade-I reflux esophagitis. In a treatment period of eight weeks, 19 patients (14 male, 5 female) were put on ranitidine 150 mg two times a day + cisapride 10 mg four times a day and 17 patients (12 male, 5 female) took ranitidine 300 mg two times a day. At the end of treatment protocols, the healing rate was calculated as 84.2% and 82.4% respectively ($p > 0.05$). We conclude that cisapride therapy at a dose of 10 mg four times a day as an adjunct to ranitidine therapy for grade-I reflux esophagitis may allow to use conventional dose of ranitidine instead of high doses and so to reduce the potential risk of side effects of high dose ranitidine therapy.

Key words: **Reflux esophagitis, ranitidine, cisapride**

vadede daha sık (en az 2 kez/gün) (4) ve standart dozlar üstündeki dozlarda kullanılmadıkça başarı oranı kısıtlı kalmaktadır (5-8). Yüksek doz H_2 bloker kullanımı ise yan etki riskinde artışa neden olmaktadır.

Son senelerde ilgi odağı haline gelen prokinetik ilaçlardan biri olan cisapride GÖRH'nın tedavisinde etkili bulunmuştur (9-14). Ucuz bir tedavi seçeneği olup uzun vadeli kullanımında dahi ciddi yan etki yaratmamaktadır. Biz bu çalışmada sıklıkla karşılaşılan grade-I RÖ'te yüksek doz (2 x 300 mgr) ranitidine tedavisi yerine cisapride ile kombine edilmiş yarım doz (2 x 150 mgr) ranitidine uygulamasının kullanılıp kullanılmayacağını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kasım 1993-Temmuz 1994 döneminde İstanbul Deniz Hastanesi Gastroenteroloji ve İç Hastalıkları Servislerine müracaat eden hastalarda gerçekleştirildi. Son iki hafta içerisinde düzenli olarak asit süpresif, mukoza koruyucu ve prokinetik ilaç kullanım anamnezi vermeyen, üst GİS endoskopisinde Savary-Miller klasifikasyonuna göre grade-I özefajit saptanan toplam 36 hasta ça-

hışma grubunu teşkil etti. Erkek/kadın oranı 26/10, ortalama yaş 48.2 ± 14 idi. Kadın hastalardan hiçbirinde gebelik yahut emzirme öyküsü mevcut değildi. Geçirilmiş gastrik cerrahi ve diabetes mellitus'u olan hastalar çalışmaya alınmadı. Her hastada sigara (günde 5'ten fazla) ve alkol (haftada birden sık) kullanımı sorgulandı ve vücut ağırlığı tesbit edildi. Hastaların üst GİS endoskopisine gelmeden önceki şikayetlerinin türü, süresi ve şiddet derecesi ile mevcut şikayetleri için evvelce kullanmış oldukları ilaçların türü değerlendirmeye alınmadı.

Endoskopik olarak grade-I özefajit teşhisi konulan hastalardan 17'sine 2x300 mgr ranitidine (grup-I), diğer 19'una ise 2 x 150 mgr ranitidine + 4 x 10 mgr cisapride (grup-II) oral tedavi olarak 4 hafta süreyle önerildi. Bu 4 haftalık dönemin sonunda tüm vakalarda endoskopi uygulanarak özefajitin durumu değerlendirildi. Tüm vakalar kullanmış oldukları tedaviye 4 hafta daha devam ettirildi. Bu ikinci 4 haftalık dönemin sonunda sadece ilk 4 haftalık tedavi sonunda iyileşme saptanmamış vakalar endoskopi uygulandı. Kontrol endoskopisinde sadece normal yahut eritemli mukozanın görülmesi iyileşme olarak kabul edildi. Neticede her iki tedavi grubunda 4. ve 8. haftalarındaki iyileşme oranları birbirleriyle karşılaştırıldı. Sekiz haftalık tedavi süresince hastalara GİS ile ilgili başka bir ilaç kullanılmadı. Tedavi grupları arasında kilo, sigara ve alkol kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı. İstatistik yöntemi olarak gruplararası farkın değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi; tedavi protokollerinin başarı oranları arasındaki fark içinse Yates düzeltmeli Chi-square testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Reflü Özefajitte Savary-Miller Sınıflandırması

- Grade-I : İzole erezyonlar
 Grade-II : İştirak gösteren lineer erezyonlar.
 Grade-III : Özefagus duvarında çepeçevre erezyonlar.
 Grade-IV : Özefagusta strüktür (ülser var veya yok).

BULGULAR

Grup-1 (ranit. 2 x 300 mgr) ve II (ranit. 2 x 150 mgr + cisap. 4 x 10 mgr)'deki hastaların ilk 4 haftalık tedavileri bitiminde uygulanan endoskopik kontrolde iyileşme oranları 11/17 (%64.7) ve 14/19 (%73.7) düzeyinde tesbit edildi ($p > 0.05$). İlk 4 hafta sonunda iyileşme saptanmayan I.gruptaki 6 ve II. gruptaki 5 hastaya ikinci 4 haftalık tedavi dönemi sonunda tekrar endoskopi uygulandı. I grupta 3 ve II. grupta 2 vakanın daha iyileşmiş olduğu saptandı. Dolayısı ile grup I ve II'deki hastalarda 8 haftalık tedavi dönemi sonundaki iyileşme oranları 14/17 (%82.4) ve 16/19 (%84.2) idi ($p > 0.05$). I. ve II. grupta 4 haftada iyileşme sağla-

Tablo 1. Çalışma grubundaki hastaların özellikleri

	Grup-I (Ranit. 2x300 mgr)	Grup-II (Ranit. 2x150 mgr + cisap. 4x10 mgr)
Hasta sayısı	17	19
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	12/5	14/5
Yaş (yıl)*	49±15	47.5±12
Ağırlık (kg)*	77±13	74±12
Sigara (+)/ Toplam vaka (Günde 5'ten çok)	11/17	10/19
Alkol kullanımı(+)/ Toplam vaka (Haftada birden çok)	1/17	2/19
Hiatus Hernia	8	7

* Ortalam a ± standart sapma

nan vaka sayısının 8 haftada iyileşme sağlanan vaka sayısına oranı sırayla 11/14 (%78.6) ve 14/16 (%78.5) bulundu ($p > 0.05$). Yani her iki tedavi protokolü ile sağlanan iyileşme çok büyük bir oranda ilk 4 hafta sonunda ortaya çıkmaktadır.

I. grupta sigara içen 11 vakadan 9'u, II. grupta ise sigara içen 10 vakanın 8'i 8 haftalık tedavi bitiminde iyileşmiş bulundu ($p > 0.05$). Yan etki olarak I. grupta bir hastada analjezik kullanımını gerektirecek ölçüde baş ağrısı, II. grupta ise bir hastada karın ağrısı bir diğerinde ise gaz şikayeti gözlemlendi.

TARTIŞMA

Göz ardı edilemeyecek oranda majör komplikasyonlarla (15,16) seyredilebilen RÖ'tin endoskopik görüntü bazındaki teşhisi günümüzde pek çok hekim ilk seçenek olarak ranitidine tedavisine yönelmektedir. Yine son yıllarda dek ranitidine RÖ'tin gerek başlangıç gerekse idame tedavisinde sıklıkla peptik ülser hastalığındaki rutin kullanım dozlarında (150-300 mgr) kullanılagelmiştir. Bu düşünce biçimi esas alınarak yapılan bir çalışmada 2x 150 mgr dozunda 6 (grade-I RÖ) ve 8 hafta süreyle uygulanan ranitidine tedavisiyle sırayla %41 ve %50 oranlarında başarı sağlandığı rapor edilmiştir (7,8). Keza aynı dozla yapılan bir başka çalışmada 8 haftalık ranitidine tedavisinin grade II-III RÖ'te %54 oranında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (5). Bu çalışmalarda görüldüğü üzere ranitidin peptik ülser hastalığındaki rutin kullanım dozu RÖ'li hastaların yarısında etkin olmamaktadır.

Nitekim RÖ ile ilgili yeni klinik tecrübeler RÖ tedavisinde daha sık ve daha yüksek dozda kullanılan asit bloke edici tedavilerin daha yüksek başarı oranları sağladığını ortaya koymuştur. Örneğin grade I-II RÖ'tin ranitidine ile 8 haftalık tedavisinde doz 2x150 mgr'dan 4x300 mgr'a çıkartılınca iyileşme oranında %54'ten %75'e yükselmiştir(5). Diğer taraftan RÖ'te tedavi konsepti mevcut lezyonu iyileştirme hedefinden daha ötelere uzanmaktadır. Tam iyileşme sağlanan hastalarda te-

davinin kesilmesi halinde vakaların çok büyük bir kısmı altı aylık dönemde nüks göstermektedir. Bir çalışmada omeprazol ile tam iyileşme sağlanan vakalarda, tedavi kesildikten sonraki ilk altı aylık dönemde %82 oranında nüks geliştiği tesbit edilmiştir(17). Daha enteresan olarak iyileşmiş vakalarda 1x20 mgr dozunda omeprazol ile idame tedavisine rağmen %17 (18); 2x150 mgr dozunda ranitidine idamesi esnasında ise %42 oranında (6) nüks ortaya çıkmıştır. Bu tesbitler iki noktaya işaret etmektedir. Bunlardan biri RÖ'in kronik rekürren bir hastalık olduğudur. Zira RÖ'te iyileşme sağlansa bile altta yatan patofizyolojik bozukluk genellikle düzelmemektedir. Yani RÖ'li hastalarda uzun süreli idame tedavisi şarttır. Yukarıdaki çalışmaların ortaya koyduğu ikinci husus ise başlangıçtaki tedavi esnasında kullanılan ilaç dozunun idame tedavisi boyunca da aynen sürdürülmesi gereğidir. O halde RÖ'in ranitidinle tedavisi bu ilacın rutin tedavi dozunun (300 mgr) üstündeki dozlarda uzun vadeli kullanımı anlamına gelmektedir. Ranitidinin bugüne dek bildirilen bazı yan etkilerinin ise kullanım dozu yahut süresindeki artışa paralel olarak artabileceği açıktır. Literatürde H2 reseptör blokerlerinin uyardığı hipergastrinemi (19,20) ve ranitidine ait santral sinir sistemi (21-23), antian-drojenik (21, 24), hepatik (25, 26), kardiyak (27) ve bakteriyel aşırı çoğalmaya ait (28, 29) muhtelif yan etkiler rapor edilmiştir. Dolayısı ile RÖ'te asit süpresyonundan başka mekanizmalarla iyileşme tegmin eden ucuz ve emniyetli tedavi alternatiflerinin mutad doz ranitidine tedavisine eklenmesi yüksek doz ranitidine kullanımına oranla daha akla yatkın görünmektedir.

Cisapride son senelerde üzerinde en çok çalışılan prokinetik ilaçlardan biri olup RÖ tedavisinde faydalı bulunmuştur. Cisapride alt özefagus sfinkter basıncını artırarak reflüye karşı mekanik bir bariyer oluşturmakta, distal özefagustaki kontraksiyon amplitüdünü artırarak reflü olan asit peptik muhtevanın özefagial klirensini hızlandırmaktadır. Ayrıca gastrik boşalmayı uyarak midedeki asidik mayı volümünü ve buna paralel olarak gastroözefagial reflüyü azaltmaktadır (30, 31, 32). RÖ'tin semptomatik ve mukozal iyileşmesinde cisapride cimentidine (33,34,35), metoclopramide (13) ve son olarak ranitidine (14) kadar etkili bulunmuştur. Bir çalışmada 3x10 mgr cisapride ve 2x150 mgr dozundaki ranitidin 8 haftada RÖ'te sağladıkları iyileşme oranları sırayla %60 ve %50 olarak belirtilmiş (7), bir diğ-erinde ise 4x10 mgr cisapride ile %89, 2x150 mgr ranitidine ile %79 iyileşme sağlandığı (14) rapor edilmiştir. Bu son iki çalışma cisapride'in RÖ tedavisinde ranitidinden daha efektif olabileceğine işaret etmektedir. Cisapride'in bugüne kadar ciddi bir yan etkisi tesbit edilmemiştir. Yaşlı ve çocukluk yaş grubunu da içeren 1600 vakada kullanılmış ve karakteristik yan etki olarak %4 vaka abdominal kramp, diyare ve gaz şikayetine

neden olmuştur. Baş ağrısı, hafif halsizlik, kalp hızında ve sistolik kan basıncında hafif artışa da neden olabilmektedir. Bu sayılan yan etkiler karakter ve sıklık açısından ciddi olmaktan uzak görünmektedir.

Biz bu çalışmada grade-I RÖ'tin tedavisinde mutad doz ranitidine (2x150 mgr) ile kombine edilmiş cisapride (4x10 mgr) protokolünün yüksek doz (2x300 mgr) ranitidine kullanımı kadar etkili olduğunu tesbit ettik. Bu denklik hem 4, hem de 8 haftalık tedavi dönemleri sonunda mevcut idi. İlk 4 haftalık dönem sonunda kombinasyon tedavisinin başarısı (%73.4) yüksek doz ranitidine tedavisine (%64.7) oranla biraz daha fazla görünmekle beraber aradaki fark anlamsızdır.

GÖRH'da semptomlarla reflü olan materyal miktarı veya özefajitin varlığı arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir. Mukozal hasar semptomlarında değişiklik olmaksızın ilerleyebilmekte ve keza tedavi ile sağlanan mukozal iyileşme semptomatik iyileşmeyle paralel gitmeyebilmektedir (4). Biz bu nedenle çalışmamızda gerek tedavi öncesi gerekse tedavi dönemleri sonundaki RÖ semptomlarının türü ve şiddetini gözönüne almadık. Diğer bir deyişle, kullandığımız tedavi protokollerini RÖ'tin semptomatik iyileşmesi açısından kıyaslamadık.

RÖ tedavi ile ilgili çalışmalar özefajitin şiddeti (Savary Miller) ile iyileşme oranı arasında ters bir ilişki bulunduğunu göstermiştir (4). Yani aynı tedaviyle RÖ'in farklı şiddet derecelerinde farklı cevaplar elde edilmektedir. Oysa pek çok çalışmada farklı şiddetlerdeki RÖ'li hastalar tek çalışma grubu içerisinde değerlendirilmiş ve tedaviye alınan cevap açısından homojenlik sağlanamamıştır. Biz bu çalışmada sadece GÖRH'nın en sık rastlanan endoskopik tipinin (grade-I) tedaviye cevabını inceledik.

Literatürde 12 haftayı aşmamak kaydıyla daha uzun sürelerle yapılan RÖ tedavisinin daha yüksek cranlarda iyileşme sağladığı rapor edilmiştir (4). Çalışmamızda 8. hafta sonunda elde edilen iyileşme oranının 4. hafta sonundakinden yüksek olması bu tesbitle uyum göstermektedir. Çalışmamızda grup-I ve grup-II'deki sigara içen hastalarda 8. hafta sonundaki iyileşme oranları arasında anlamlı bir fark olmamakla beraber, 8. hafta sonunda tüm çalışma grubunda iyileşme sağlanamayan 6 vakadan 4'ünün (grup I ve II'de 2'şer vaka) sigara içen grupta bulunuyor olması, sigara kullanımının GÖRH'daki etyolojik rolüyle uyumlu görünmektedir.

Bu çalışmanın sonucu ranitidinle yapılan grade-I RÖ tedavisine 4x10 mgr dozunda cisapride eklenmesinin yüksek doz yerine mutad doz ranitidine kullanımını mümkün kıldığına ve böylece yüksek doz ranitidine tedavisinin yaratabileceği yan etki riskinde azaltılabileceğine işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rihcter JE. A critical review of current medical therapy for gastroesophageal reflux disease. *J. Clin Gastroenterol* 1986; 8: 72.
2. Hine KR, Holmes GKT, Melikian V, Lucey M, Fairclough PD. Ranitidine in reflux esophagitis. *Digestion* 1984; 29: 119.
3. Sherbanuik R, Wensel R, Bailey R, et al. Ranitidine in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *J. Clin Gastroenterol* 1984; 6: 9.
4. Sontag SJ. The medical management of reflux esophagitis. Role of antacids and acid inhibition. *Gastroenterol Clin North America* 1990; 19: 683.
5. Johnson NJ, Boyd EFS, Mills JG, Wood JR. Acute treatment of reflux esophagitis: A multicentre trial to compare 150 mg ranitidine b.d. with 300 mg ranitidine q.d.s. *Aliment. Pharmacol. Therap.* 1989; 3: 259.
6. Koelz HR, Birchler R, Bretholz A, Bron B, Capitaine 4 et al. Healing and relapse of reflux esophagitis during treatment with ranitidine. *Gastroenterology* 1986; 91: 1198.
7. Dovas A, Papalagara G, Ioannou A, Spiliotis S. Comparison of Cisapride with Ranitidine in the treatment of reflux esophagitis. II United European Gastroenterology week. July 19-24 Barcelona 1993: A-168 (abstr.)
8. Klotz F, Morer I, Benand-Agostini H, Poynard T. A double blind trial of alginate sodium versus ranitidine in the treatment of patients with erosive oesophagitis grade-I. II United European Gastroenterology Week. July 19-24 Barcelona 1993: A-169 (abstr.)
9. Baldi F, Biachi Porro G, Dobrilla G, et al. Cisapride compared to placebo in healing reflux oesophagitis. A multicenter double blind trial. *J. Clin Gastroenterol* 1988; 10: 641.
10. Burleigh DE, Trout SJ. Evidence against an acetylcholine releasing action of cisapride in the human colon. *Br J. Clin Pharmacol* 1985; 20: 475-78.
11. Dab I, Malfroot A. Gastroesophageal reflux: A primary defect in cystic fibrosis? *Scand J. Gastroenterol* 1988; 23: 125-31.
12. Cucchiara S, Staiano A, Capozzi C, et al. Cisapride for gastroesophageal reflux and peptic oesophagitis. *Arch Dis Child* 1987; 62: 454-57.
13. Rode H, Stunden RJ., Millar AJW, et al. Esophageal pH assessment of gastroesophageal reflux in 18 patients and the effect of two prokinetic agents: Cisapride and metoclopramide. *J. Pediatr Surg* 1987; 22: 931-34.
14. Janisch JD, Huttemann W, Bouzo MH. Cisapride versus ranitidine in the treatment of reflux esophagitis. *Hepatogastroenterology* 1988; 35: 125-27.
15. Wienbeck M, and Barnert J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. *Scand J. Gastroenterol* 1989; 24 (Suppl. 156): 7.
16. Spechler SJ, Robbins AH, Rubins HB, Vincent ME, Heeren T, et al. Adenocarcinoma and Barrett's esophagus An over-rated risk? *Gastroenterology* 1984; 87: 927.
17. Rex JC, Andersen HA, Bartholomew LG and Clain JC. Esophageal hiatal hernia-a 10-year study of medically treated cases. *VANA* 1961; 178(3): 117.
18. Klinkenberg-Knol EC, Janen JBMJ, Lamers CBHW, Nelis F, Snel P, and Melinissen SGM. Use of oneprazole in the management of reflux oesophagitis resistant to H2-receptor antagonists. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24 (suppl. 166): 88.
19. Kohn A, Annibale B, Prantera C, Giglio L, Suriano G, and Dele Fave G. Reversible sustained increase of gastrin and gastric acid secretion in a subgroup of duodenal ulcer patients on long term treatment with H2 antagonists. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 284.
20. Pounder R, and Smith J. Drug-induced changes of plasma gastrin concentration, *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 141.
21. Feldman M, and Burton ME. Histamine -2 receptor antagonists. Standard therapy for acid-peptic diseases (first of two parts). *N Engl J. Med* 1990; 323: 1672.
22. Kagevi I, and Wahlby L. CSF concentrations of ranitidine. *Lancet* 1985; 1: 164.
23. Price W, Coli L, Brandstetter RD, and Gotz VP. Ranitidine associated hallucinations. *Eur J. Clin Pharmacol* 1985; 29: 375.
24. Tosi S and Cagnoli M. Painful gynaecomastia with ranitidine (abstract). *Lancet* 1982; 1: 160.
25. Lewis JH. GI drug column. Hepatic effects of drugs used in treatment of peptic ulcer disease. *Am J. Gastroenterol* 1987; 82: 987.
26. Black M. Hepatotoxic and hepatoprotective potential of histamine (H2)receptor antagonists, *Am J. Med.* 1987; 83 (suppl 6A): 68.
27. Allegri G, Pellegrini K and Dobrilla G. First-degree atrio-ventricular block in a young duodenal ulcer patient treated with a standard oral dose of ranitidine. *Agents Actions* 1988; 24: 237.
28. Stockbruegger RW. Bacterial overgrowth as a consequence of reduced gastric acidity. *Scand J, Gastroenterol* 1985; 111: 7-16.
29. Cook GC. Infective gastroenteritis and its relationship to reduced gastric acidity. *Scand J. Gastroenterol* 1985; 111: 17-23.
30. Ceccatelli P, Janssens J, Vantrappen G, et al. Cisapride restores the decreased lower oesophageal sphincter pressure in reflux patients. *Gut* 1988; 29: 631-35.
31. Corazzari E, Scopinaro F, Bontempo, et al. Effects of R-51619 on distal esophageal motor activity and gastric emptying. *Italian Journal of Gastroenterology* 1983; 15: 185-86.
32. Gilbert RJ, Dodds WJ, Kahrilas PJ, et al. Effect of cisapride, a new prokinetic agent, on esophageal motor dysfunctions. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 1331-1336.
33. Maleev A, Mendizova A, Popov P, Viahov V, Dimitrov B. Cisapride and cimetidine in the treatment of erosive esophagitis. *Hepatogastroenterology* 1990; 37(4): 403-407.
34. Galmiche JP, Fraitag B, Filocke B, Evreux M, Vitaux J, et al. Double-blind comparison of cisapride and cimetidine in treatment of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1990; 35 (5): 649-55.
35. Richter JE. Efficacy of cisapride on symptoms and healing of gastro-oesophageal reflux disease: A review. *Scand J, Gastroenterol* 1989; 24(suppl. 165): 19.