

소아의 기능성 장질환에서 사용하는 소화기계 약물의 종류: 위장관조절제

경상대학교 의과대학 소아청소년과학교실, 건강과학연구원

서 지 현

Medical Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders in Children: Prokinetic Agents

Ji-Hyun Seo, M.D.

Department of Pediatrics, Gyeongsang Institute of Health, Gyeongsang National University
College of Medicine, Jinju, Korea

The knowledge of motility disorders of the gastrointestinal tract has increased over the past decades. The development of newer therapies for bowel motility disorders has been disappointingly slow. Prokinetic agents are medications that enhance coordinated gastrointestinal motility and transit of material in the gastrointestinal tract. These agents are pharmacologically and chemically diverse. However, life-threatening adverse effects of prokinetic agents such as cisapride was present. In this review, pharmacologic effects and use of prokinetic agents in children was introduced. [Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 11(Suppl 1): 30~37]

Key Words: Gastrointestinal motility, Prokinetics, children

서 론

소아에서 구토, 역류, 복통, 설사, 변비와 같은 위장관 증상으로 병원을 내원하는 경우는 흔하다. 원인 질환을 진단하고 치료하면 이런 증상들은 호전이 되지만 바이러스에 의한 급성 위장관염이나 기능성 위장관 질환에 서처럼 대증적 치료가 필요하다. 실제로 바이러스에 의한 급성위장관염에서는 경구용 수액제나 정맥 제제로 탈수 치료 외에 교과서에는 대증적 치료에 대한 구체적인 약제의 언급은 없으며, 구토나 설사의 대증적 치료에 대해서는 시간이 지나야 낫는 질환이므로 보호자와

환아를 잘 이해시키고 지켜보는 것으로 되어있다. 최근 미국 뉴욕에서 소아를 보는 의사들을 대상으로 지사제를 사용하지 않는지에 대한 인식 조사에서 가장 큰 이유가 약제에 대한 지식과 임상적 경험의 부족이라고 하였다¹⁾.

소화관 운동의 정상과 비정상에 대한 지식은 나날이 발전하고, 소화관 질환의 진단을 위한 기술도 발전하고 있으나 소화관 운동 질환의 치료법의 발달은 이에 비해 느리다. 특히 위식도역류에 효과적이라고 알려져 있던 cisapride가 심전도에 영향을 미쳐 생산이 중단된 1999년 이후로 다양한 약제들의 개발이 이루어지고 사용되어지고 있으나 15세 미만의 소아에서는 그 연구가 미약

하여 새로운 약제들의 투여를 위한 연구가 필요하다. 소아청소년과가 되면서 고등학생까지의 청소년까지 진료하면서 과민성 장 증후군, 기능성 소화불량증, 기능성 복통의 치료 기회가 늘어나고 있는 상황이다. 본 고찰에서는 소아에서 사용되어지고 있는 위장관조절제에 대해서 알아보려고 한다.

위장관 운동(Gastrointestinal motility)²⁾

우리 몸의 위장관은 지속적으로 움직이고 분비하는 상태로 있으며, 위장관 운동은 장관신경계(enteric nervous system, ENS)와 중추신경계, 위장관 내 근육 자체의 활동으로 조절되는데 주로는 장관 신경계에 의해 조절된다. 장은 MMC (migrating myoelectric complex, migrating motor complex)와 음식을 먹게 되었을 때 발생하는 분절성(segmental) 운동과 추진성(propulsive) 운동으로 구성된 연동운동(peristalsis)의 두 가지 자율적인 운동성을 가지고 있다. 이 두 가지 양상은 주로 장관신경계의 지배를 받으나 국소 환경이나 중추신경계의 영향도 받는다. 장관 신경계는 근육층신경절기(myenteric plexus)와 점막밑신경절기(submucosal plexus)로 구성되며, 근육층신경총은 주로 운동에 관여하고, 점막밑신경절기는 분비, 수액 운반과 혈류에 관여한다. 교감신경과 부교감신경이 모두 존재하며 흥분 운동신경(excitatory motor neuron)에서 분비되는 신경전달물질은 acetylcholine (ACh)이고, 억제 운동신경(inhibitory motor neuron)의 신경전달물질은 nitric oxide (NO)이다. 이 외에도 ATP, vasoactive intestinal peptide (VIP), pituitary adenylyl cyclase-activating peptide (PACAP)도 관여한다. 최근에는 신경-근육 상호작용이 장관 내에서 일어난다고 설명하고 있으며, 간질세포인 Cajal 세포가 장관내 평활근에 신경인성 영향을 미친다고 한다.

위장관내에 평활근의 긴장도는 세포내 Ca^{2+} 농도에 의해 조절되며, 여기에는 막전압의 변화로 조절하는 electromechanical coupling과 화학적 특성으로 특정 수용체에 작용하는 pharmacomechanical coupling의 두 가지 excitation-contraction coupling이 존재한다. Pharmacomechanical coupling에는 평활근을 수축시키는 흥분성 수용체는 heterotrimeric G 단백질로 diacylglycerol

(DAG)이나 inositol triphosphate (IP_3)와 같은 물질을 만들어내게 되고, IP_3 는 근육세포질세망(sarcoplasmic reticulum)의 특정 수용체에 작용하여 Ca^{2+} 분비를 유발하며, DAG는 protein kinase C를 활성화시켜 중요한 단백질의 연속적인 인산화를 유발하여 근육의 긴장도를 생성하게 된다. 억제성 수용체는 평활근에 존재하며, cyclic AMP와 cyclic GMP-dependent kinase에 작용하여 단백질과 channel을 인산화시켜서 세포내 이온 칼슘 농도를 감소시킨다. 대표적으로 NO가 guanylyl cyclase를 활성화시켜 cyclic GMP가 생성되고 몇 개의 K^+ channel을 열어 근육의 이완을 유도한다.

위장관조절제(Prokinetic agents)

위장관조절제는 위장관 운동과 위장관 내 음식물의 이동에 영향을 미치는 약제를 말하며 화학적 성상과 약리학적 성상으로 4가지로 나눌 수 있다(Table 1). 이러한 위장관조절제는 생리적인 위장관 운동과 리듬을 방해하지 않으면서 ACh의 분비를 향상시킨다(Fig. 1).

1. 콜린성 약제(Cholinergic Agents)

ACh은 평활근의 M_2 와 M_3 무스카린수용체(muscarinic receptor)에 작용하여 세포내 Ca^{2+} 농도를 증가시킴으로써 작용하지만 ACh 자체는 무스카린수용체외에도 nicotinic 수용체에도 작용할 뿐만 아니라 몸 안의 acetylcholinesterase에 의해 분해되므로 자체로는 약제로 사용되지 않는다. 유사한 구조를 가진 carbachol과 bethanechol은 특정 수용체에만 작용하고, 효소에 의한 분해에 내성을 가지고 있다고 고려되어 치료제로 사용되었으나 위장관조절제 효과가 미미할 뿐만 아니라 서맥, 설사, 홍조, 경련, 침 분비, 흐린 시야 등의 부작용의 빈도가 높아 사용되지 않는다.

Acetylcholinesterase 억제제인 neostigmine이 한때 대장의 가성폐쇄와 장마비와 같은 특정 질환에 투여하여 효과가 보고되기도 하였다³⁾. 그러나 아직 기능성 장질환의 모든 환자에게 투여하기에는 연구가 더 필요하며, 교과서(Nelson textbook of Pediatrics, 18th Ed)에서는 중증근무력증과 약제에 의한 부작용만 적응증으로 되어 있다.

Table 1. Classification of Prokinetic Agents²⁾

General pharmacological class	Subclass	Examples of specific drugs	Mechanism of action
Cholinergic agents	Choline derivatives	Bethanechol and others	Muscarinic receptor activation
	Acetylcholinesterase inhibitors	Neostigmine and others	Increased availability of acetylcholine
Dopamine receptor antagonists	Benzimidazole derivatives	Domperidone	Dopamine (D2) receptor antagonism
		Cisapride [†]	5-HT4 receptor activation
Serotonin (5-HT) receptor modulation	Substituted benzamides	Renzapride, zacorpride, ecabapide [†]	5-HT3 receptor antagonism*
		Metoclopramide	5-HT4 receptor activation; Dopamine (D2) receptor antagonism*
Motilin-like agents	Macrolides	Erythromycin	Motilin receptor activation

*Minor effect, [†]No longer generally available, [‡]Under development.

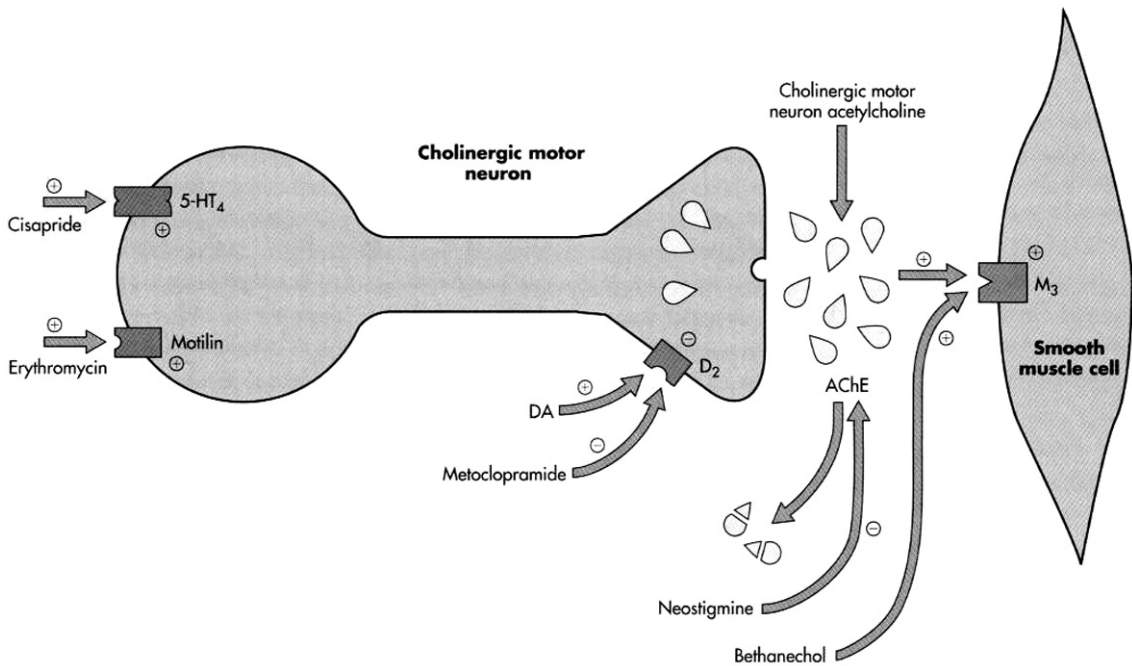


Fig. 1. Mechanism of action of prokinetic agents.

2. 도파민 수용체 항길항제(Dopamine-receptor antagonists)

도파민은 위장관내에 많이 존재하며 근육층신경절기에서 ACh의 분비를 억제시켜 하부식도괄약근과 위

내강압을 감소시키는 것과 같은 위장관운동 억제 작용을 한다. 이때 도파민 수용체중 D₂ 아형에 결합하여 작용하게 되므로 도파민 길항제가 위장관조절제로서의 기능을 할 수 있으며, 구도와 연관 있는 화학수용체방아쇠 영역(chemoreceptor trigger zone)에 있는 도파민

수용체에도 길항효과를 발휘하여 구토를 호전시키는 기능을 가진다.

도파민 D₂ 아형 수용체의 길항제인 대표적인 약제는 domperidone이며, metoclopramide도 도파민 수용체의 길항제이나 세로토닌(serotonin) 수용체를 활성화하는 기전이 주된 역할이다(Table 2). Domperidone과 metoclopramide는 위장관조절제이면서 항구토제로서의 작용을 하는 것은 공통적이거나 metoclopramide가 분자량이 적고 뇌-혈관 장벽을 통과하여 중추신경계에 작용함으로써 추체외로 증상을 유발하는 부작용이 높아 주의해서 사용해야 한다. Domperidone은 metoclopramide에 비해 분자량이 크고 지용성이 낮아서 뇌-혈관 장벽을 통과하는 양이 적어 신경계부작용은 적으나 유즙분비와 같은 부작용은 공통적으로 있고 오히려 모유 분비 촉진제로 사용되기도 한다.

우리나라에 시판 중인 domperidone 제제로는 모티리움정, 모티리움앰정, 대원돌페리돈현탁액, 하미돈현탁액 등이 있으며, 1세 이하에서는 뇌-혈관 장벽이 성숙되지 않아 신경계부작용인 추체외로계 증상이 나타날 가능성이 많아 주의해서 투약하라고 되어 있고, 추체외로계 증상은 metoclopramide에 비해서는 발생 빈도가 낮다. 또한 제산제 또는 항히스타민제와의 병용투여가 가능하다. 1978년 처음 상품화되어 전 세계적으로 사용되었으나 10년 후부터 심장 관련 사고가 많아지면서 미

국에서는 부정맥을 일으킬 수 있는 약물로 금기 약물이 되었다⁴⁾. 하지만 최근에 미국에서는 위마비나 만성적인 오심과 구토 증상에 장기간 경구 투여에도 안전한 약이므로 사용을 허락해야한다는 주장이 있다⁵⁾. 우리나라에서는 소아와 성인에서 자주 투여되는 약제이다.

Levosulpiride는 도파민 D₂ 아형에 작용하는 위장관 조절제이며, 우리나라 성인에서 비특이성 식도운동 장애 환자에게 투여 시 운동장애의 호전은 없었으나 증상의 호전이 있는 것으로 보고⁶⁾되었으나 이 약에 의한 가역적인 파킨슨 증후군의 보고⁷⁾도 있다. 소아에서는 추체외로 증상의 발현빈도가 높아 주의할 약물로 되어 있으나 임상 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

Itopride는 상품명 가나돈으로 판매되고 있으며, 이는 anticholinesterase (AChE) 활성과 도파민 D₂ 수용체의 길항제 활성을 가지고 있어 다양한 위장관 운동 질환에 투여한다^{8,9)}. 하지만 소아에서는 임상 투여의 경험이 없어 사용 기준이 없다. 그 외에도 cleobopride (가베스 외 13개 약), bromopride (벤트릴 정) 등이 우리나라에 상품화되어 사용되고 있으나 소아에서는 임상 경험이 없어 투여 기준이 없다.

3. 세로토닌 수용체 약제(serotonin-receptor modulators)

세로토닌(5-hydroxytryptamine, 5-HT)은 위장관 내의

Table 2. Pharmacological Properties of Currently Available Gastrointestinal Prokinetics¹⁵⁾

Drug	D2 receptor antagonism	5-HT ₃ receptor antagonism	5-HT ₄ receptor agonism	Motilin receptor agonism	QT prolonging effect	Notes
Metoclopramide	+++	+	+	-	-	Antiemetic, prokinetic; may display Class I effects ⁴¹
Domperidone	+++	-	-	-	-	Antiemetic, prokinetic
Levosulpiride	+++	±	+	-	-	Antiemetic, prokinetic
Cisapride	-	+	+++	-	+	Prokinetic with no antiemetic properties
Erythromycin	-	-	-	+++	+	Antibacterial with potent prokinetic properties; inhibitor of the CYP3A4 isoenzyme together with other macrolides

+ Effect present, +++ marked effect, ± minor effect, - no significant effect.

점막에 있는 enterochromaffin 세포와 근육층신경얼기의 신경에 작용하는 중요한 물질이다. 점막에서 세로토닌은 호르몬처럼 작용하여 장의 유동운동을 유발하며, 근육층신경얼기에서는 신경전달물질로서 억제 inter-

neuron의 5-HT₃ 수용체에 작용하여 길항효과를 나타내고, 흥분 세포의 5-HT₄ 수용체에 작용하여 평활근 수축을 일으킨다. 대표적인 약제로는 cisapride와 metoclopramide가 있는데 cisapride는 심장에 미치는 부작용으

Table 3. Indications and Dosage of Several Prokinetic Agents

Drug (Trade Names)	Indications	Dosage	Comments
Bethanecol cholinergic agent	GER non obstructive urinary retention	<i>Children:</i> 0.3~06 mg/kg/24 hr divided into 3~45 doses <i>Adults:</i> 10~50 mg bid-qid	<i>Adverse events:</i> hypotension, abdominal cramps, diarrhea, vomiting, salivation, urinary frequency, bronical constriction, sweating
Metoclopramide	Diabetic gastroparesis GER, and nausea associated with chemotherapy ad surgery	<i>Neonates, infants and children:</i> GER IV, PO 0.033~0.1 mg/kg/dose q 8 hr <i>Children:</i> postoperative antiemetic IV 0.1~0.2 mg/kg/dose q 6~8 hr as needed Chemotherapy antiemetic PO, IV: 1~2 mg/kg/dose q 2~4 hr (pretreat with diphenhydramine to avoid extrapyramidal reactions. <i>Adults:</i> Antiemetic: PO, IV: 1~2 mg/kg/dose q 2~4 hr GER: PO: 10~15 mg qid Renal dysfunction: Decrease dose.	<i>Cautions:</i> May precipitate seizures, cuase acute dystonic reactions, and worsen asthma (if sulfite-containing formulation). In elderly, chronic use is associated with increased risk and earlier onset of Parkinson disease (Pediatic studies lacking) <i>Adverse events:</i> Weakness, drowsiness, diarrhea, prolactin stimulation, breast tenderness, extrapyramidal reaction, IV administration associated with an intense feeling of anxiety and restlessness, followed by drowsiness. <i>Comment:</i> administer oral doses 30 min before meals and bedtime. <i>Monitoring:</i> Creatinine clearance
Ondansetron Antiemetic, selective serotonin-3 receptor antagonist.	Nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy or surgery and other causes (drug toxicity)	<i>Infants and children:</i> 0.15 mg/kg IV q 8 hr; may give as continuous IV infusion 0.45 mg/kg/24 hr (max: 24~62 mg/24 hr). <i>Children:</i> Mild to moderate nausea/vomiting: PO 4~8 mg q 8~12 hr	<i>Adverse effects:</i> headache, chest pain, dose not cause dystonia/sedation <i>Comment:</i> oral bioavallability ≈50%. Doses given ≈ 30 min before starting chemotherapy
Erythromycin	Promote gastrointestinal motility and improe feeding intolerance in preterm infants	<i>Neonates:</i> postnatal age ≤ 7 days: 20 mg/kg/24 hr divided q 12 hr PO; >7 days <1,200 g: 20 mg/kg/24 hr divided q 12 hr PO; >1,200 g: 30 mg/kg/24 hr q 8 hr PO <i>Children:</i> Usual max dose 2 g/24 hr	<i>Cautions:</i> Motilin agonist leading to marked abdominal cramping, nause, vomiting, diarrhea. Drug interactions: Antagonizes hepatic CYP450 3A4 activity; astmizole, carbamazepine, terfenadine, cyclosporine, theophyllin, digoxin, tacrolimus

Transcription in Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Ed.

로 사용이 중단되었다.

Metoclopramide는 가장 오래된 위장관조절제이며, 도파민 수용체에도 작용하지만 주로는 세로토닌 수용체에 작용하여 하부식도괄약근의 긴장도를 증가시키고, 날문방과 소장의 수축을 자극하는 등 상부 위장관에 주로 작용한다. 오심과 구토, 가슴쓰림, 위통증, 식사 후 지속적인 포만감에 효과적이다. 우리나라에는 맥소롱정, 맥페란주사액으로 잘 알려져 있고, 나이제한 없이 사용가능하다. 그러나 부작용이 추체외로 증상 외에도 피곤함, 수면부족, 두통, 불안 등과 같은 신경계 부작용, 고혈압, 저혈압, 서맥, 방실전도 차단과 같은 심혈관계, 변비, 설사와 같은 위장관계, methemoglobinemia, neutropenia 등과 같은 혈액계, 비뇨기계, 간담도계, 눈에도 나타날 수 있으며, cimetidine, acetaminophen, aspirin, diazepam, sedatives 등 여러 가지 약제와의 상호작용이 있을 수 있어 주의해서 사용해야 한다.

이외에 5-HT₃ 수용체 길항제인 ondansetron은 주로 항암치료 시에 주사제로 구토를 예방하는 약으로 투여되고 있다(Table 3). 대장의 긴장도를 증가시키고 transit time을 증가시키는 효과가 있으나 위장관조절제로써의 효과는 적다고 판단되어 많이 사용되고 있지는 않으나 최근 급성위장관염을 앓는 소아에서 설사는 심해지더라도 구토에 효과가 있다는 보고들이 있다^{10,11}. 과민성장 증후군의 치료제로 알려진 tegaserod (Zelmac[®])도 5-HT₄ 수용체의 강한 효능제로서 주로 대장에 작용하며, 위장관조절제의 효능뿐만 아니라 내장 감수성(visceral sensitivity)을 감소시키는 효과가 있어 변비가 주증상인 과민성장 증후군의 치료제로 2000년에 미국 FDA의 승인을 받았으나 2007년 3월 앙기나(angina), 심장 발작, 뇌중풍의 발생을 증가시키는 것으로 밝혀져 꼭 사용해야 하는 경우가 아니면 제한하게 되었다(FDA/Center for Drug Evaluation and Research, 2007. March 30). 5-HT₃ 수용체의 활성화는 운동성, 분비 및 감수를 증진시키는데 5-HT₃ 수용체 길항제인 alosetron (Lotronex[®])은 설사형 과민성장 증후군의 약제로 사용되었으나 허혈성 대장염을 일으키는 것으로 알려져 2000년에 시판이 중단되었다. Prucalopride는 5-HT₄ 수용체에 대한 선택적 작용제로 위배출, 소장 및 대장에서 연동 운동을 촉진시키는데 동물 실험에서 발암 가능성이 있어 사용되지 않는다¹². Mosapride는 5-HT₄ 수

용체에 대한 작용하며, 대사물질은 5-HT₃ 수용체에 결합하여 길항작용을 하는 위장관 조절제이며, 하부식도 괄약근의 수축을 도와주어 위식도역류의 효과적인 치료제로 인정받고 있다¹³. 우리나라에서 가스모틴이라는 상품명으로 사용되고 있으나 소아에서는 안정성이 확립되어 있지 않아 사용되지 않는다. 또한 일부에서는 mosapride도 cisapride 계열의 약물이므로 부작용이 알려지지 않았으나 유사한 상호작용을 할 것이라고 주장하고 있다¹⁴.

5-HT₄ 수용체 효능제가 용량에 비례하여 심장에 QT 간격 길이, 실신, 심실성 리듬장애 등의 부작용을 유발하는 것은 cisapride로 1999년에 알려진 바 있으며, 특히 소아에서 그 부작용의 정도가 심하고, macrolide계열의 항생제나 H₁-antagonist (terfenadine),azole 계열의 항진균제를 동시에 사용하면 약의 대사를 감소시켜 심혈관계 부작용이 더 심하다고 주장된 바 있다¹⁵.

4. Motilin 수용체 작용제: Macrolides and Erythromycin

Motilin은 22개 아미노산으로 구성된 단백질 호르몬으로 위장관의 M 세포와 상부위장관의 일부 enterochromaffin 세포에 존재한다. 주로 위장관의 근위부에 영향을 미치고, 공복 시에 나타나는 MMC를 유도한다. Motilin 수용체는 평활근과 부교감 신경계에 존재하며, 상부위장관의 수축에 관여한다.

Macrolide 항균제 계열의 약제들의 위장관 부작용이 있다고 알려졌었고, erythromycin이 phase III MMC를 유도하고, 평화근의 수축력을 증가시키는 밝혀졌다¹⁶. 주로 상부 위장관 운동에 작용하는데 하부식도 괄약근의 압력을 증가시키고 위와 소장의 수축을 자극한다. 대장의 운동에는 거의 작용하지 않는다고 알려져 있으나 심한 만성 변비를 앓는 소아에서 erythromycin estolate를 20 mg/kg/day를 4회 분복해서 4주간 투여했을 때 위약을 투여한 대조군에 비해 하제 필요량이 감소한다고 다른 부작용 없이 효과적이었다는 보고가 있다¹⁷. 위 운동을 자극하는 erythromycin의 용량으로는 정맥주 사용은 3 mg/kg이며, 경구로는 200~250 mg을 매 8시간마다 줄 수 있다.

5. Cholecystokinin (CCK) 수용체 길항제

CCK는 식사 시에 소장에서 분비되며 위 배출을 억제시킨다. CCK는 CCK_A 수용체와 CCK_B 수용체에 결합해서 작용하는데 위장관에서는 소화관, 췌장, 담낭, 근층간신경총, 구심성 미주신경에 존재하는 CCK_A 수용체에 작용한다. 약제로는 loxiglumide가 있는데 정상 성인에서 loxiglumide 투여 시 위배출을 촉진시키고 증상을 호전시키며¹⁸⁾, 위 팽창에 의한 일시적 하부식도 괄약근의 이완을 줄여주는 효과¹⁹⁾가 있으나 아직은 임상적 연구가 더 필요하다.

6. 기타

Trimebutine은 위장관에서 말초 μ , κ , δ opiate 수용체에 작용하며, 위장관에서 motilin과 같은 단백질 분비와 VIP, gastrin, glucagon과 같은 단백질의 분비를 조절한다. Trimebutine은 위 배출을 촉진시키고, MMC의 phase III를 유도하고, 대장의 수축력을 조절하는 약제로 기능성 장 질환을 가진 성인과 소아에서의 복통에 효과적이라는 보고가 있다²⁰⁾. 우리나라에서는 건조시럽과 알약으로 사용되고 있으며 연령제한이 없이 투여 가능하다. 부작용은 드물게 변비, 설사, 구역, 구토, 소화장애와 같은 소화기계 부작용, 심계항진, 피로감, 졸음, 현기, 두통, GOT/GPT 상승, 발진 등이 있다.

결 론

위장관 운동 질환에 대한 이해로 새로운 약제들이 많이 등장하였으나 소아에서 치료의 근간은 보호자와 환아를 이해시키고, 영양 부족에 대한 치료가 우선적이다. 국내에서 많은 위장관 운동 약제들이 도입되었으나 15세 미만 소아에서는 임상적 근거가 없어 적응증이 되지 않는 약제들이 대부분이다. Cisapride가 부정맥, alosetron이 허혈성 장염, tegaserod가 심장에 미치는 부작용이 있다고 해서 미국 FDA에서는 시판을 중단하도록 하는 일들이 약제 투여 후 어느 정도의 시간이 지난 다음 일어났다. 소아는 성인과 다른 점이 많고, 일반적인 약제들이 소아에서의 임상시험이 어려운 점을 고려해서 대증적인 약물 효과가 획기적이지 않더라도 부작용을 잘 알고, 전 연령층에서 사용가능한 약제를 선택하

는 것이 좋다. 또한 domperidone의 안전성에 대해서는 우리나라 소아에서의 심장에 미치는 부작용을 확인하여 소아와 청소년의 위장관 운동 질환에 투여하여야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Pappano D, Connors G, McIntosh S, Humiston S, Roma D. Why pediatric health care providers are not using homeopathic antidiarrhea agents. *The Journal of Alternative and Complementary medicine* 2007;13:1071-6.
- 2) Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10th Ed. International edition McGraw-Hill, 2001;1021-3.
- 3) Ponc RJ, Saunders MD, Kimmey MB. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *N Engl J Med*. 1999;341:137-41.
- 4) Drolet B, Rousseau G, Daleau P, Gardinal R, Turgeon J. Domperidone should not be considered a no-risk alternative to cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Circulation* 2000;102:1883-5.
- 5) Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2036-45.
- 6) Kang CD, Song CW, Lee JW, Hur BW, Jee YT, Chun HJ et al. Effects of Levosulpiride in Patients with Non-specific Esophageal Motility Disorder. *Korean J Gastrointest Motil* 1999;5:111-8.
- 7) Kim JS, Ko SB, Han SR, Kim YI, Lee KS. Levosulpiride-induced Parkinsonism. *J Korean Neurol Assoc* 2003;21:418-21.
- 8) Iwanga Y, Kemura T, Miyashita N et al. Characterisation of acetylcholinesterase inhibition by itopride. *Jpn J Pharmacol* 1994;66:317-22.
- 9) Iwanga Y, Miyashita N, Morikawa K, Mizumoto A, Kondo Y, Itoh Z. A novel water soluble dopamine-2 antagonist with anticholinesterase activity in gastrointestinal motor activity. *Gastroenterol* 1990;99:57-64.
- 10) Leung AK, Robson WL. Acute gastroenteritis in children: role of anti-emetic medication for gastroenteritis-related vomiting. *Paediatr Drugs* 2007;9:175-84.
- 11) Alhashimi D, Alhashimi H, Fedorowicz Z. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18:CD005506.
- 12) Boras EP, Camilleri M, burton DD, McKinzie s. Selective stimulation of colonic transit by the benzofuran 5-HT4

- agonist, prucalopride, in healthy humans. *Gut* 1999;44: 682-6.
- 13) Ruth M, Hamelin B, Rohss K, Lundell L. The effect of mosapride, a novel prokinetic, on acid reflux variables in patients with gastro-oesophagal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:35-40.
- 14) Mushiroda T, Douya R, Takahara E, Nagata O. The involvement of flavin containing monooxygenase but not CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastrokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate. *Drug Metab Dispos* 2000;28:1231-7.
- 15) Tonini M, PONTI FD, NUCCI AD, CREMA F. Review article: cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1585-91.
- 16) Boulie B, Tack J, Peeters T, Janssens J. Involvement of two different pathways in the motor effects of erythromycin on the gastric antrum in human. *Gut* 1998;43: 395-400.
- 17) Bellomo-Brandao MA, Collares EF, da-Cost-Pinto EAL. Use of erythromycin for the treatment of severe chronic constipation in children *Braz J Med Biol Res* 2003;36: 1391-6.
- 18) Chua AS, Bekkering M, Rovat LC, Keeling PW. Clinical efficacy and prokinetic effect of the CCKA antagonist loxiglumide in nonulcer dyspepsia, *Ann NY Acad Sci* 1994;713:451-3.
- 19) Boeckxstaens GE, Hirsch DP, Fakhry N, Holloway RH, D'Amato M, Tytgat GN. Involvement of cholecystokininA receptors in transient lower esophageal sphincter relaxations triggered by gastric distension. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1823-8.
- 20) Delvaux M, Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res* 1997;25:225-46.
-