

Witold Bartnik

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Dyspepsja — co nowego na Kongresie *Digestive Disease Week* w Chicago w 2011 roku?

Dyspepsja — news from Digestive Disease Week 2011 in Chicago

STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono postępy patofizjologii, diagnostyki i leczenia dyspepsji wynikające z obrad Amerykańskiego Kongresu *Digestive Disease Week* w Chicago w 2011 roku. Ponadto opisano zasady postępowania diagnostyczno-leczniczego w tej chorobie. Ważnymi grupami leków stosowa-

nych w dyspepsji są leki dopaminergiczne, serotonergiczne oraz hamujące aktywność esterazy acetylocholinyl.

Gastroenterologia Kliniczna 2011, tom 3, nr 3, 99–105

Słowa kluczowe: dyspepsja, dyspepsja czynnościowa, leki dopaminergiczne, leki serotonergiczne, leki hamujące aktywność esterazy acetylocholinyl

ABSTRACT

The paper discusses advances in the pathophysiology, diagnosis and treatment of dyspepsia presented at the Digestive Disease Week 2011 in Chicago. Principles of the diagnostic and therapeutic management of this disease are also presented. The im-

portant groups of drugs for dyspepsia are dopaminergic, serotonergic and acetylcholinesterase inhibiting drugs.

Gastroenterologia Kliniczna 2011, vol. 3, no 3, 99–105

Key words: dyspepsia, functional dyspepsia, dopaminergic drugs, serotonergic drugs, acetylcholinesterase inhibiting drugs

WSTĘP

Dyspepsja jest objawem definiowanym jako ból lub dyskomfort w nadbrzuszu. W krajach rozwiniętych dotyczy ona aż 20–30% populacji. Oprócz bólu do objawów dyspeptycznych należą: uczucie pieczenia w nadbrzuszu, poposiłkowe uczucie pełności i wczesne uczucie sytości. Objawy te mogą towarzyszyć chorobie organicznej lub, najczęściej, są wyrazem zaburzeń czynnościowych żołądka i dwunastnicy. Główne przyczyny dyspepsji przedstawiono w tabeli 1.

Najnowszy przegląd systematyczny i metaanaliza wykazały, że najczęstszymi zmiana-

mi organicznymi stwierdzonymi endoskopowo u chorych z dyspepsją są nadżerkowe zapalenie przełyku (13%) i wrzód trawienny (8%) [1]. Jedyną chorobą, którą częściej spotykano u osób z dyspepsją w porównaniu z osobami bez dyspepsji, był w tym badaniu wrzód trawienny (OR 2,7; 95% CI 1,52–2,28), natomiast raka przełyku i raka żołądka rozpoznano tylko u nielicznych chorych z dyspepsją (< 0,5%). Wśród chorób wymienionych w tabeli 1 najczęściej występuje dyspepsja czynnościowa (60%). We Włoszech postać ta dotyczy 11% ogólnej populacji [2]. Tak częste występowanie tej choroby tłumaczy duże wydatki ponoszone na opiekę lekarską oraz straty ekono-

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Witold Bartnik
Klinika Gastroenterologii
i Hepatologii CMKP
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5
02–781 Warszawa
tel.: 22 546 23 21
faks: 22 546 30 35
e-mail: wbartnik@coi.waw.pl

Tabela 1. Główne przyczyny dyspepsji

Zmiany organiczne w górnym odcinku przewodu pokarmowego:
— choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy
— choroba refluksowa przełyku
— nowotwory przełyku i żołądka
— choroby trzustki
Niektóre leki (NLPZ, kortykosteroidy, bisfosfoniany, żelazo, teofilina)
Zaburzenia czynnościowe bez zmian strukturalnych i biochemicznych (dyspepsja czynnościowa)

NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne

miczne związane z nieobecnością i małą wydajnością w pracy [3].

PATOFIZJOLOGIA

Patofizjologia dyspepsji czynnościowej nie została do końca wyjaśniona. U 1/3 pacjentów występuje zwolnione opróżnianie żołądka (u 5–10% przyspieszone), u innych zaburzona adaptacja (akomodacja) żołądka do przyjmowanych posiłków i/lub zwiększona odpowiedź motoryczna żołądka na rozciąganie. Konsekwencje tych zaburzeń — objawy dyspeptyczne — przedstawiono w tabeli 2. Do czynników patofizjologicznych pochodzących z dwunastnicy należą zaburzenia motoryki i przedłużone utrzymywanie w niej kwaśnej treści żołądkowej. Wynik badania zaprezentowanego na Kongresie *Digestive Disease Week* (DDW) w Chicago wykazał większą liczbę cięższych objawów u chorych z dyspepsją czynnościową w porównaniu z osobami zdrowymi w odpowiedzi na infuzję roztworu kwasu do żołądka [4]. Opisano też nacieki z eozynofiliów w błonie śluzowej dwunastnicy, które mogą być jedną z przyczyn objawów dyspepsji czynnościowej [5].

Czynnikiem patofizjologicznym wymienianym od wielu lat jest zakażenie *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Rola tej bakterii w dyspepsji czynnościowej nie została ostatecznie udowodniona. Inne zakażenia także mogą być przyczyną dyspepsji czynnościowej. Świadczy o tym niedawna obserwacja autorów kanadyjskich, którzy stwierdzili ponad 2-krotnie częst-

sze występowanie dyspepsji 8 lat po ostrej infekcji jelitowej szczepami *E. coli* i/lub *Campylobacter* niż u osób, które nie miały zakażenia [6]. Z badania eksperymentalnego na szczurach przedstawionego w Chicago wynika, że nawet zapalenie jelita grubego wywołane w okresie noworodkowym może skutkować rozwojem nadwrażliwości żołądka w wieku dorosłym [7]. Oprócz zakażenia bakteryjnego i zapalenia okrężnicy czynnikiem etiologicznym dyspepsji czynnościowej są zmiany genetyczne. Pierwszym zidentyfikowanym genem związanym z tą chorobą jest *GNβ3* z polimorfizmem CC.

DIAGNOSTYKA

Według wytycznych rzymskich III dyspepsję czynnościową rozpoznaje się na podstawie występowania charakterystycznych objawów chorobowych po wyłączeniu zmian organicznych w górnym odcinku przewodu pokarmowego za pomocą badania endoskopowego (tab. 3). Wytyczne te wprowadziły podział dyspepsji czynnościowej na 2 zespoły: zespół zaburzeń poposiłkowych (PDS, *postprandial distress syndrome*) i zespół bólu w nadbrzuszu (EPS, *epigastric pain syndrome*) [8]. Dodatkowo z dyspepsją czynnościową kojarzą się choroby refluksowa przełyku (z dominującą zgagą) i zespół jelita nadwrażliwego (z zaburzeniami rytmu wypróżnień). Ta ostatnia choroba występuje 8-krotnie częściej u chorych z dyspepsją czynnościową niż w populacji ogół-

Tabela 2. Patofizjologiczne podłoże objawów dyspeptycznych

Mechanizm patofizjologiczny	Objawy dyspeptyczne
Zwolnione opróżnianie żołądka	Nudności, wymioty, pełność poposiłkowa
Zaburzona akomodacja dna żołądka	Szybkie nasycanie się, zmniejszenie masy ciała
Nadwrażliwość żołądka na rozciąganie	Ból, odbijanie, zmniejszenie masy ciała

Tabela 3. Wytyczne rzymskie III: kryteria diagnostyczne dyspepsji czynnościowej

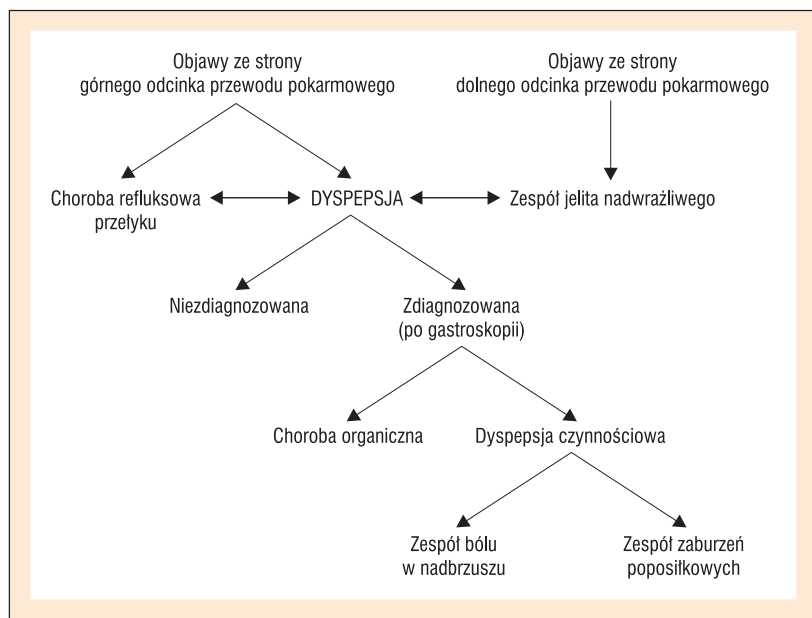
<p>Musi być spełnione* co najmniej jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> — uciążliwe uczucie pełności poposiłkowej — wczesne uczucie sytości — ból w nadbrzuszu — uczucie pieczenia w nadbrzuszu <p>oraz</p> <p>Nie ma choroby organicznej (także w endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego), która mogłaby wytłumaczyć objawy</p>

*Muszą być spełnione przez co najmniej 3 miesiące, z początkiem objawów co najmniej przed 6 miesiącami

nej [9]. Postacie dyspepsji czynnościowej z podziałem na zespoły objawowe i choroby towarzyszące przedstawiono na rycinie 1.

Wytyczne rzymskie III zostały stworzone po to, aby lepiej definiować różne postacie zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego. Tymczasem przydatność zaproponowanych kryteriów i podziałów jest ograniczona. W czasie Kongresu *Digestive Disease Week* w Chicago przedstawiono kilka badań ankietowych, z których wynika, że objawy czynnościowych chorób gastroenterologicznych są nie tylko zmienne, ale bardzo często nakładają się na siebie [10–12]. Choroby wywodzące się z różnych poziomów przewodu pokarmowego (przełyk, żołądek, jelita), definiowane na podstawie kryteriów rzymskich III, przechodzą jedna w drugą [13]. W ciągu 20-letniej obserwacji 11% chorych z zaburzeniami czynnościowymi przewodu pokarmowego nie spełniało żadnego z tych kryteriów i tylko 7% utrzymało te same kryteria objawowe. W wielośrodkowym badaniu z randomizacją wykazano, że objawy EPS i PDS nakładają się u około połowy chorych z dyspepsją czynnościową [14].

Zgodnie z obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi rozpoznanie dyspepsji czynnościowej wymaga badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego. Badanie to jest inwazyjne i może być kosztowne, zwłaszcza jeśli przeprowadza się je w analgedacji. Dlatego interesująca jest próba wstępnej oceny żołądka za pomocą kapsułki endoskopowej i selekcjonowanie na tej podstawie chorych do badania gastroscopowego z biopsją w drugim etapie [15]. Konieczność wykonania gastroskopii bez zwłoki istnieje tylko u osób, których wiek przekroczył 45 lat (w Stanach Zjednoczonych 55 lat) oraz w przypadku występowania objawów alarmujących, które przedstawiono w tabeli 4.



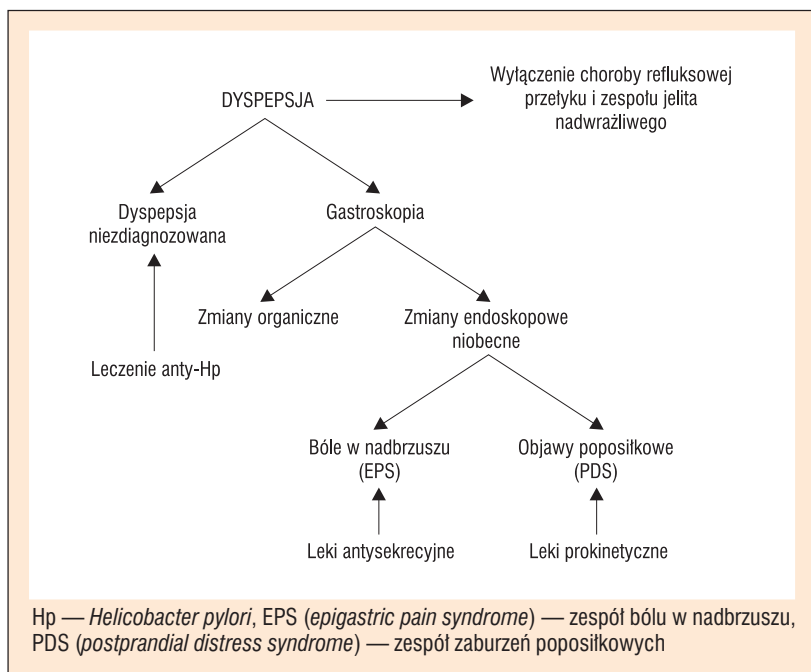
Rycina 1. Postacie dyspepsji czynnościowej z podziałem na zespoły objawowe i choroby towarzyszące

Tabela 4. Objawy alarmujące, wymagające niezwłocznego badania gastroscopowego

Zaburzenia połykania
Powtarzające się wymioty
Niewyjaśnione chudnięcie
Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego
Niedokrwistość

LECZENIE

Obowiązujący aktualnie algorytm postępowania diagnostyczno-leczniczego w dyspepsji przedstawiono na rycinie 2. U chorych zakażonych *H. pylori* leczenie można rozpocząć już na etapie dyspepsji niezdiagnozowanej (przed gastroskopia), używając odpowiednich



Rycina 2. Algorytm postępowania diagnostyczno-leczniczego w dyspepsji

zestawów eradykacyjnych. Warunkiem jest jednak wiek chorego nieprzekraczający 45 lat i nieobecność objawów alarmujących. Z powodu narastającej oporności szczepów *H. pylori* na klarytromycynę unika się obecnie stosowania tego antybiotyku, kładąc nacisk na zestawy zawierające sól bizmutu i wydłużenie kuracji do 10 dni [16]. Dobrą opinię ma też terapia sekwencyjna i równorzędne z nią leczenie „łączone” [17]. Na Kongresie w Chicago zaproponowano terapię złożoną z rabeprazolu (2 × 20 mg), metronidazolu (3 × 0,5 g), amoksyliny (2 × 1 g) i klarytromycyny (1 × 1 g), która u chorych na dyspepsję czynnościową pochodzących z Tajlandii wyteępiła *H. pylori* w 90% i 96% przypadków, odpowiednio po leczeniu 5-dniowym i 10-dniowym [18]. Chociaż skuteczność leczenia eradykacyjnego wobec *H. pylori* może być duża, istotną poprawę objawową uzyskuje się w niewielkim odsetku przypadków dyspepsji czynnościowej (o 6% więcej niż przy placebo). *Number needed to treat* (NTT) dla terapii eradykacyjnej wynosi 18 (95% CI, 10–25) [19].

Leki antysekrecyjne mają zastosowanie przede wszystkim w dyspepsji czynnościowej przebiegającej z bólami w nadbrzuszu. W badaniach Talleya i wsp. odsetek chorych odpowiadających na 7-dniowe leczenie esomeprazolem (1 × 40 mg) wynosił 33%, a na leczenie placebo — 23% [20]. Wprawdzie różnica ta jest niewielka (10%), ale znamienna statystycznie ($p = 0,002$). Zarówno

w tym badaniu, jak i we wcześniejszym przeglądzie systematycznym całej grupy inhibitorów pompy protonowej NNT wynosiła 9 (95% CI, 5–25) [21].

W poposiłkowej postaci dyspepsji czynnościowej przebiegającej z zaburzeniami czynności motorycznej żołądka i dwunastnicy istnieją wskazania do stosowania leków prokinetycznych. Charakterystykę działania tych leków, należących do różnych grup farmakologicznych, przedstawiono w tabeli 5. W Polsce wybór tych leków jest niewielki. Domperidon — obwodowy antagonist receptorów dopaminowych D2, jest niedostępny, a cisapryd — agonista receptora serotoninowego 5-HT4 i zarazem antagonist receptora 5-HT3 — jest wycofywany w wielu krajach i ma ograniczone wskazania lecznicze z powodu wydłużania odcinka QT w elektrokardiogramie oraz indukowania zaburzeń rytmu serca. Ograniczenia dotyczą także metoklopramidu, najstarszego leku prokinetycznego, który wywiera działania niepożądane w ośrodkowym układzie nerwowym u około 20% chorych. Do działań tych należą: niepokój, senność, depresja, dyskinezy ruchowe i objawy pozapiramidowe. Mniejsze znaczenie mają wydłużenie QT i wzrost wydzielania prolaktyny. W przyszłości selekcja pacjentów do leczenia metoklopramidem może się opierać na badaniach genetycznych. Wskazuje na to doniesienie na Kongresie w Chicago, z którego wynika, że skuteczność kliniczna metoklopramidem u chorych z gastroparezą wiąże się z polimorfizmami genów *KCNH2* i *ADRA1D*, a działania niepożądane tego leku z polimorfizmami w genie *CYP2D6* i genie receptora serotoninowego 5-HT4 [22].

W ostatnim roku pojawił się w Polsce nowy lek prokinetyczny o podwójnym mechanizmie działania — itopryd. Lek ten blokuje receptory dopaminowe D2 i hamuje aktywność esteraazy acetylocholino. Wcześniejsze badania kliniczne tego leku w dyspepsji czynnościowej dały odmienne wyniki — jedne wykazały znamienne poprawę objawową [23], a inne brak istotnej różnicy w porównaniu z placebo [24]. W czasie Kongresu *Digestive Disease Week* w Chicago przedstawiono 4 doniesienia z badań nad działaniem itoprydu w różnych chorobach. W badaniu przeprowadzonym w Japonii wykazano przewagę rabeprazolu nad itoprydem u chorych na dyspepsję czynnościową [25]. Poprawa objawowa zaznaczyła się już po tygodniu leczenia rabeprazolem i utrzymywała się do 4 tygo-

dnia. Itopryd wywoływał znamienne poprawę dopiero po 4 tygodniach leczenia i tylko u chorych z zespołem zaburzeń poposiłkowych. Dwa inne badania kliniczne z itoprydem zakończyły się sukcesem terapeutycznym. Wyniki jednego z nich wykazały poprawę objawową u 9/12 chorych z umiarkowaną nadżerkową chorobą refluksową przełyku po tygodniu stosowania itoprydu w dawce 3 × dziennie po 50 mg [26]. Poprawa ta była połączona ze zmniejszeniem liczby epizodów refluksowych (kwaśnych i niekwaśnych) oraz ze skróceniem czasu ekspozycji przełyku na kwas solny. W kolejnym doniesieniu, opartym na metaanalizie 3 badań klinicznych z randomizacją, wykazano korzystną tendencję w opanowywaniu objawów dyspepsji czynnościowej za pomocą itoprydu w dawce 3 × dziennie po 100 mg przez 8 tygodni [27]. Znamienne różnicę w skuteczności leku w porównaniu z placebo wykazała w tym badaniu analiza kwestionariuszy LDQ (*Leeds Dyspepsia Questionnaire*). Czwarte doniesienie kongresowe dowodzi skuteczności itoprydu, stosowanego łącznie z erytromycyną, w przygotowywaniu chorych po subtotałnej resekcji żołądka do badania gastroscopowego [28]. Farmakologiczna metoda oczyszczania żołądka z resztek pokarmowych miała przewagę nad wypijaniem dużej ilości wody u osób w wieku ponad 65 lat i obarczonych dodatkowymi chorobami serca, nerek lub wątroby.

Wśród innych leków stosowanych w dyspepsji czynnościowej na uwagę zasługują leki rozluźniające dno żołądka, które wspomagają upośledzoną adaptację żołądka do przyjmowanych posiłków (tab. 6). Oprócz nitratów, paroksetyny i sumatryptanu, leków stosowanych od dawna z innych wskazań niż dyspepsja, do grupy tej należą Iberogast i akotiamid. Iberogast, znany pod nazwą STW 5, jest preparatem złożonym z wyciągów 9 ziół, stosowanym w dawce 3 × dziennie po 20 kropli. W badaniu autorów australijskich i niemieckich przeprowadzonym u zdrowych mężczyzn wykazano, że preparat ten zwiększa objętość proksymalnej części żołądka, nasila czynność motoryczną części przedodźwiernikowej i zwalnia opróżnianie żołądka z płynów [29]. Działania te mogą być odpowiedzialne za leczniczy wpływ Iberogastu na objawy dyspepsji czynnościowej. Kongres w Chicago potwierdził korzystne działanie tego leku w zaburzeniach czynnościowych przewodu pokarmowego, łagodząc objawy dyspepsji i zespołu jelita nadwrażliwego u 980 dzieci w wieku 3–14 lat [30].

Tabela 5. Leki prokinetyczne

Leki	Mechanizm działania	Wpływy fizjologiczne		
		Działanie przeciwywmiotne	Opróżnianie żołądka	Akomodacja dna żołądka
Dopaminergiczne				
Domperidon	Antagonista receptora dopaminy D2	✓	↑	—
Metoklopramid	Antagonista receptora dopaminy D2, agonista receptora 5-HT4	✓	↑	—
Itopryd	Antagonista receptora dopaminy D2, inhibitor esterazy acetylocholino	✓	↑	→
Serotonergiczne				
Tegaserod	Agonista receptora 5-HT4	—	↑	←
Mosapryd	Agonista receptora 5-HT4 i antagonistą receptora 5-HT3	✓	↑	—
Inne				
Erytromycyna	Agonista receptora motyliny	—	↑	→
Grelina	Agonista receptorów wydzielniczych hormonu wzrostu	—	↑	→

Tabela 6. Leki rozróżniające dno żołądka

Grupa leków	Nazwy leków
Nitraty	Nitrogliceryna
Wybiórcze inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny	Paroksetyna
Agoniści receptora 5-HT1	Sumatryptan, buspiron
Agoniści receptora 5-HT3	MKC-733
Leki blokujące receptory muskarynowe M1 i M2	Akotiamid (Z-338)
Leki ziołowe	Iberogast (STW 5)

Wiele badań prezentowanych w Chicago dotyczyło akotiamidu, nowego preparatu zwiększającego ilość acetylocholinę uwalnianą z zakończeń nerwowych. Mechanizm działania tego leku polega na blokowaniu receptorów muskarynowych M1 i M2. Wynik badania doświadczalnego na psach wskazuje także na hamowanie przez akotiamid aktywności esterazy acetylocholinę [31]. Z badań III fazy u chorych na dyspepsję czynnościową wynika, że lek ten jest skuteczny, bezpieczny i dobrze tolerowany [32, 33]. Jego działanie lecznicze wyraża się najsilniej w łagodzeniu lub likwidowaniu

wianu objawów zespołu zaburzeń poposiłkowych zarówno w populacji japońskiej, jak i europejskiej [34, 35].

Kilka innych leków, nieomówionych w tym przeglądzie, znajduje się w fazie badań klinicznych. Do leków tych należą agoniści receptorów motyliny i greliny, antagoniści receptorów cholecystokininy, kapsaicyna oraz niektóre leki wpływające na ośrodkowy układ nerwowy. Należy mieć nadzieję, że korzystna ocena tych leków pozwoli na zwiększenie możliwości leczniczych w zaburzeniach czynnościowych górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Piśmiennictwo

- Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8: 830–837.
- Zagari R.M., Law G.R., Fuccio L. i wsp. Epidemiology of functional dyspepsia and subgroups in the Italian general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2010; 138: 1302–1311.
- Brook R.A., Kleinman N.L., Choung R.S. i wsp. Functional dyspepsia impacts absenteeism and direct and indirect costs. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8: 498–503.
- Oshima T., Yamasaki T., Okugawa T. i wsp. Augmented symptomatic response to acid in patients with functional dyspepsia [abstract]. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S-188.
- Pignataro S.B., Campitelli E.H., Barcia T. i wsp. Functional dyspepsia and duodenal eosinophilia: a case control study in a South American country [abstract]. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S-169.
- Ford A.C., Thabane M., Collins S.M. i wsp. Prevalence of uninvestigated dyspepsia 8 years after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery: a cohort study. *Gastroenterology* 2010; 138: 1727–1736.
- Winston J.H., Sarna S.K. Neonatal inflammatory insult to the colon results in functional dyspepsia-like gastric hypersensitivity in adulthood by epigenetic dysregulation [abstract]. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S-23–S-24.
- Tack J., Talley N.J., Camilleri M. i wsp. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466–1479.
- Ford A.C., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8: 401–409.
- Ford A.C., Morgan D.G., Moayyedi P. Rome III criteria for functional gastrointestinal disorders: too much overlap to be useful? [abstract]. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S-725–S-726.
- Vakil N.B., Halling K., Wernersson B., Ohlsson L. Rome III functional dyspepsia criteria: substantial symptom overlap with GERD questions their validity [abstract]. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S-188.
- Vakil N.B., Halling K., Wernersson B., Ohlsson L. Rome III functional dyspepsia (FD) criteria: poor discrimination between postprandial distress syndrome (PDS) and epigastric pain syndrome (EPS) [abstract]. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S-25–S-26.
- Choung R.S., Chang J.Y., Locke G.R. i wsp. The natural history of functional gastrointestinal disorders over 20 years: a population based study [abstract]. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S-112.
- Choung R.S., Herrick L.M., Locke G.R. i wsp. In functional dyspepsia, are postprandial distress syndrome and epigastric pain syndrome different? [abstract]. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S-809.
- Robles-Medrande C., Lukashok H.P., Del Valle R.S. i wsp. Capsule endoscopy for detection of gastritis and gastric lesions in dyspeptic patients: a pilot study [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2011; 73 (supl.): AB446–AB447.
- Malfertheiner P., Bazzoli F., Delchier J.C. i wsp. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy:

- a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 905–913.
17. Wu D.-C., Hsu P.-I., Wu I.-Y. i wsp. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of *H. pylori* infection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8: 36–41.
 18. Kongchayanun C., Manachai V., Pomthisarn B. i wsp. Efficacy of 10-day and 5-day concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in Thai patients with non ulcer dyspepsia [abstract]. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S-879.
 19. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. i wsp. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 1: CD 002096.
 20. Talley N.J., Vakili N., Lauritsens K. i wsp. Randomized-controlled trial of esomeprazole in functional dyspepsia patients with epigastric pain or burning: does a 1-week trial of acid suppression predict symptom response? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 26: 673–682.
 21. Moayyedi P., Delaney B.C., Vakili N. i wsp. The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1329–1337.
 22. Parkman H.P., Jacobs M., Pathikonda M. i wsp. Clinical, demographic, and pharmacogenetic associations with the clinical response and side effects to metoclopramide [abstract]. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S-24.
 23. Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T. i wsp. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 832–840.
 24. Talley N.J., Tack J., Ptak T. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut* 2008; 57: 740–746.
 25. Kamiya T., Shikano M., Hirata Y. i wsp. A multicenter open-label randomized trial comparing rabeprazole versus itopride in Japanese functional dyspepsia. The NAGOYA Study [abstract]. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S-189.
 26. Troche J.M.R., Aviles-Calderon A., Torres-Aguilera M. i wsp. The effects of itopride on acid and non-acid reflux in patients with erosive gastro esophageal reflux disease (GERD) [abstract]. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S-582.
 27. Dela Cruz E.A., Ngalob Q., Ong J. Itopride compared to placebo in functional dyspepsia: a meta-analysis [abstract]. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S-883.
 28. Chung H., Oh T.G., Cheoi K.S. i wsp. Effective and convenient gastric preparation method for reducing food residue in patients who have undergone subtotal gastrectomy: a prospective, randomized clinical trial [abstract]. *Gastrointest. Endosc.* 2011; 73 (supl.): AB430.
 29. Pilichiewicz A.N., Horowitz M., Russo A. i wsp. Effects of Iberogast on proximal gastric volume, antropyloroduodenal motility and gastric emptying in healthy mem. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 1276–1283.
 30. Vinson B.R., Radke M. The herbal preparation STW 5 for the treatment of functional gastrointestinal diseases in children aged 3–14 years — a prospective non interventional study [abstract]. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S-102.
 31. Matsunaga Y., Tanaka T., Kawachi M. i wsp. Acotiamide (Z-338), a novel gastroprokinetic agent for the treatment of functional dyspepsia, enhances gastric motility without prolonging QT interval in dogs and rats [abstract]. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S-602.
 32. Matsueda K., Hongo M., Tack J.F. i wsp. Efficacy and safety of acotiamide (Z-338) administered orally for 4-weeks in patients with functional dyspepsia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial in Japan [abstract]. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S-30.
 33. Matsueda K., Hongo M., Ushijima S. i wsp. A long-term study of acotiamide in patients with functional dyspepsia: results from an open-labeled phase III trial in Japan on safety and efficacy [abstract]. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S-805.
 34. Matsueda K., Hongo M., Tack J.F. i wsp. Efficacy of acotiamide (Z-338) in patients with postprandial distress syndrome or overlap of epigastric pain syndrome and postprandial distress syndrome in functional dyspepsia [abstract]. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S-805.
 35. Tack J.F., Stranghellini V., Holtmann G. i wsp. Efficacy and safety study of acotiamide (Z-338) in European patients with functional dyspepsia [abstract]. *Gastroenterology* 2011; 140 (supl. 1): S-805.