



Dorota Waško-Czopnik

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Jak uzyskać sukces terapeutyczny u pacjentów z chorobą refluksową przełyku — w świetle dowodów naukowych

Scientific evidence: how to achieve therapeutic success in patients with gastroesophageal reflux disease

STRESZCZENIE

Pomimo upływu lat choroba refluksowa przełyku wraz z jej powikłaniami nadal stanowi istotny problem kliniczny. Niestety, nadal część pacjentów nie odnosi korzyści z naszego postępowania. Jest to choroba polietiologiczna, w przebiegu której poza nadmiernym wydzielaniem kwasu istnieje wiele czynników związanych z zaburzeniami czynnościowymi górnego odcinka przewodu pokarmowego. Mając to na uwadze, aby osiągnąć lepszy

efekt, warto dodać do leków hamujących wydzielanie żołądkowe lek prokinetyczny (itopryd), co skraca czas leczenia, potencjalne działania niepożądane i zmniejsza częstość nawrotów. Badania kliniczne z randomizacją oraz metaanalizy potwierdzają skuteczność takiego postępowania.

Gastroenterologia Kliniczna 2021, tom 13, nr 2, 77–82

Słowa kluczowe: choroba refluksowa przełyku, prokinetyki, itopryd, inhibitory pompy protonowej

ABSTRACT

Despite the passage of years, gastroesophageal reflux disease with its complications is still a significant clinical problem. Unfortunately, some patients still do not benefit from our treatment. It is a polyetiological disease where, apart from excessive acid secretion, there are a number of factors related to functional disorders of the upper gastrointestinal tract. With this in mind, to achieve a better

effect, it is worth adding a prokinetic drug (itopride) to the proton pump inhibitor, which shortens the treatment time, potential side effects and reduces the frequency of relapses. Randomized clinical trials and meta-analyses confirm the effectiveness of such a procedure.

Gastroenterologia Kliniczna 2021, Vol. 13, No. 2, 77–82

Key words: reflux disease, prokinetics, itopryd, proton pump inhibitor

WSTĘP

Choroba refluksowa przełyku (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) to problem znany od wielu lat. Wydawałoby się, że jest skutecznie diagnozowana i leczona, jednak część pacjentów nie odnosi korzyści z naszego postępowania w postaci poprawy samopoczucia czy ustąpienia dolegliwości. Również niewiele się zmieniło w aspekcie negatywnego wpływu choroby na jakość

życia pacjentów zarówno w postaci nadżerkowej jak i nienadżerkowej choroby (GERD, NERD, *non-erosive reflux disease*). Wyniki badania wskazują, że ta grupa chorych nadal wykazuje zdecydowanie gorsze samopoczucie fizyczne, psychiczne, emocjonalne oraz subiektywnie odczuwane pogorszenie relacji społecznych i uczucie wykluczenia z powodu ciągle nawracających dolegliwości, uniemożliwiających normalne funkcjonowanie. Ma to wpływ na ich kondycję psychiczną,

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med.
Dorota Waško-Czopnik
Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu
ul. Borowska 213,
50-556 Wrocław
e-mail: dorota.wasko-czopnik@umed.wroc.pl

zwiększoną wrażliwość percepcji bólu oraz złe samopoczucie ogólne [1]. Choroba refluksowa przełyku niesie ze sobą także duże koszty ekonomiczne związane z absencją w pracy i zmniejszoną produktywnością osób zatrudnionych [2]. Niestety, epidemiologia choroby refluksowej także wskazuje na stały wzrost — jest najczęstszym rozpoznaniem gastroenterologicznym podczas wizyt ambulatoryjnych w Stanach Zjednoczonych oraz w innych krajach świata. W badaniach populacyjnych częstość występowania objawów GERD pod postacią zgagi co najmniej raz w tygodniu wynosi łącznie około 13% populacji ogólnej, pomimo znacznego zróżnicowania geograficznego. Ze względu na niejednorodność projektów badań dokładne oszacowanie jest trudne, choć wydaje się, że częstość występowania jest najwyższa w Azji Południowej i Europie Południowo-Wschodniej (> 25%), a najniższa w Azji Południowo-Wschodniej, Kanadzie i Francji (< 10%). W Stanach Zjednoczonych częstość waha się od 6% do 30% ze względu na odmienność stosowanych kwestionariuszy, jednak oceniono, że tygodniowo objawy GERD w USA dotyczą średnio około 20% osób. Uwagę badaczy zwraca alarmujący fakt wzrostu częstości występowania objawów GERD w Ameryce Północnej, Europie i Azji Południowo-Wschodniej o około 50% w stosunku do początkowej częstości występowania we wczesnych latach 90. XX wieku [3].

CZNNIKI ETIOLOGICZNE GERD

Co powoduje, że pomimo postępu w zakresie diagnostyki i leczenia, wciąż narasta częstość występowania choroby, a efekty leczenia nie są do końca satysfakcjonujące?

Choroba refluksowa przełyku jest polietiologiczna. Poza znanymi czynnikami ryzyka choroby, takimi jak nieodpowiednia dieta, otyłość, palenie tytoniu, wiek czy płeć, warto przyrzeć się pozostałym czynnikom predysponującym do jej występowania. Zazwyczaj refluks wiąże się z nadprodukcją soku żołądkowego, jednak istnieją inne czynniki sprzyjające cofaniu treści, a dotyczących motoryki przełyku, żołądka czy dwunastnicy, związanych bezpośrednio z zaburzeniami

czynnościowymi górnego odcinka przewodu pokarmowego. Ze strony przełyku możemy mówić o niewydolności wpustu, w tym obniżonym ciśnieniu dolnego zwieracza przełyku (LES, *lower esophageal sphincter*), przemijających relaksacjach LES (TLESRs, *transient lower esophageal sphincter relaxations*), nieprawidłowym napięciu odnog przepony, obecności przepukliny rozworu przełykowego czy anatomicznym defekcie połączenia żołądkowo-przełykowego (EGJ, *esophagogastric junction*). Także czynniki związane z trzonem przełyku mają ogromne znaczenie — zaburzenia klirensu przełykowego wynikającego zazwyczaj z zaburzeniami motoryki przełyku o różnym podłożu oraz nieefektywna motoryka trzonu przełyku (IEM, *ineffective esophageal motility*), częsta w postaci nadżerkowej GERD, czy nieprawidłowa odpowiedź w teście szybkich przełknięć (MRS, *multi rapid swallow*). Wśród przyczyn żołądkowych, poza nadmiarem wydzielania kwasu, wpływ na nasilenie choroby może mieć infekcja *H. pylori*, ale także zaburzone opróżnianie żołądkowe czy refluks dwunastniczo-żołądkowy związany z dysfunkcją odźwiernika [4]. Mając na uwadze przedstawione potencjalne czynniki wpływające na powstawanie GERD, i idące za nimi implikacje terapeutyczne, istotnym elementem postępowania jest skuteczne i odpowiednio ukierunkowane leczenie przyczynowe. Z jednej strony ważne jest zmniejszenie produkcji kwasu solnego, co jest możliwe przy zastosowaniu inhibitorów pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitor*) oraz rzadziej stosowanych (wspomagająco) antagonistów receptora H₂. Z drugiej — ze względu na liczbę potencjalnych składowych związanych z zaburzeniami czynnościowymi górnego odcinka przewodu pokarmowego, właściwym postępowaniem przyczynowym jest poprawa jego właściwości motorycznych podczas terapii prokinetykami. Dodatkowo, dla zmniejszenia dolegliwości przed uzyskaniem właściwego efektu terapeutycznego, można zalecić preparaty o działaniu osłonowym na przełyk, jak alginiany, alkiniany czy preparaty kwasu hialuronowego z siarczanem chondroityny.

Powstaje coraz większa liczba prac badawczych potwierdzających słusność

takiego postępowania, jednak, oceniając je, warto krytycznie spojrzeć na cel pracy, założenia, osiągnięte wyniki i ich interpretację oraz to, jakiego typu badanie było wykonane. Wiele preparatów i leków, odnosząc się do badania klinicznego, zwiększa zainteresowanie odbiorców i uwiarygadnia swoją pozycję rynkową, niemniej metaanalizy i badania z randomizacją mają pod tym względem największą wartość. Szukając poparcia dla tych założeń, należy argumentować na podstawie tego typu badań.

INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ

Inhibitory pompy protonowej są od lat stosowane w leczeniu choroby refluksowej, stanowiąc trzon leczenia antysekrecyjnego, a ich efektywność została wielokrotnie potwierdzona wynikami licznych badań z randomizacją i w metaanalizach. Leki te wykazują znacząco większą skuteczność w redukcji wydzielania kwasu solnego i łagodzeniu zgagi zarówno u pacjentów z GERD, jak i NERD w porównaniu z antagonistami receptora H₂, co znalazło odzwierciedlenie w standardach postępowania w chorobie refluksowej, gdzie zawsze zalecane są jako leki pierwszego rzutu [5]. Skuteczność jest tym większa, że szacowany całkowity wskaźnik odpowiedzi na leczenie PPI u pacjentów z postaciami nienadżerkową i nadżerkową jest porównywalny [6]. Wyniki aż 57 badań klinicznych z randomizacją potwierdzają równorzędność dawek PPI, co jest ważne ze względu na możliwość zamiany PPI w trakcie terapii. Jedynym zastrzeżeniem pojawiającym się odnośnie do przedstawionych badań jest testowanie ograniczonego zakresu dawek i niezastosowanie dokładnie takich samych warunków badania dla różnych substancji [7]. Inhibitory pompy protonowej są również skuteczne w leczeniu powikłań pozaprzelikowych choroby refluksowej. Metaanaliza 14 badań klinicznych z randomizacją dotycząca leczenia PPI pacjentów z refluksom gardłowo-krtaniowym potwierdziła skuteczność i znaczną poprawę w zakresie redukcji objawów refluksu w porównaniu z placebo [8]. Wnioski te potwierdzają wyniki 13 innych badań z randomizacją w tej samej grupie

chorych z uzupełnieniem w konkluzję, iż działanie to jest dużo skuteczniejsze w połączeniu z innymi strategiami postępowania, na przykład modyfikacją stylu życia [9]. Zarówno zaburzenia motoryki przełyku, jak i GERD mogą być przyczyną bólów w klatce piersiowej (NCCP, *non-cardiac chest pain*), które zawsze wymagają w pierwszym rzędzie różnicowania z przyczynami kardiologicznymi. U chorych ze zdiagnozowanym NCCP i podejrzeniem choroby refluksowej przełyku skuteczność leczenia wysokimi dawkami PPI potwierdzono w 30 badaniach z randomizacją. Autorzy zalecają, aby leczenie PPI rozważyć wcześniej, ponieważ nie opóźnia diagnostyki różnicowania bólu w klatce piersiowej z innymi schorzeniami, natomiast odpowiedź może sugerować przyczynę dolegliwości, zwłaszcza przy nakładaniu się zaburzeń lękowych, występujących równie często w tej grupie chorych [10, 11]. Inhibitory pompy protonowej są bezpieczną grupą dobrze tolerowanych leków, jedynie u 1–3% pacjentów odstawia PPI z powodu działań niepożądanych, o których trudno nie wspomnieć, tym bardziej że są aktualnie szerzej dyskutowane niż sama skuteczność leczenia, wielokrotnie potwierdzona klinicznie. W metaanalizach nie stwierdzono wzrostu ryzyka nowotworów żołądka ani jelita grubego, w badaniu LOTUS trwającym 5 lat nie wykazano różnic w stężeniu witaminy B₁₂, kwasu foliowego, witaminy D i wapnia w odniesieniu do początkowego i końcowego okresu obserwacji. Ryzyko złamań kości nieznacznie wzrasta w leczeniu PPI zależnie od dawki i niezależnie od czasu, jednak tu wnioski są nadal niejednoznaczne. Często u pacjentów leczonych długotrwale PPI obserwuje się zespół przerostu flory jelita cienkiego (SIBO, *small intestine bowel overgrowth*), natomiast u chorych z marskością wątroby i wodobrzuszem odnotowano zwiększone ryzyko spontanicznego zapalenia otrzewnej. Najniebezpieczniejszym i najtrudniejszym do leczenia powikłaniem terapii PPI jest ryzyko infekcji *Clostridium difficile*. W świetle doniesień klinicznych odnoszących się do potencjalnego wzrostu ryzyka pozaszpitalnego zapalenia płuc oraz negatywnych skutków stosowania dużych dawek PPI podczas terapii oddechowej w sytuacji zastosowania

respiratora, w tym, w dobie pandemii koronawirusem SARS-CoV-19, zasadne staje się rozważenie utrzymywania przewlekłej terapii PPI na korzyść jej modyfikacji. W dużym badaniu kohortowym oceniano wpływ PPI na przebieg zakażenia COVID-19. W wynikach stwierdzono, że nawet krótkoterminowa ciągła terapia PPI zwiększała ryzyko poważnych powikłań klinicznych infekcji COVID-19 do 90%, jednak nie zwiększała podatności na zakażenia [12, 13].

PROKINETYKI

Poza lekami hamującymi wydzielanie żołądkowe stosuje się także prokinetyki, działające przyczynowo na objawy GERD. Przed laty wprowadzenie do leczenia cizapridu dawało dużą nadzieję na podniesienie skuteczności terapii GERD, jednak rozczarowanie przyszło równie szybko w związku z występowaniem groźnych dla życia powikłań ze strony układu bódźcotwórczego serca. Obecnie jego zastosowanie zostało zarezerwowane do szczególnych sytuacji klinicznych. Kolejnym prokinetykiem znanym od dawna jest metoklopramid, lecz i jego stosowanie ograniczono ze względu na liczne działania niepożądane, zwłaszcza zaburzenia neurologiczne (zaburzenia pozapiramidowe podobne jak w chorobie Parkinsona), hipertrofię i hiperplazję komórek prolaktynowych przysadki, skutkujące mlekotokiem i zaburzeniami hormonalnymi u obu płci, ginekomastia oraz liczne interakcje lekowe (np. z ketokonazolem, klarytromycyną).

W ostatnich kilku latach stosuje się prokinetyk nowej generacji, który wykazuje odmienny mechanizm działania: zarówno blokuje uwalnianie dopaminy, jak i hamuje wydzielanie cholinoesterazy, co pozwala na utrzymanie optymalnego stężenia acetylocholinyl i prawidłowe funkcjonowanie mięśni gładkich przewodu pokarmowego. W efekcie lek powoduje wzmoczenie ciśnienia w LES, hamuje przemijające relaksacje LES (TLESRs), reguluje zaburzenia motoryki trzonu przełyku i poprawia jego klirens, przyspiesza opróżnianie żołądkowe i usprawnia pracę odźwiernika. Jest to lek charakteryzujący się wysokim profilem bezpieczeństwa, pozbawiony działania arytmogennego i powikłań kardiologicznych.

Wskazaniem do zastosowania jest leczenie przyczynowe GERD, dyspepsja, objawy żołądkowo-jelitowe pod postacią wzdęć, nadmiernej pełności poposiłkowej, ból w nadbrzuszu, dyskomfort, zgaga, nudności i wymioty [14].

Warto przyjrzeć się literaturze i odpowiedzieć na pytanie, czy dysponujemy rzetelnymi danymi literaturowymi potwierdzającymi skuteczność itoprydu? W badaniu z randomizacją zastosowanie itoprydu w monoterapii w GERD potwierdziło całkowite ustąpienie zgagi zarówno w dawce 150 mg (zarejestrowanej w Polsce), jak i 300 mg, jednak przy dawce 300 mg osiągnięto lepsze wyniki bez wystąpienia działań niepożądanych w obu grupach badanych [15]. Dostępnych jest wiele prospektywnych badań z randomizacją i podwójnie ślepią próbą, które wskazują na korzystne połączenie leku hamującego wydzielanie żołądkowe z itoprydem w leczeniu GERD. Dodanie itoprydu do PPI zwiększa skuteczność leczenia, redukuje objawy choroby refluksowej oraz, co ważne długoterminowo — zmniejsza liczbę nawrotów GERD [16–19]. W badaniach z randomizacją, w których itopryd był stosowany w politerapii łącznie z PPI z różnych grup (pantoprazol 40 mg, esomeprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg), niezależnie od rodzaju PPI, zawsze jego połączenie z itoprydem powodowało korzystniejszy efekt terapeutyczny, w postaci ustąpienia objawów (zgaga) i redukcji nawrotów. Podobne wnioski są zawarte w metaanalizie podsumowującej 14 badań z randomizacją z udziałem 1437 pacjentów, potwierdzającej efektywność leczenia łączonego PPI i itoprydem [20]. Ciekawym badaniem było porównanie skuteczności rabeprazolu 20 mg w połączeniu z itoprydem lub (niezarejestrowanym w Polsce) domperidonem. W efekcie połączenie itoprydu i rabeprazolu wykazywało wyższą skuteczność terapii zarówno w leczeniu objawów GERD, jak i w ocenie endoskopowej w porównaniu z kombinacją rabeprazolu z domperidonem [21]. Podobne badanie z randomizacją porównujące skuteczność itoprydu i domperidonu w połączeniu z PPI przeprowadzono u pacjentów z cukrzycą typu I i II. Na podstawie wykonywanych badań endoskopowych,

pH-metrii oraz elektrogastrografii (EGG) wykazano znaczącą przewagę itoprydu pod postacią większej poprawy w redukcji objawów, ilości refluksów oraz opróżnianiu żołądka bez działań niepożądanych [22]. Politerapia itoprydem z PPI sprawdza się również w leczeniu powikłań pozaprzelykowych choroby refluksowej przełyku, takich jak refluks krtaniowo-gardłowy czy kaszel, przynosząc poprawę subiektywną, ustąpienie dolegliwości oraz mniejszą liczbę nawrotów [16, 19, 23]. Wyniki badań wskazują, że itopryd jako prokinetyk nowej generacji jest skutecznym lekiem w redukcji objawów i nawrotów GERD, zarówno sam, jak i w terapii łączonej z inhibitorem pompy protonowej. Lek jest efektywny w sytuacjach trudnych klinicznie przy objawach pozaprzelykowych oraz w cukrzycy, bez odnotowanych działań niepożądanych, co pozwala wprowadzić go bezpiecznie do terapii choroby refluksowej, także w postaci z powikłaniami.

WNIOSKI

W 2019 roku zostały utworzone przez grupę roboczą polskie rekomendacje postępowania i leczenia choroby refluksowej przełyku skierowane do lekarzy pierwszego kontaktu. Na podstawie najnowszych doniesień z literatury, w dokumencie tym uwzględniono dodanie do terapii standardowej PPI leku prokinetycznego ze wskazaniem na itopryd oraz leków osłonowych na śluzówkę przełyku (kwas hialuronowy z siarczanem chondroityny), jako leczenie wspomagające [24]. Warto nadmienić, że w rekomendacjach utworzonych dla danego kraju znajdują się leki zarejestrowane na jego terenie, pomimo dostępności poza granicami innych preparatów, co powoduje, że są one aktualne i dostosowane do lokalnych realiów.

Rzetelne dane oparte na badaniach klinicznych z randomizacją wskazują, że możliwe jest bardziej efektywne leczenie choroby refluksowej przełyku poprzez stosowanie terapii łączonej PPI i itoprydu, zarówno skracając czas terapii, jak i redukując liczbę nawrotów. Nie tylko w dobie pandemii COVID-19, ale również mając na uwadze potencjalne działania niepożądane PPI, zale-

cane jest rozważenie korzyści nad ryzykiem prowadzenia intensywnej terapii tą grupą leków. Dodanie itoprydu może pozwolić na redukcję dawki PPI przy wyższej skuteczności i skróceniu czasu leczenia.

Piśmiennictwo:

1. Yang XJ, Jiang HM, Hou XH, et al. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease and their effect on quality of life. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(14): 4302–4309, doi: 10.3748/wjg.v21.i14.4302, indexed in Pubmed: 25892882.
2. Gisbert JP, Cooper A, Karagiannis D, et al. Impact of gastroesophageal reflux disease on work absenteeism, presenteeism and productivity in daily life: a European observational study. *Health Qual Life Outcomes.* 2009; 7: 90, doi: 10.1186/1477-7525-7-90, indexed in Pubmed: 19835583.
3. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2018; 154(2): 267–276, doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.045, indexed in Pubmed: 28780072.
4. Lin S, Li H, Fang X. Esophageal motor dysfunctions in gastroesophageal reflux disease and therapeutic perspectives. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019; 25(4): 499–507, doi: 10.5056/jnm19081, indexed in Pubmed: 31587540.
5. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(5): CD002095, doi: 10.1002/14651858.CD002095.pub5, indexed in Pubmed: 23728637.
6. Weijenberg PW, Cremonini F, Smout AJ, et al. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012; 24(8): 747–57, e350, doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01888.x, indexed in Pubmed: 22309489.
7. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors — comparison of effects on intragastric pH. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2008; 65(1): 19–31, doi: 10.1007/s00228-008-0576-5.
8. Guo H, Ma H, Wang J. Proton Pump Inhibitor Therapy for the Treatment of Laryngopharyngeal Reflux: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol.* 2016; 50(4): 295–300, doi: 10.1097/MCG.0000000000000324, indexed in Pubmed: 25906028.
9. Wei C. A meta-analysis for the role of proton pump inhibitor therapy in patients with laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016; 273(11): 3795–3801, doi: 10.1007/s00405-016-4142-y, indexed in Pubmed: 27312992.

10. Burgstaller JM, Jenni BF, Steurer J, et al. Treatment efficacy for non-cardiovascular chest pain: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(8): e104722, doi: 10.1371/journal.pone.0104722, indexed in Pubmed: 25111147.
11. Wertli MM, Ruchti KB, Steurer J, et al. Diagnostic indicators of non-cardiovascular chest pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2013; 11: 239, doi: 10.1186/1741-7015-11-239, indexed in Pubmed: 24207111.
12. Hatemi İ, Esatoğlu SN. What is the long term acid inhibitor treatment in gastroesophageal reflux disease? What are the potential problems related to long term acid inhibitor treatment in gastroesophageal reflux disease? How should these cases be followed? *Turk J Gastroenterol*. 2017; 28(Suppl 1): S57–S60, doi: 10.5152/tjg.2017.15, indexed in Pubmed: 29199170.
13. Lee SW, Ha EK, Yeniova AÖ, et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut*. 2021; 70(1): 76–84, doi: 10.1136/gutjnl-2020-322248, indexed in Pubmed: 32732368.
14. Scarpellini E, Vos R, Blondeau K, et al. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33(1): 99–105, doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04487.x, indexed in Pubmed: 21083582.
15. Kim YS, Kim TH, Choi CS, et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol*. 2005; 11(27): 4210–4214, doi: 10.3748/wjg.v11.i27.4210, indexed in Pubmed: 16015691.
16. Waleed FE, Fawaz AS, Fathey H, et al. Virtue of Adding Prokinetics to Proton Pump Inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease: prospective study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 40(4): 350–356.
17. Lixia C, Banjun B, et al. Song. ; Clinical curative effect observation and nursing experience of treatment of gastroesophageal reflux disease with esomeprazole combined with itopride; *J Indian Med Assoc*, 2005 Oct, VCL IO3. : NO.
18. Pradeep Kumar BT, Mamatha KR, Nagesh NS. A comparative prospective study to assess the clinical efficacy and safety of pantoprazole monotherapy versus pantoprazole and itopride. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2016; 5(5).
19. Chun BJ, Lee DS. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013; 270(4): 1385–1390, doi: 10.1007/s00405-012-2341-8, indexed in Pubmed: 23292040.
20. Xi L, Zhu J, Zhang H, et al. The treatment efficacy of adding prokinetics to PPIs for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Esophagus*. 2021; 18(1): 144–151, doi: 10.1007/s10388-020-00753-6, indexed in Pubmed: 32519226.
21. Kumar R, Singh B, Sharma P. Comparative evaluation of itopride and domperidone in gastroesophageal reflux disease. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2014; 3(3): 437, doi: 10.5455/2319-2003.ijbcp20140604.
22. Fedorchenko L. Comparative data of prokinetics in treatment of gastroesophageal reflux disease in patients with diabestes. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2013; 5: 42–48.
23. Takeda N, Takemura M, Kanemitsu Y, et al. Effect of anti-reflux treatment on gastroesophageal reflux-associated chronic cough: Implications of neurogenic and neutrophilic inflammation. *J Asthma*. 2020; 57(11): 1202–1210, doi: 10.1080/02770903.2019.1641204, indexed in Pubmed: 31303089.
24. Gąsiorowska A, Janiak M, Waško-Czopnik D, et al. Postępowanie u pacjentów z objawami choroby refluksowej przetyku – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych. *Lekarz POZ*. 2019; 3-4: 245–265.