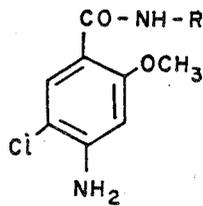


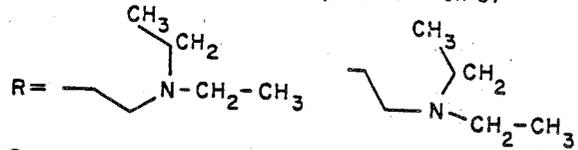
A. Métoclopramide et dérivés : ils comportent tous un noyau identique et une chaîne latérale variable.

- Noyau ortho-méthoxybenzamide
4 amino 5
halogéné

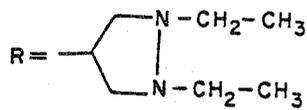


- Chaîne latérale avec fonction amine tertiaire

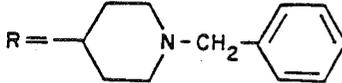
● Métoclopramide et bromopride (Br en 5)



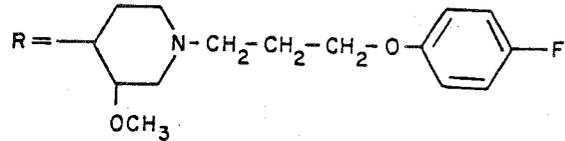
Dazopride



Clébopride



● Cisapride



BRL 20627 (méthoxy en 3)

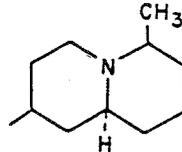


Fig. 1. Agents modificateurs du comportement digestif.

(Sinaud)

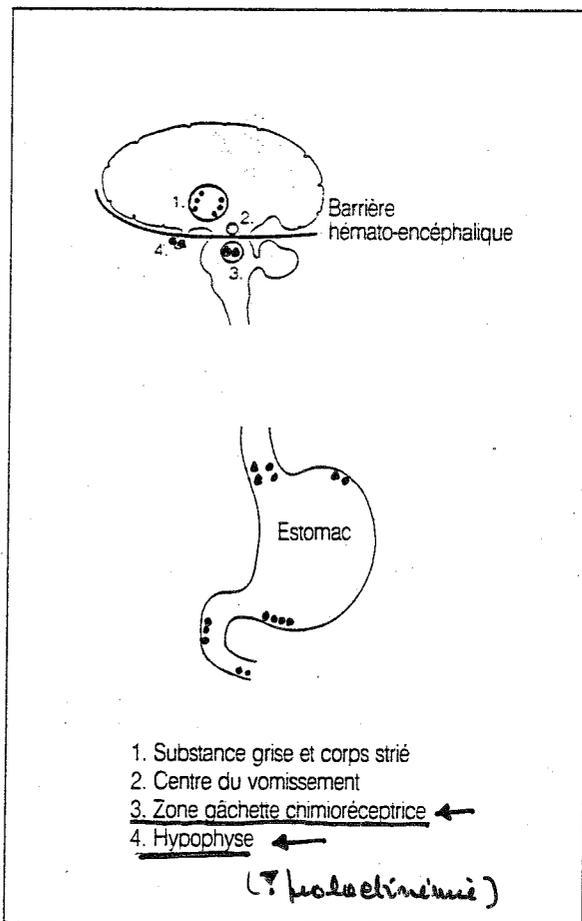


Figure 1: Récepteurs dopaminergiques

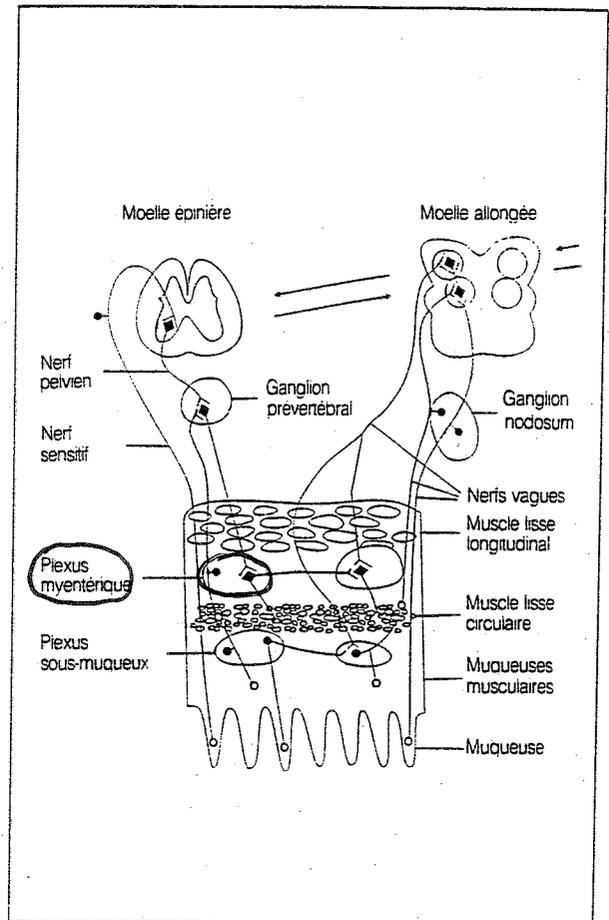
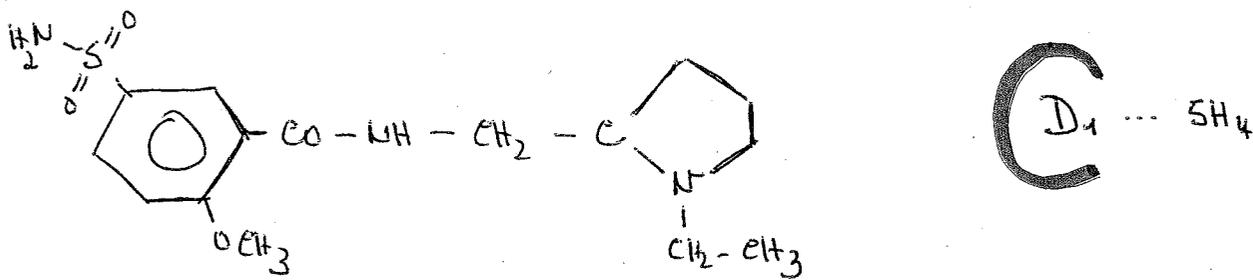


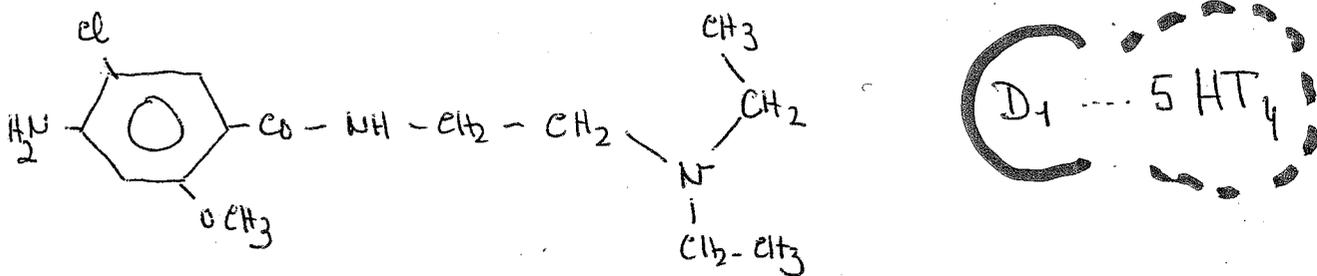
Figure 2: Le système nerveux entérique et ses connexions

Relativ subfamiliis dopaminergicis → agnitas serotoninergicis
 (D1/D2) (5HT₄).

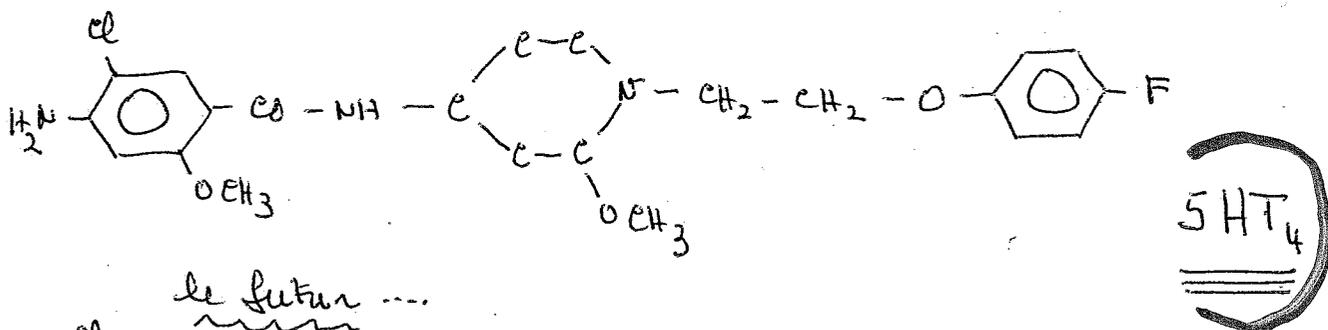
Sulfiride



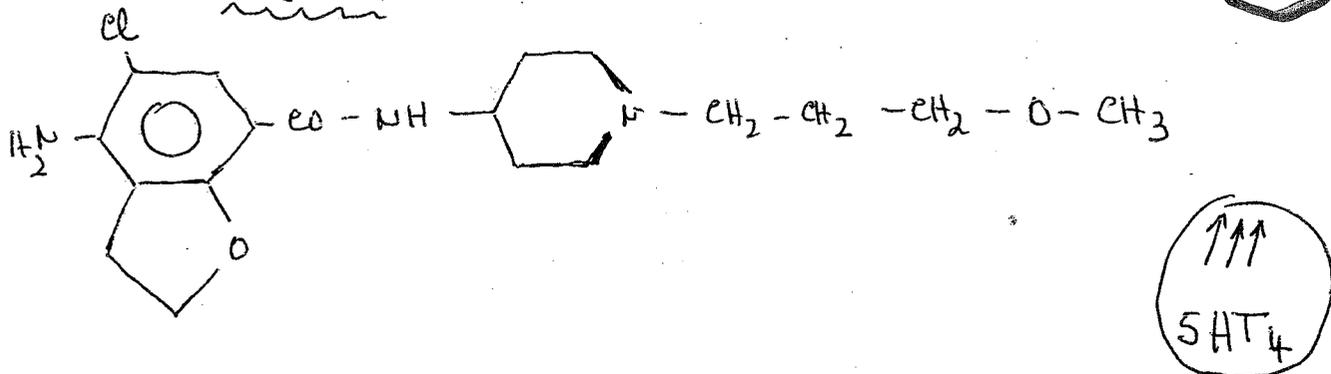
Netdopramide



Cisapride



le futur ...



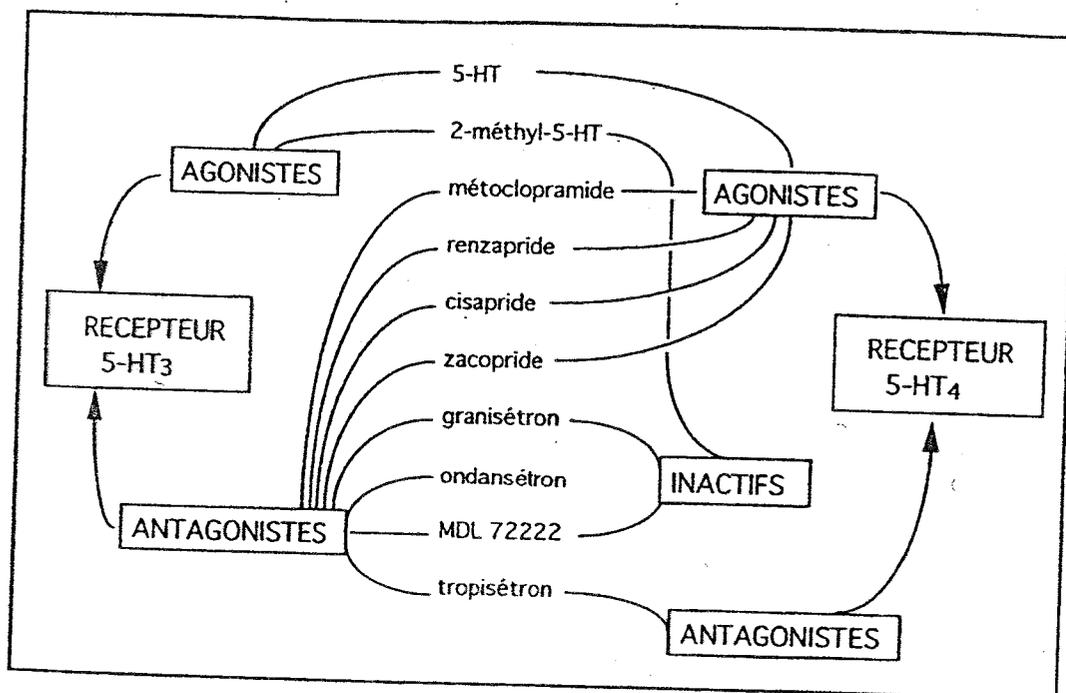


Figure 1. Propriétés pharmacologiques de différentes molécules prokinétiques sur les récepteurs 5-HT₃ et 5-HT₄ de la sérotonine (D'après Scarpignato *et al.* 1994).

FDA TALK PAPER

Food and Drug Administration
U.S. Department of Health and Human Services
Public Health Service 5600 Fishers Lane Rockville, MD 20857

FDA Talk Papers are prepared by the Press Office to guide FDA personnel in responding with consistency and accuracy to questions from the public on subjects of current interest. Talk Papers are subject to change as more information becomes available.

T00-14
March 23, 2000

Print Media: 301-827-6242
Broadcast Media: 301-827-3434
Consumer Inquiries: 888-INFO-FDA

JANSSEN PHARMACEUTICA STOPS MARKETING CISAPRIDE IN THE US

Janssen Pharmaceutica Inc., of Titusville, N.J., has announced that it has decided to stop marketing cisapride (Propulsid) in the United States as of July 14, 2000. The effective date of the voluntary action is intended to provide adequate time for patients and physicians to make alternative treatment decisions.

Cisapride is a prescription drug treatment approved only for severe nighttime heartburn experienced by adult patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) that does not adequately respond to other therapies.

As of December 31, 1999, use of cisapride has been associated with 341 reports of heart rhythm abnormalities including 80 reports of deaths. Most of these adverse events occurred in patients who were taking other medications or suffering from underlying conditions known to increase risk of cardiac arrhythmia associated with cisapride.

Patients who are currently prescribed cisapride are urged to promptly contact their health care providers to discuss alternative treatments.

Physicians who are treating patients with severely debilitating conditions for whom they believe the benefits of the cisapride may still outweigh its risks are encouraged to contact Janssen at 1-800-JANSSEN. The company will continue to make the drug available to patients who meet specific clinical eligibility criteria for a limited-access protocol.

Since the drug's approval in 1993, Cisapride's labeling has been revised several times (most recently in January 2000, see [FDA Talk Paper T00-6](#)) to inform health care professionals and patients about the drug's risks. Despite these risk management efforts, the firm decided in consultation with the Food and Drug Administration that continued general US prescription access to the drug poses unacceptable risks.

A public advisory committee meeting, previously scheduled for April 12 to discuss ways to reduce the occurrence of adverse events associated with cisapride, has been cancelled.

####

[FDA News Page](#) | [FDA Home Page](#)

Office of Public Affairs
Hypertext uploaded by tg 2000-MAR-23.

QUELQUES POINTS IMPORTANTS A RETENIR, POUR UN BON USAGE DE PREPULSID® / CYPRID®

CONTRE-INDICATIONS:

– Administration orale ou parentérale simultanée de médicaments qui inhibent significativement l'enzyme cytochrome P450-3A4 comme:

- les antimycosiques azolés comme le kétoconazole, l'itraconazole, le miconazole ou le fluconazole
- les macrolides, comme l'érythromycine ou la clarithromycine
- les inhibiteurs de la protéase du VIH, comme le ritonavir, l'indinavir, le saquinavir ou le nelfonavir
- la néfazodone (contre-indiqué par le bupropion).

– Allongement de l'intervalle QT, notamment dans les cas suivants :

- administration simultanée de médicaments dont on sait qu'ils peuvent donner lieu à un allongement de l'intervalle QT et qui pour cette raison augmentent le risque d'arythmies cardiaques et de torsades de pointes, comme :

- ◇ la terfénaire, l'astémizole et la mizolastine (des antihistaminiques H₁)
- ◇ les antiarythmiques ;
- ◇ la quinine, la méfloquine et l'halofantrine ;
- ◇ les antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline ;
- ◇ certains antidépresseurs tétracycliques comme la maprotiline ;
- ◇ certains neuroleptiques comme les phénothiazines, le pimozide et le sertindol ;
- ◇ le bépridil.

- hypokaliémie ou hypomagnésémie connues ;
- bradycardie clinique significative ;
- allongement de l'intervalle QT congénital connu ou antécédents familiaux du syndrome d'allongement de l'intervalle QT congénital.

Eviter autant que possible l'utilisation de PREPULSID chez les prématurés (voir rubrique "Précautions particulières").

PRECAUTIONS PARTICULIERES.

– Les patients chez qui les facteurs suivants de risque d'arythmies cardiaques sont suspectés ou connus doivent être évalués avant l'administration de PREPULSID/CYPRID, et les avantages doivent être mis en balance avec les risques possibles :

- une maladie cardiaque préexistante
- arythmie ventriculaire grave
- bloc atrioventriculaire du 2^e ou du 3^e degré
- insuffisance cardiaque
- ischémie cardiaque
- insuffisance rénale (surtout en cas de dialyse chronique)
- une grave affection pulmonaire obstructive chronique
- une insuffisance respiratoire
- risque de perturbation de l'équilibre électrolytique (notamment chez les patients qui prennent des diurétiques autres que les diurétiques d'épargne potassique, ou en association avec l'administration aiguë d'insuline). Chez ces patients le PREPULSID/CYPRID ne peut être utilisé que sous surveillance médicale appropriée.

– En règle générale, il est déconseillé d'utiliser PREPULSID chez les prématurés. Si PREPULSID est réellement requis :

- une posologie maximale de 0,8 mg/kg/jour sera utilisée
- la posologie doit être répartie en plusieurs prises dont chacune $\leq 0,2$ mg/kg
- il est conseillé d'effectuer un monitoring ECG à partir du début du traitement
- la durée du monitoring dépend du degré de prématurité et doit être évaluée par le médecin traitant.

– En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, il est conseillé de réduire de moitié la dose initiale.

Notice scientifique

Dénomination: PREPULSID*

Titulaire de l'enregistrement: Janssen-Cilag S.A.

Composition: Comprimés à 5 mg: Cisaprid. monohydr. 5,193 mg (= cisaprid. 5 mg), lactos., amyl. mayd., cellul. microcrist., polyvidon., magnes. stearas, silic. dioxyd., polysorbat. 20 pro tableta una. Comprimés à 10 mg: Cisaprid. monohydr. 10,387 mg (= cisaprid. 10 mg), lactos., amyl. mayd., cellul. microcrist., polyvidon., magnes. stearas, silic. dioxyd., polysorbat. 20 pro tableta una. Comprimés à 20 mg: Cisaprid. monohydr. 20,8 mg (= cisaprid. 20 mg) lactos., amyl. mayd., cellul. microcrist., polyvidon., magnes. stearas, silic. dioxyd., polysorbat. 20 pro tableta una. Soluté buvable "adultes" et soluté buvable "pédiatrie": Cisaprid. monohydr. 1,039 mg (= cisaprid. 1 mg), sacchar., cellul. microcrist., natr. carboxyméthylcellulos., hypromellos., polysorbat. 20, natr. chlorid., méthyl. parahydroxybenz., propyl. parahydroxybenz., arom. ceras., aqua purif. Ad 1 ml.

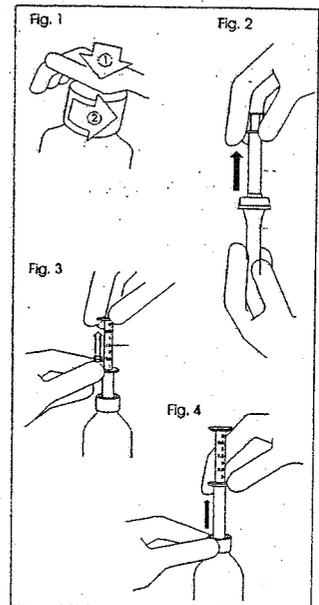
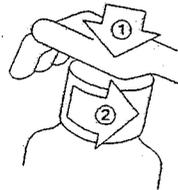
Formes, voies d'administration (no. d'enregistrement) et conditionnements: Comprimés à 5 mg: Emballage alvéolé de 30 comprimés sécables. (1028 IS 93 F3) Comprimés à 10 mg: Emballage alvéolé de 100 comprimés sécables. (2 IS 133 F3) Comprimés à 20 mg: Emballage alvéolé de 50 comprimés sécables. (2 IS 142 F3) Soluté buvable pour administration orale: -Flacon de 100 ml de soluté buvable "pédiatrie" (avec pipette pour doser; chaque graduation de 0,5 ml correspond à 2,5 kg de poids corporel). (2 S 390 F11) Flacon de 100 ml de soluté buvable "adultes" (avec mesurette de 5 ml; la mesurette est graduée à 2,5 et 5 ml). (2 S 389 F11)

Indications: -PREPULSID est indiqué dans le traitement de l'œsophagite peptique de stades d'inflammation I et II selon Savary-Miller, ainsi que des symptômes qui y sont associés. Le stade I se caractérise par des érosions isolées couvertes de fibrine, et le stade II par des érosions longitudinales couvertes de fibrine. -Traitement des formes graves de gastroparésie objectivée qui ne répondent pas à d'autres traitements disponibles, notamment en cas de neuropathie diabétique. -Traitement de la régurgitation pathologique prouvée chez les enfants, lorsqu'un traitement postural et des mesures diététiques donnent un résultat insuffisant ou nul.

Posologie et mode d'emploi: En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, il est conseillé de réduire la dose journalière de moitié. La prise simultanée de PREPULSID et de jus de pamplemousse doit être évitée. Prepulsid sera administré 15 à 30 minutes avant les repas et éventuellement aussi avant le coucher. *Adultes* : 10 mg, 4 fois par jour, avant les repas et avant le coucher ou 20 mg, 2 fois par jour, le matin avant le petit déjeuner et le soir au coucher. On peut aussi bien utiliser les comprimés que le soluté buvable "adultes". Un comprimé contient 5 mg, 10 mg ou 20 mg. Un bouchon-doseur rempli de soluté buvable "adultes" contient 5 mg. *Enfants de 25 à 50 kg* : Maximum 5 mg, 4 fois par jour. On peut aussi bien utiliser les comprimés de 5 mg que le soluté buvable "pédiatrie". Une pipette pleine du soluté buvable "pédiatrie" contient 5 mg. *Nourrissons et enfants jusqu'à 25 kg* : 0,2 mg (= 0,2 ml) par kg de poids corporel, 3 fois par jour, 15 minutes avant les repas. En cas de régurgitations nocturnes manifestes, une administration supplémentaire avant le coucher peut être envisagée. Il ne peut y avoir au maximum que 4 administrations par jour. Le soluté buvable "pédiatrie" est la forme la plus indiquée; la pipette fournie présente des graduations par kg de poids corporel.

Soluté buvable "adultes":

Le flacon de liquide buvable doit être ouvert comme suit : poussez sur le bouchon à visser en plastique tout en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (voir figure).



Mode d'emploi pour l'ouverture du flacon et l'utilisation de la pipette pour enfants :

1. Agitez chaque fois le flacon avant l'emploi. 2. Le flacon doit être ouvert comme suit : appuyez sur le bouchon tout en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre (Figure 1). 3. Retirez la pipette de l'étui et placez-la dans le flacon (Figure 2). 4. Tenez fermement l'anneau inférieur. aspirez le liquide en tirant sur l'anneau supérieur jusqu'à la graduation qui correspond au nombre de kilos que pèse l'enfant (sauf prescription différente du médecin) (Figure 3). 5. Sortez entièrement la pipette du flacon (Figure 4). 6. Videz la pipette dans un peu de boisson (pas de jus de pamplemousse) en repoussant complètement l'anneau supérieur vers le bas. 7. Nettoyez la pipette à l'eau avant de la replacer dans l'étui. Fermez la pipette avec le bouchon à visser en plastique.

Contre-indications: - Administration orale ou parentérale simultanée de médicaments qui inhibent significativement l'enzyme cytochrome P450-3A4 (voir aussi la rubrique "Interactions"); ces médicaments sont : - les antimycosiques azolés comme le kétoconazole, l'itraconazole, le miconazole ou le fluconazole ; - les antibiotiques macrolides, comme l'érythromycine ou la clarithromycine ; - les inhibiteurs de la protéase du VIH, comme le ritonavir, l'indinavir, le saquinavir ou le nelfinavir ; - la néfazodone. - Allongement acquis de l'intervalle QT, notamment dans les cas suivants : - administration simultanée de médicaments dont on sait qu'ils peuvent donner lieu à un allongement de l'intervalle QT (voir aussi la rubrique "Interactions"), et qui pour cette raison augmentent le risque d'arythmies cardiaques et de torsades de pointes, comme : - la terféfadine, l'astémizole et la mizolastine (des antihistaminiques H₁) ; - les antiarythmiques ; - la quinine, la méfloquine et l'halofantrine ; - les antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline ; - certains antidépresseurs tétracycliques comme la maprotiline ; - certains neuroleptiques comme les phénothiazines, le pimozide et le sertindol ; - hypokaliémie ou hypomagnésémie connues ; - bradycardie cliniquement significative ; - allongement de l'intervalle QT congénital connu ou antécédents familiaux du syndrome d'allongement de l'intervalle QT congénital. - Antécédents d'arythmie ventriculaire ; - Hypersensibilité connue à PREPULSID ; - Intolérance héréditaire au fructose ; - Si une intensification des mouvements gastro-intestinaux peut être défavorable ; - Eviter autant que possible l'utilisation de PREPULSID chez les prématurés (voir rubrique "Précautions particulières").

Effets indésirables: - **Cardiologie** : Des cas de tachycardie ont parfois été rapportés. On a également signalé des arythmies cardiaques (notamment tachycardie et fibrillation ventriculaires, torsade de pointes) et des cas d'allongement de l'intervalle QT ; dans certains cas, l'issue a été fatale. La plupart de ces patients prenaient plusieurs autres médicaments dont des médicaments qui inhibent l'enzyme cytochrome P450-3A4 et/ou présentaient une affection cardiaque préexistante ou des facteurs de risque d'arythmies cardiaques (voir rubriques "Interactions" et "Précautions particulières"). Chez les prématurés, quelques cas

d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés. Chez la plupart de ces patients, la posologie dépassait 0,8 mg/kg/jour. - **Système gastro-intestinal** : Au début du traitement, des crampes de l'intervalle QT ; dans certains cas, l'issue a été fatale. La plupart de ces patients prenaient plusieurs autres médicaments dont des médicaments qui inhibent l'enzyme cytochrome P450-3A4 et/ou abdominales, des borborygmes et des selles plus liquides peuvent apparaître. Dans ce cas, il vaut mieux réduire temporairement la dose. Si l'efficacité du traitement se trouve de ce fait compromise, on peut envisager d'instaurer un autre traitement pour remplacer ou compléter PREPULSID. Des cas de constipation ont parfois été rapportés. - **Neurologie** : Des cas de céphalée, d'étourdissements et de confusion transitoires ont parfois été signalés. On a également mentionné des cas isolés de convulsions et de symptômes extrapyramidaux. - **Voies urinaires** : des cas isolés de miction fréquente (polyurie), proportionnelle à la dose, ont été signalés. - **Endocrinologie** : Des cas réversibles d'hyperprolactinémie, pouvant entraîner une gynécomastie et une galactorrhée, ont également été mentionnés ; dans des études à grande échelle, l'incidence (< 0,1 %) ne s'est cependant pas révélée plus marquée que celle observée dans la population en général. Un lien clair avec le traitement par PREPULSID n'a pas pu être démontré. - **Foie et vésicule biliaire** : Exceptionnellement, quelques cas d'altérations réversibles de la fonction hépatique — avec ou sans cholestase — ont été rapportés. - **Autres** : Des cas d'hypersensibilité tels que rash, prurit, urticaire et bronchospasmes, ont parfois été signalés.

Précautions particulières : - La prudence est requise lors de l'administration de PREPULSID à des patients chez qui une augmentation de la motilité gastro intestinale peut être dommageable. - Certains patients doivent être rigoureusement évalués avant l'administration de PREPULSID ; c'est le cas des patients chez qui les facteurs suivants de risque d'arythmies cardiaques sont suspectés ou connus : une maladie cardiaque préexistante (notamment une arythmie ventriculaire grave, un bloc atrioventriculaire du 2^e ou du 3^e degré, une dysfonction du nœud sino-auriculaire, une insuffisance cardiaque, une ischémie cardiaque), des antécédents familiaux de mort subite, une insuffisance rénale (surtout en cas de dialyse chronique), une grave affection pulmonaire obstructive chronique, une insuffisance respiratoire, le diabète, le risque de perturbation de l'équilibre électrolytique — notamment chez les patients qui prennent des diurétiques autres que les diurétiques d'épargne potassique, en association avec l'administration aiguë d'insuline — ou les formes persistantes de vomissements et/ou de diarrhée. Chez ces patients, l'évaluation doit inclure un ECG et une détermination des électrolytes sériques (potassium et magnésium) et de la fonction rénale. Les avantages doivent être mis en balance avec les risques possibles et PREPULSID ne peut être utilisé que sous surveillance médicale appropriée. PREPULSID ne peut pas être utilisé chez les patients qui présentent un QTc de > 450 msec ou des perturbations électrolytiques non corrigées (voir aussi rubrique "Contre-indications") - En règle générale, il est déconseillé d'utiliser PREPULSID chez les prématurés. Si PREPULSID est réellement requis, une posologie maximale de 0,8 mg/kg/jour sera utilisée. Cette posologie doit être répartie en plusieurs prises dont chacune doit être inférieure ou égale à 0,2 mg/kg. Il est conseillé d'effectuer un monitoring ECG à partir du début du traitement par PREPULSID. La durée du monitoring dépend du degré de prématurité et doit être évaluée par le médecin traitant. - Bien qu'il n'existe pas de données irréfutables sur le rôle de la prolactine dans les cas de tumeur mammaire chez la femme, une hyperprolactinémie pourrait influencer négativement le pronostic d'un cancer du sein préexistant. Comme il arrive dans des cas très rares que les taux plasmatiques de prolactine soient influencés par la prise de PREPULSID, le médicament sera administré avec prudence dans de telles circonstances. - En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, il est conseillé de réduire la dose de moitié. - Chez les patients âgés, les taux plasmatiques d'équilibre sont en général un peu plus élevés en raison d'un léger allongement du temps de demi-vie. Cependant, les doses thérapeutiques restent les mêmes que les doses administrées à des patients plus jeunes. - En cas d'administration simultanée de PREPULSID et d'anticoagulants, il est conseillé de contrôler le temps de saignement dans les premiers jours après le début et après la fin d'un traitement par PREPULSID (voir aussi rubrique "Interactions"). - Il faut avertir le patient du fait qu'il doit signaler tout changement dans la prise du médicament à son médecin ou à son pharmacien, même en cas d'automédication.

Délivrance

PREPULSID ne peut être obtenu que sur prescription médicale.

Dernière mise à jour de la notice

04.09.2000

* Marque déposée

Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

TABLE 30-2. Endoscopic Classification of Esophagitis

Grade 0	Normal esophageal mucosa
Grade 1	Erythema or diffusely red mucosa, edema causing accentuated folds
Grade 2	Isolated round or linear erosions extending from the gastroesophageal junction upward, not involving entire circumference
Grade 3	Confluent erosions extending around entire circumference or superficial ulceration without stenosis
Grade 4	Complicated cases; erosions as in grade 3 plus deep ulcerations, strictures, or columnar epithelium-lined esophagus

From Ref. 33.



TABLE 22-1. Factors That Affect Lower Esophageal Sphincter Pressure^a

Decrease Pressure	Increase Pressure
Foods	
Carminatives (peppermint, spearmint)	Protein meal
Chocolate	
Fatty meal	
Coffee, cola, tea, citrus juices	
Tomato juice	
Onions, garlic	
Drugs	
Anticholinergics	Prokinetic agents (bethanechol, cisapride, metoclopramide)
Barbiturates	
Benzodiazepines (diazepam)	Edrophonium
Caffeine	Methacholine
Calcium channel blockers	Norepinephrine
Dopamine	Pentagastrin
Estrogen	Phenylephrine
Ethanol	
Isoproterenol	
Narcotics (meperidine, morphine)	
Nicotine (smoking)	
Nitrates	
Phentolamine	
Progesterone	
Theophylline	
Hormones/Physiologic Factors	
Cholecystokinin	Gastric alkalization
Estrogen	Gastrin
Gastric acidification	Prostaglandin F ₂
Glucagon	
Progesterone	
Prostaglandins (E ₁ , E ₂ , A ₂)	
Secretin	
Vasoactive intestinal peptide (VIP)	

^aAdapted from Weinberg DS, Kadish SL. The diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Medical Clinics of North America* 1996;80(2):411-429.

▶ TREATMENT

GENERAL PRINCIPLES

- Therapeutic modalities utilized in the treatment of gastroesophageal reflux are targeted at reversing the various pathophysiologic abnormalities.
- Specifically, therapy is directed at increasing lower esophageal sphincter pressure, enhancing esophageal acid clearance, improving gastric emptying, protecting the esophageal mucosa, decreasing the acidity of the refluxate and the gastric volume available to be refluxed. (Figure 22-1).
- Treatment is categorized into the following modalities: lifestyle changes, pharmacologic interventions, and surgical interventions.
- The initial therapeutic modality used is, in part, dependent on the condition of the patient (degree of esophagitis, presence of complications, etc.). However, historically, a stepwise approach has been used, starting with noninvasive lifestyle modifications (Tables 22-2 and 22-3).

▶ PRINCIPLES OF PHARMACOTHERAPY

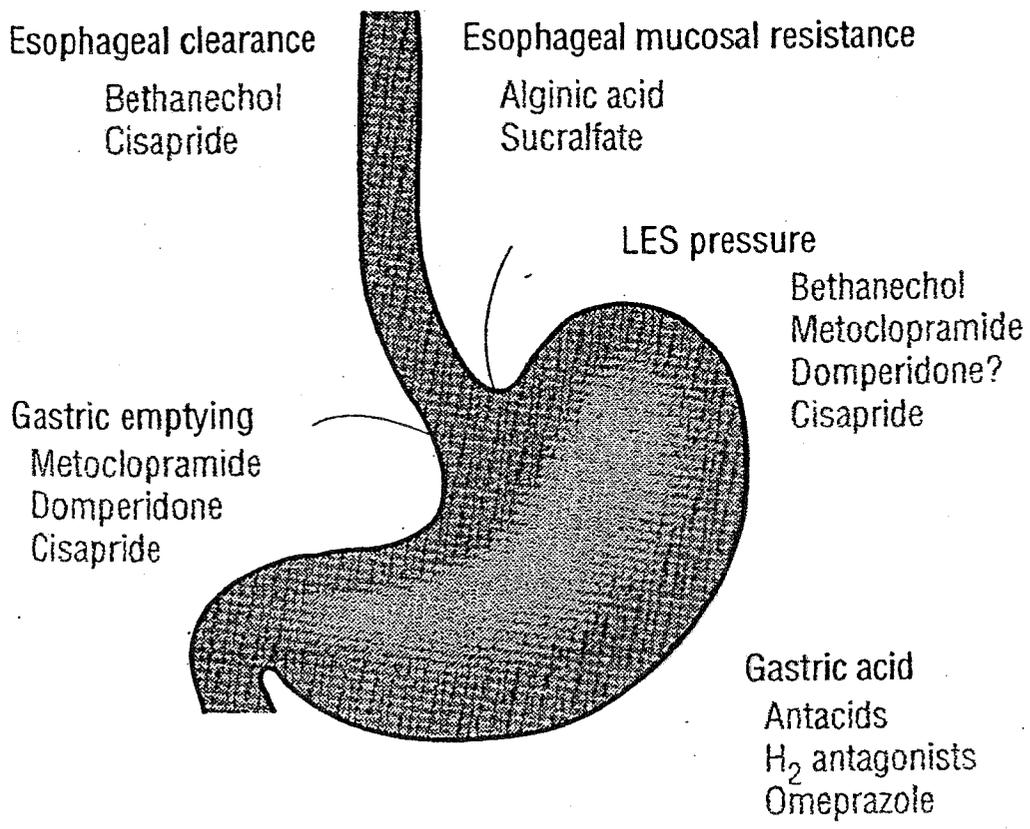
- The goals of treatment are to alleviate or eliminate symptoms, decrease the frequency or recurrence and duration of gastroesophageal reflux, promote healing of mucosa, and prevent complications.
- Treatment of GERD often involves a stepwise approach depending on severity of disease and includes phase I, life-style changes; phase II, pharmacologic treatment; and phase III, surgical intervention.
- Patients presenting with typical symptoms should be treated with life-style modifications and trial of empiric acid-suppression therapy.
- The importance of life-style modifications should be stressed throughout a patient's treatment course. Patients not responding to empiric therapy or who have more complicated symptoms should receive diagnostic tests.
- Endoscopy or barium esophagogram is used to evaluate for mucosal damage, 24-hour ambulatory pH testing is useful in patients with persistent symptoms or atypical symptoms, and manometry

is useful in evaluating motility and before antireflux surgery.

- Acid suppression is the mainstay of GERD treatment. H₂-receptor antagonists in divided doses are routinely used. Cisapride, a prokinetic agent, provides comparable efficacy to standard doses of H₂-receptor antagonists. Proton pump inhibitors show the greatest relief of symptoms and healing, especially in patients with erosive disease.
- Patients who fail H₂-receptor therapy can have their dose and frequency of H₂-receptor antagonist increased or they can be switched to a proton pump inhibitor.
- Many patients will relapse and require long-term maintenance therapy with an H₂-receptor antagonist, cisapride, or a proton pump inhibitor. A proton pump inhibitor is the drug of choice for maintenance of moderate to severe erosive disease.
- Antireflux surgery offers an alternative for refractory GERD or when pharmacologic management is undesirable.
- Patients should be assessed for relief of symptoms, such as heartburn, and for signs and symptoms of complications that require immediate medical attention, such as dysphagia or bleeding. Patient profiles should also be reviewed for other medications that may aggravate GERD, and these medications should be avoided if possible. Patients should be monitored for adverse drug reactions and potential drug-drug interactions, especially when cimetidine or cisapride are used. Finally, patients should be assessed for compliance to both treatment and maintenance regimens, as well as life-style modifications.

TABLE 22-3. Nonpharmacologic Treatment With Lifestyle Modifications

Elevate the head of the bed (increases esophageal clearance)
Use 6 to 8 inch blocks under the head of the bed
Sleep on a foam wedge
Dietary changes
Avoid foods that may decrease lower esophageal sphincter pressure (fats, chocolate, alcohol, peppermint, and spearmint)
Avoid foods that have a direct irritant effect on the esophageal mucosa (spicy foods, orange juice, tomato juice, and coffee)
Include protein-rich meals in diet (augments lower esophageal sphincter pressure)
Eat small meals and avoid eating immediately prior to sleeping (within 3 h if possible) (decreases gastric volume)
Weight reduction (reduces symptoms)
Stop smoking (decreases spontaneous esophageal sphincter relaxation)
Avoid alcohol (increases amplitude of the lower esophageal sphincter, peristaltic waves, and frequency of contraction)
Avoid tight-fitting clothes
Discontinue, if possible, drugs that may promote reflux (calcium channel blockers, β blockers, nitrates, theophylline)
Take drugs that have a direct irritant effect on the esophageal mucosa with plenty of liquid if they cannot be avoided (tetracyclines, quinidine, KCl, iron salts, aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs)



JRE 30-1. Therapeutic interventions in the management of gastroesophageal reflux disease. Pharmacologic interventions are targeted at improving defense mechanisms or decreasing aggressive factors. (LES = lower esophageal sphincter.)

TABLE 22-2. Therapeutic Approach to Gastroesophageal Reflux Dis-

Patient Presentation	Recommended Treatment Regimen	Comments
Phase I		
Intermittent, mild heartburn	Lifestyle changes and antacids (Maalox TC 1-2 tsp 20 min to 1 h pc and hs; Gaviscon 2 tabs (pc and hs); calcium carbonate 0.5-1 g as needed)	Lifestyle changes should be started initially and continued throughout the course of treatment.
	and/or	If symptoms are unrelieved with Phase I therapy, then begin Phase IIa therapy.
	Low-dose, OTC H ₂ -receptor antagonists (each taken up to bid)	
	Cimetidine 200 mg ^a	
	Famotidine 10 mg ^a	
	Nizatidine 75 mg	
	Ranitidine 75 mg	
Phase IIa	Lifestyle modifications	For typical symptoms, treat empirically with Phase IIa therapy. If symptoms are relieved, treat recurrences on "as needed" basis. If symptoms recur frequently, consider maintenance therapy (MT) with lowest effective dose of ranitidine ^e , cimetidine, or a proton pump inhibitor ^f (PPI). Note: Most patients will require standard doses for MT.
Mild to moderate, typical symptoms not relieved by Phase I therapy	plus	For atypical symptoms, obtain endoscopy (if possible) to evaluate mucosa. If nonerosive GERD present, give a trial of H ₂ -receptor antagonist therapy. If symptoms are relieved, consider MT. (May require a PPI for MT.)
or	Standard doses of H ₂ -receptor antagonists for 6-12 weeks	For patients with typical or atypical symptoms resistant to Phase IIa therapy, or for patients with erosive disease per endoscopy, begin Phase IIb therapy.
Atypical symptoms with nonerosive GERD (per endoscopy)	Cimetidine 400 mg bid Famotidine ^b 20 mg bid Nizatidine ^c 150 mg bid Ranitidine ^d 150 mg bid	
	or	
	Prokinetic agent ^e cisapride 10 mg qid or 20 mg bid (up to 20 mg qid)	

TABLE 22-2. continued

Patient Presentation	Recommended Treatment Regimen	Comments
Phase IIb Moderate to severe symptoms not relieved by Phase I or IIa therapy or "Erosive disease," or other complication such as strictures or Barrett's esophagus, noted on endoscopy	Titrate to higher, more frequent dose of H ₂ -receptor antagonist for 8-12 weeks Climetidine ^g 400 mg qid OR 800 mg bid Famotidine ^g 40 mg bid Nizatidine 150 mg qid Ranitidine ^g 150 mg qid or Omeprazole ^h 20 mg qd (up to bid) for 8 weeks Lansoprazole ⁱ 30 mg qd (up to bid) for 8 weeks	If symptoms relieved with Phase IIb therapy, consider MT with the lowest effective dose. APPI is the drug of choice for both treatment and MT in patients with "erosive disease" or in patients with other complications. PPIs are also preferred for patients with atypical symptoms not responding to standard doses of H ₂ -receptor antagonists. Patients not responding to Phase IIb therapy, including those with persistent atypical symptoms, should be evaluated via ambulatory 24-h pH monitoring to confirm diagnosis of GERD (if possible). If GERD is present, consider Phase III therapy.
Phase III Surgery		Manometry should be performed in anyone who is a candidate for surgery.

^gFDA labeled indication: heartburn, acid indigestion, and sour stomach (OTC).^hFDA labeled indication: GERD (for up to 6 weeks).ⁱFDA labeled indication: GERD.^jConcurrent use of an H₂-receptor antagonist and a prokinetic agent may be useful in patients with GERD and motor dysfunction. Review contraindications before using cisapride.^kFDA labeled indication: Maintenance of healing erosive esophagitis (150 mg bid).^lFDA labeled indication: To maintain healing of erosive esophagitis (omeprazole 20 mg daily, lansoprazole 15 mg daily).^mFDA labeled indication: Erosive esophagitis up to 12 weeks.ⁿFDA labeled indication: Erosive esophagitis (up to 8 weeks) and poorly responsive symptomatic GERD.^oFDA labeled indication: Erosive esophagitis (up to 8 weeks).

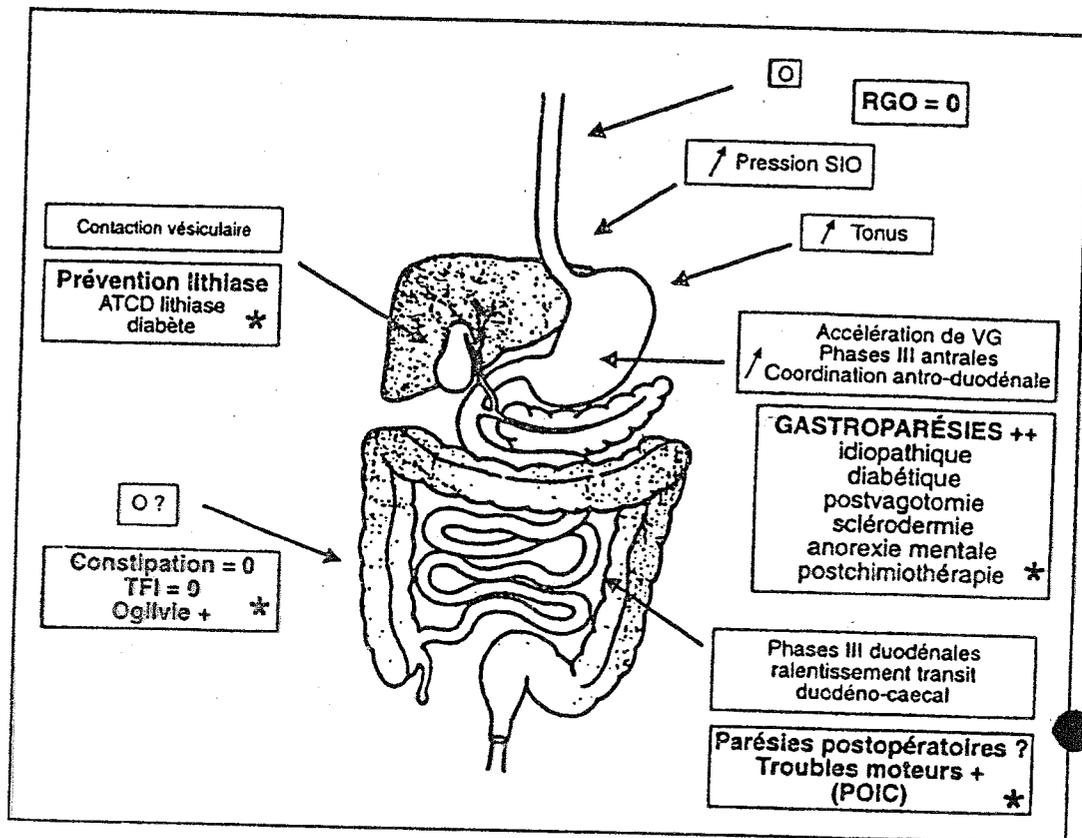


Figure 2. Effets pharmacologiques de l'érythromycine sur la motricité du tube digestif chez l'homme. Les applications thérapeutiques établies ou éventuelles sont indiquées dans les encadrés complétés par une astérisque (RGO = reflux gastro-œsophagien; SIO = sphincter inférieur de l'œsophage; VG = vidange gastrique; POIC = pseudo-obstruction intestinale chronique; TFI = troubles fonctionnels intestinaux; 0 = absence d'effets).

D'après Parys *et al.* «Effets moteurs des agonistes de la motiline». *Hepato-Gastro*, 1, 325-337 (1994). Reproduction de la Figure 6, avec l'autorisation des Editions John Libbey, Eurotext, Montrouge.