

In-depth review

위장운동촉진제(Prokinetics)의 효능과 부작용

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과

서정국 · 정기욱

The Advantages and Disadvantages of Prokinetics

Jeongkuk Seo and Kee Wook Jung

Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Prokinetics are medications that enhance gastrointestinal contractility; they improve the symptoms of patients with delayed gastrointestinal motility. Prokinetics have conventionally been used to stimulate gastrointestinal propulsion and to treat symptoms correlated with motility problems, including gastroparesis and constipation. 5-Hydroxytryptamine receptor 4 (5-HT₄) agonists, such as cisapride, very effectively increased human gastrointestinal tract motility. However, cisapride sometimes induced serious tachyarrhythmia; the drug was thus withdrawn from the market. Thereafter, many prokinetics have been developed to treat delayed gastrointestinal motility. However, some exhibit serious side-effects. Recently, a new, highly selective serotonin receptor agonist, prucalopride, has been introduced; there is as yet no evidence of serious cardiac side-effects. The drug has been approved by the Food and Drug Administration to treat chronic constipation. Thus, recently introduced, highly selective agents appear to show promise as treatments for gastrointestinal dysmotility; there seem to be no serious side-effects. (Korean J Med 2021;96:478-483)

Keywords: Gastrointestinal agents; Gastroparesis; Dyspepsia; Constipation

서론

위장운동촉진제(prokinetics)란 위장관 근육의 수축을 조절하고 증폭시킴으로써 장관의 운동성을 증진시키고 내용물의 통과 시간을 단축시키는 약제를 뜻한다[1]. 약제의 이름 그대로, 위장운동촉진제는 위장운동이 저하된 상태(hypomotility)

의 치료에 적합한 약제로 오랫동안 받아들여져 왔다. 그러나 최근의 연구에서 밝혀진 것처럼 위장의 운동성 저하가 단독 병인으로 작용하는 질환은 드물며 대부분의 기능성 위장관 질환에서는 위장관 근육의 수축뿐 아니라 위 적응(gastric accommodation)이나 감각운동장애, 뇌-장 상호작용(brain-gut interaction), 유전적 소인, 장내세균총의 변화와 면역 활성화 등

Received: 2021. 6. 25

Accepted: 2021. 8. 19

Correspondence to Kee Wook Jung, M.D., Ph.D.

Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3900, Fax: +82-2-3010-6517, E-mail: jung.keewook30@gmail.com

Copyright © 2021 The Korean Association of Internal Medicine

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

이 복합적으로 작용한다고 알려져 있다[2-4]. 또한, 위장운동 촉진제로 개발된 약제들이 의도하였던 작용뿐 아니라 다양한 부작용을 가졌다는 것이 알려지면서 위장운동장애를 조절하고 치료하기 위해서는 환자의 질환과 치료 약제의 특징을 동시에 염두에 두며 유익과 유해를 저울질할 필요성이 강조되고 있다[2,5].

각 종류의 위장운동촉진제는 장관신경계와 근육 세포 그리고 중추신경계에 제각기 다른 방식으로 작용함으로써 운동성 증진이라는 작용과 그 외의 의도하지 않은 부작용을 유발한다. 이러한 부작용은 질환에 따라서는 바람직한 효과를 유발하기도 하나, 그렇지 않은 많은 경우에는 약제의 사용을 제한하는 원인이 된다[2,6].

이처럼 위장운동촉진제는 위장관 질환 자체의 복잡한 병리기전과 약제별로 다른 작용과 부작용으로 인하여 임상적 적용 및 연구에 어려움을 지닌다. 이에 본고에서는 위장운동 촉진제를 작용 기전에 따라 분류한 후 그에 따른 약제의 효과를 간략히 살펴보고 세부적으로는 각각의 알려진 부작용들에 대해 고찰함으로써 약제를 사용할 때 주의해야 할 점들을 다루어 보고자 한다.

본 론

현재까지 알려진 위장운동촉진제는 도파민 억제제(D₂ antagonist), 세로토닌 작용제(serotonergic agonist) 그리고 모틸린 수용체 작용제(motilin receptor agonist)를 포함한 그 외의 약제로 분류할 수 있다[2,3]. 비선택적 약제의 경우 주된 병리기전을 토대로 각각의 분류에 포함되지만 그 외의 다른 표적에도 작용함으로써 다양한 약효를 일으킨다.

도파민 억제제

도파민 억제제는 장관신경계와 뇌의 구토중추(vomiting center)에 존재하는 도파민 D₂ 수용체를 억제함으로써 장관 운동성을 증가시키며 항구역작용을 나타낸다[7]. 도파민 억제제는 주로 상부위장관에 국한되어 작용하는 특징을 가진다[7,8]. 위장운동촉진제로 사용되는 도파민 억제제에는 메토클로프라미드(metoclopramide), 돔페리돈(domperidone), 레보설피리드(levosulpiride) 그리고 이토프리드(itopride) 등이 있다.

메토클로프라미드

메토클로프라미드는 위장운동장애의 치료를 위해 사용된 최초의 도파민 억제제로, 도파민 D₂ 수용체 길항제뿐 아니라 5-HT₄ 수용체 작용제 효과 또한 가짐으로써 도파민 감소와 콜린성 수용체 자극의 효과를 나타낸다. 이러한 기전으로 메토클로프라미드는 신경말단에서 아세틸콜린의 분비를 촉진 시킴으로써 하부식도조임근의 조임, 위의 운동과 위압력을 증가시키고 위전정부와 십이지장 조임을 개선하며 위배출시간을 감소시킨다[8]. 특히 위마비 환자를 대상으로 여러 연구가 이루어졌으며, 위약 대조군 연구에서 위마비 환자의 56%에서 메토클로프라미드는 위배출을 증가시켰으며 이는 위약군의 37%에 비해서 높은 것으로 보고되었다[9]. 또한 위와 같은 이중 작용(dual action)을 통해 메토클로프라미드는 장관 운동성 항진 및 항구역작용이라는 두 가지 효과를 지니는 것으로 알려졌다[7,8].

메토클로프라미드는 혈액장벽(blood brain barrier)을 통과하여 중추신경계에 작용하기 때문에 다양한 가역적 혹은 비가역적인 부작용을 나타내며 이는 약제가 사용된 환자의 30%까지 나타난다고 알려져 있다[1]. 약제를 중단하였을 때 소실되는 가역적 부작용에는 졸림, 피곤함, 무기력, 고프로락틴혈증 그리고 우울증의 악화 등이 있다. 메토클로프라미드의 대표적인 부작용인 추체외로증상(extrapyramidal symptom) 중 가역적인 것으로는 전신이나 얼굴의 연축, 사경(torticollis), 안구운동발작 등을 포함한 급성 긴장이상반응(acute dystonic reaction) 등이 있다. 추체외로증상 중에서 비가역적이며 약제 사용 시 가장 주의를 요하는 것으로는 약제를 중단하였음에도 불구하고 지속되는 안면, 혀 혹은 사지의 불수의적인 운동을 나타내는 지연성 이상운동증(tardive dyskinesia)이 있으며, 이는 특히 고령, 여성, 유전적 소인, 당뇨의 과거력 그리고 12주 이상의 메토클로프라미드 복용력 등이 있을 때 발생 위험도가 증가하는 것으로 알려져 있다[1,10].

메토클로프라미드는 위마비의 치료제로 미국 식품의약국의 승인을 받은 유일한 도파민 억제제이지만 위와 같은 이유로 3개월을 초과하여 사용하지 않을 것이 권고되고 있으며 유럽 의약청에서는 5일 이내의 사용만을 권고한다[11]. 한국의 식품의약품안전처에서도 의약품 안전성 서한을 통해 5일 이내의 단기간 처방 및 24시간 최대용량을 체중 kg 당 0.5 mg으로 권고하고 있다.

돔페리돈

돔페리돈은 메토클로프라미드와 비슷한 수준의 위장운동 촉진 및 항구역 작용을 보이면서도 혈뇌장벽을 통과하지 않는 특징을 지닌 도파민 억제제이다[12,13]. 따라서 메토클로프라미드의 중추신경계통 부작용은 나타나지 않지만 혈뇌장벽 바깥에 위치한 뇌하수체에는 영향을 끼치므로 가역적인 두통, 입마름, 설사, 고프로락틴혈증, 유루증 등을 7% 이내의 환자에서 유발한다고 알려져 있다[1].

돔페리돈은 식도 운동 및 위전정부와 십이지장의 수축을 증가시키고 유문륜의 연동운동을 조율하여 위배출을 증가시킨다고 알려졌다[14,15]. 여러 연구를 통해 이러한 돔페리돈의 위마비에서의 위배출 증가 효과가 밝혀진 바 있다[16,17]. 돔페리돈의 가장 잘 알려진 부작용은 QT분절 연장 등을 포함하는 심독성으로, 최근의 메타분석에 의하면 돔페리돈의 사용은 심장마비의 발생과 유의한 연관성이 있었으며, 이는 하루 30 mg을 초과하여 사용하였을 때 더욱 저명한 것으로 나타났다[18]. 이는 돔페리돈이 높은 농도에서 심근세포의 재분극 과정에서 중요한 역할을 담당하는 hERG 채널을 억제할 수 있기 때문으로, 따라서 약제 투여 시 환자의 상태나 유전적 소인을 고려해야 하며 QT분절 연장을 유발할 수 있는 약제나 CYP3A4를 억제하는 약제와는 병용하지 않을 것이 권고되고 있다[19,20].

이러한 심독성 등의 부작용에 기인하여 돔페리돈은 유럽 의약청에서는 가능한 최소용량으로 쓸 것을, 특히 60세 이상의 성인에서는 부작용을 주의할 것을 권고하였다. 한국의 식품의약품안전처에서 안전성 서한을 통해 성인 1회 10 mg, 1일 3회, 치료 기간은 최대 1주일 이내로 사용할 것을 권고하였으며 QT분절 연장 의약품과는 병용금지임을 제시하였다.

레보살피리드

레보살피리드는 도파민 수용체의 억제뿐 아니라 5-HT₄와 5-HT₃ 수용체와도 작용하여 세로토닌성 작용제의 요소를 가짐으로써 장관 운동성을 증진시킨다고 알려져 있다. 기능성 소화불량에서 사용되는 약제들의 효과를 다룬 메타분석에 의하면 레보살피리드와 살피리드를 포함한 항정신병제의 효과가 유의한 것으로 나타났으며 레보살피리드와 메토클로프라미드, 돔페리돈을 비교한 비교분석에서는 레보살피리드가 다른 두 약제에 비해 효과가 우월한 것으로 나타나기도 하였다[13,21].

레보살피리드 또한 메토클로프라미드와 마찬가지로 혈뇌

장벽을 통과하므로 추체외로증상을 보일 수 있으며, 파킨슨 양 증상을 보일 수 있다. 레보살피리드에 의한 운동 장애로 진단받은 132명을 대상으로 한 연구에서 그중 85명이 파킨슨병으로 진단되었으며 해당 환자들 중 48.1%는 약제를 중단하였음에도 불구하고 증상이 지속되는 양상을 보였다[22]. 따라서 이러한 비가역적 부작용의 가능성을 고려한다면 레보살피리드의 사용에는, 특히 위의 연구가 이루어진 고령층에서는 세심한 주의가 필요할 것으로 보인다.

이토프리드

이토프리드는 말초에서 선택적으로 작용하는 도파민 억제제로 추체외로증상 등의 중추신경계 부작용을 일으키지 않으며 심독성 또한 가지지 않은 것으로 알려져 있다[23]. 이토프리드는 기능성 소화불량 환자군을 대상으로 위약과 효과를 비교한 임상 2단계의 연구에서는 증상 호전에 유의한 차이를 보였으나 추후 이루어진, 보다 엄격하게 정의한, 대규모의 기능성 소화불량 환자들을 대상으로 한 3단계의 임상 연구에서는 유의한 차이를 보여주지 못하였다[23,24]. 이후 앞의 연구들을 포함하여 시행한 메타분석에서는 식후포만감, 조기만복감을 비롯한 전반적인 증상의 호전에도 효과가 있음을 보여주었다[25].

세로토닌 작용제

세로토닌 작용제 계열은 세로토닌-4 수용체(5-HT₄ receptor)에 작용해 흥분성 뉴런의 말단에서의 아세틸콜린 방출을 유도함으로써 장관의 운동성을 증진시키는 약제들로 여기에는 시사프리드(cisapride), 모사프리드(mosapride), 테가세로드(tegaserod), 프루칼로프리드(prucalopride) 등이 포함된다[6,26]. 이 중 시사프리드는 세로토닌 작용제의 원형으로, 1990년대에 임상에서 폭넓게 적용되고 연구되었으며 일관성은 다소 부족하지만 위마비와 소화불량 등에서 효과를 보여준 바 있다[27,28]. 그러나 시사프리드가 hERG 채널을 억제함으로써 QT분절의 연장과 연관된 심각한 부정맥을 유발한다는 보고가 이어지면서 시사프리드는 시장에서 제외되었다[29,30]. 테가세로드 또한 시사프리드와 같은 비선택적 5-HT₄ 작용제로 변비형 과민성장후군 및 운동불량형 기능성 소화불량에서 사용되었으나 급성 심근경색 등의 위험성을 증가시킬 수 있다는 보고가 나오면서 시장에서 2008년에 철수한 바 있다[31,32]. 이에 본고에서는 현재 한국에서 사용

가능한 약제인 모사프리트와 프루칼로프리트 두 약제를 살펴보고자 한다.

모사프리트

5-HT₄ 수용체의 선택적 작용제이면서 5-HT₃ 수용체의 길항제인 모사프리트는 주로 상부위장관의 운동성을 증진시키는 용도로 사용되는 약제로, hERG 채널에는 영향을 끼치지 않으며 심각한 심독성의 부작용은 없는 것으로 보고된다[7,30]. 현재까지 진행된 연구들에서 모사프리트는 증상의 호전에 일관성 있는 효과를 입증하지는 못하였으나, 이는 인종이나 대상 질환의 다양한 병리기전 등 연구 대상의 이질성을 고려해야 하는 연구 결과로 생각된다[26,33,34]. 전반적으로 모사프리트는 부작용이 심하지 않은 약제로, 알려진 주된 부작용으로는 설사, 두통, 입마름 등이 있으나 이는 전체 환자의 5% 이내에서 발생한다고 알려져 있다[35].

모사프리트의 경우 하루 한 번 복용하는 지효성 제형이 최근 개발되었으며, 이는 기존의 하루 세 번 복용법에 비해 증상 호전과 부작용에서 비열등성을 보여준 바 있어 향후 환자의 순응도를 높일 수 있는 선택지로 활용될 수 있으리라 생각된다[3,36].

프루칼로프리트

프루칼로프리트는 5-HT₄ 수용체에만 높은 선택성과 친화도를 가진 위장운동촉진제로, 주로 하부위장관 운동성의 증진과 통과 시간의 단축의 용도로 사용된다[37]. 이에 프루칼로프리트는 중증도의 만성 변비 환자군을 대상으로 주로 연구가 이루어졌으며, 변비와 관련된 증상과 삶의 질, 환자 만족도에서 유의한 호전을 보여준 바 있다[38-40]. 또한 파킨슨병에 의한 변비나 약제에 의한 변비, 수술 후 장마비 개선 및 입원일수 개선에 도움이 되었다는 보고가 있으며, 그 외 비록 7명의 적은 수의 만성 가성장폐쇄(chronic intestinal pseudoobstruction) 환자에서 이루어진 교차 연구이기는 하지만 이중 맹검 교차분석에서 통증과 오심, 구토의 일부 개선 효과를 보였다[41-43]. 28명의 특발성 위마비 환자들을 대상으로 한 최근의 무작위 위약 교차분석 연구에서 프루칼로프리트는 유의한 증상 개선 및 위배출능 개선 효과를 보인 바 있어, 위마비 환자에서도 그 사용을 고려할 수 있을 것으로 보인다[44]. 위의 연구들에서 보고된 프루칼로프리트의 부작용으로는 두통, 오심, 복통과 설사 등이 있으며, 특히 사용을 시작한 후 첫 주에 두통 복통 등의 증상이 많게는 10-20%까

지 보고되고 있으나 시간이 지나면 호전되는 것으로 알려졌다[41]. 또한 프루칼로프리트는 심독성이 없다고 알려져 있으며 최근 미국 식약처의 허가를 받아 미국에서도 처방이 가능한 두 번째 위장운동촉진제가 되었다[45].

모틸린 수용체 작용제

모틸린 수용체는 위장관의 평활근과 신경말단에 주로 존재하며 자극되었을 때 위장관 운동을 촉진시키는 역할을 한다. 항생제로도 사용되는 마크로라이드(macrolide) 계열 약물들은 모틸린 수용체에 작용하여 위배출시간을 감소시키는데 도움을 주는 것으로 보고된 바 있다. 모틸린 수용체 작용제로 사용되는 약물에는 에리스로마이신(erythromycin)과 아지스로마이신(azithromycin) 등이 있다[1,7].

에리스로마이신, 아지스로마이신

에리스로마이신은 위마비에 대해 가장 널리 사용된 모틸린 수용체 작용제로, 단기간의 사용에서는 위배출시간의 감소와 복부팽만감의 증상 호전에 도움이 되는 것으로 알려졌지만 위의 적응은 오히려 떨어뜨린다고 알려져 있다[46]. 에리스로마이신은 주사제가 경구제제보다 효과가 더 강력하다고 알려져 있으며, 당뇨성, 특발성, 수술 후 미주신경손상에 의한 위마비 환자들을 대상으로 한 일부 단기 연구에서 에리스로마이신은 위배출을 증가시키는 것으로 보고되었으며 위마비 환자들을 대상으로 한 메타분석에서도 위배출을 증가시킨다고 보고되었다[47-49]. 하지만 빠른내성(tachyphylaxis) 현상으로 인해 4주 이상의 에리스로마이신의 장기간 사용은 권고되지 않는다[46,50]. 또한 단독으로도 심독성을 유발할 수 있으며, QT분절을 연장시킬 수 있는 약제와 병용 시 QT분절을 유의하게 연장시키고 염전성 심실빈맥(torsade de pointes)의 빈도를 증가시키는 것으로 알려져 있어 주의를 요한다. 이러한 심독성을 유발하는 위험인자로는 빠른 주입속도, 고용량, 고령 그리고 기저 심장 질환 등이 있다[51].

아지스로마이신은 에리스로마이신에 비해 높은 경구 생체이용률, 긴 반감기, 적은 약제간 상호작용 그리고 적은 QT분절 연장 효과 등을 지녀 이론적으로 유리한 점들을 가진 모틸린 수용체 작용제로, 위마비에서 위배출시간의 감소에 에리스로마이신과 동등한 효과를 보여준 바 있다[2,52]. 그러나 아지스로마이신 또한 에리스로마이신과 마찬가지로 장기간 사용 시 항생제 효과에 따른 위험성을 지닌다[47].

결 론

위장운동촉진제는 다양한 작용 기전과 그에 동반하는 부작용을 지닌다. 본고에서는 현재 사용되는 위장운동촉진제를 작용 기전별로 분류하였으며 각각의 부작용에 대해 살펴보았다. 이렇게 살펴본 이들 약제의 효과가 비록 일관적이지 못하였으며 때로는 심각한 부작용으로 인해 시장에서 제외되기도 하였지만 우리는 이와 같은 경험을 바탕으로 각각의 환자들에게 최소한의 부작용으로 최대한의 효과를 얻을 수 있는 적절한 약제를 선택하는 데 도움을 얻을 수 있을 것이다.

중심 단어: 위장운동촉진제; 위마비; 기능성 소화불량; 변비

REFERENCES

- Acosta A, Camilleri M. Prokinetics in gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2015;44:97-111.
- Gudsoorkar V, Quigley EMM. Choosing a prokinetic for your patient beyond metoclopramide. *Am J Gastroenterol* 2020;115:5-8.
- Oh JH, Kwon JG, Jung HK, et al. Clinical practice guidelines for functional dyspepsia in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2020;26:29-50.
- Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1:133-146.
- Giudicessi JR, Ackerman MJ, Camilleri M. Cardiovascular safety of prokinetic agents: a focus on drug-induced arrhythmias. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30:e13302.
- Quigley EM. Prokinetics in the management of functional gastrointestinal disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2015; 21:330-336.
- Karamanolis G, Tack J. Promotility medications--now and in the future. *Dig Dis* 2006;24:297-307.
- Lee A, Kuo B. Metoclopramide in the treatment of diabetic gastroparesis. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2010;5:653-662.
- Snape WJ Jr, Battle WM, Schwartz SS, Braunstein SN, Goldstein HA, Alavi A. Metoclopramide to treat gastroparesis due to diabetes mellitus: a double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med* 1982;96:444-446.
- Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, Kata V, Kaye AM. Medication-induced tardive dyskinesia: a review and update. *Ochsner J* 2017;17:162-174.
- Rao AS, Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:11-19.
- Yang YJ, Bang CS, Baik GH, et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2017;17:83.
- Singh H, Bala R, Kaur K. Efficacy and tolerability of levosulipride, domperidone and metoclopramide in patients with non-ulcer functional dyspepsia: a comparative analysis. *J Clin Diagn Res* 2015;9:FC09-FC12.
- Weihrauch TR, Förster CF, Krieglstein J. Evaluation of the effect of domperidone on human oesophageal and gastroduodenal motility by intraluminal manometry. *Postgrad Med J* 1979;55(Suppl 1):7-10.
- Valenzuela JE. Dopamine as a possible neurotransmitter in gastric relaxation. *Gastroenterology* 1976;71:1019-1022.
- Silvers D, Kipnes M, Broadstone V, et al. Domperidone in the management of symptoms of diabetic gastroparesis: efficacy, tolerability, and quality-of-life outcomes in a multicenter controlled trial. DOM-USA-5 Study Group. *Clin Ther* 1998;20:438-453.
- Braun M, Cawello W, Boekens H, Horstmann R. Influence of domperidone on pharmacokinetics, safety and tolerability of the dopamine agonist rotigotine. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:209-215.
- Leelakanok N, Holcombe A, Schweizer ML. Domperidone and risk of ventricular arrhythmia and cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2016; 36:97-107.
- Doggrell SA, Hancox JC. Cardiac safety concerns for domperidone, an antiemetic and prokinetic, and galactagogue medicine. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:131-138.
- Chen HL, Hsiao FY. Domperidone, cytochrome P450 3A4 isoenzyme inhibitors and ventricular arrhythmia: a nationwide case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24:841-848.
- Ford AC, Luthra P, Tack J, Boeckxstaens GE, Moayyedi P, Talley NJ. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2017;66: 411-420.
- Shin HW, Kim MJ, Kim JS, Lee MC, Chung SJ. Levosulpiride-induced movement disorders. *Mov Disord* 2009;24:2249-2253.
- Talley NJ, Tack J, Ptak T, Gupta R, Giguère M. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut* 2008;57:740-746.
- Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, Adam B, Parow C. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2006;354:832-840.
- Huang X, Lv B, Zhang S, Fan YH, Meng LN. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012;18:7371-7377.
- Masuy I, Van Oudenhove L, Tack J. Review article: treat-

- ment options for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:1134-1172.
27. Abell TL, Camilleri M, DiMagno EP, Hench VS, Zinsmeister AR, Malagelada JR. Long-term efficacy of oral cisapride in symptomatic upper gut dysmotility. *Dig Dis Sci* 1991;36:616-620.
28. Camilleri M, Malagelada JR, Abell TL, Brown ML, Hench V, Zinsmeister AR. Effect of six weeks of treatment with cisapride in gastroparesis and intestinal pseudoobstruction. *Gastroenterology* 1989;96:704-712.
29. Tonini M, De Ponti F, Di Nucci A, Crema F. Review article: cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1585-1591.
30. Tack J, Camilleri M, Chang L, et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT(4) agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:745-767.
31. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007;132:397-414.
32. Vakil N, Laine L, Talley NJ, et al. Tegaserod treatment for dysmotility-like functional dyspepsia: results of two randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1906-1919.
33. Hongo M, Harasawa S, Mine T, et al. Large-scale randomized clinical study on functional dyspepsia treatment with mosapride or teprenone: Japan Mosapride Mega-Study (JMMS). *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:62-68.
34. Hallerbäck BI, Bommelaer G, Bredberg E, et al. Dose finding study of mosapride in functional dyspepsia: a placebo-controlled, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:959-967.
35. Curran MP, Robinson DM. Mosapride in gastrointestinal disorders. *Drugs* 2008;68:981-991.
36. Yoon H, Lee DH, Lee YH, et al. Efficacy and safety of UI05MSP015CT in functional dyspepsia: a randomized, controlled trial. *Gut Liver* 2018;12:516-522.
37. Quigley EM. Prucalopride: safety, efficacy and potential applications. *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5:23-30.
38. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplasse L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008;358:2344-2354.
39. Tack J, van Outryve M, Beyens G, Kerstens R, Vandeplasse L. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009;58:357-365.
40. Quigley EM, Vandeplasse L, Kerstens R, Ausma J. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation--a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:315-328.
41. Omer A, Quigley EMM. An update on prucalopride in the treatment of chronic constipation. *Therap Adv Gastroenterol* 2017;10:877-887.
42. Gong J, Xie Z, Zhang T, et al. Randomised clinical trial: prucalopride, a colonic pro-motility agent, reduces the duration of post-operative ileus after elective gastrointestinal surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:778-789.
43. Emmanuel AV, Kamm MA, Roy AJ, Kerstens R, Vandeplasse L. Randomised clinical trial: the efficacy of prucalopride in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction--a double-blind, placebo-controlled, cross-over, multiple n = 1 study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:48-55.
44. Carbone F, Van den Houte K, Clevers E, et al. Prucalopride in gastroparesis: a randomized placebo-controlled crossover study. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1265-1274.
45. Vijayvargiya P, Camilleri M. Use of prucalopride in adults with chronic idiopathic constipation. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019;12:579-589.
46. Arts J, Caenepeel P, Verbeke K, Tack J. Influence of erythromycin on gastric emptying and meal related symptoms in functional dyspepsia with delayed gastric emptying. *Gut* 2005;54:455-460.
47. Richards RD, Davenport K, McCallum RW. The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. *Am J Gastroenterol* 1993;88:203-207.
48. Sturm A, Holtmann G, Goebell H, Gerken G. Prokinetics in patients with gastroparesis: a systematic analysis. *Digestion* 1999;60:422-427.
49. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *N Engl J Med* 1990;322:1028-1031.
50. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:18-38.
51. Guo D, Cai Y, Chai D, Liang B, Bai N, Wang R. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie* 2010;65:631-640.
52. Larson JM, Tavakkoli A, Drane WE, Toskes PP, Moshiree B. Advantages of azithromycin over erythromycin in improving the gastric emptying half-time in adult patients with gastroparesis. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:407-413.