

DISPEPSIA FUNCȚIONALĂ (PARTEA A II-A)

Functional dyspepsia (Part II)

Prof. Dr. Dan Olteanu, Asist. Univ. Dr. Oana Șchiopu
Medicină Internă I, Spitalul Universitar de Urgență, București

REZUMAT

Sunt actualizate mecanismele patogenice și metodele terapeutice și diagnostice în dispepsia funcțională. Se promovează un algoritm terapeutic și diagnostic. Se oferă noi soluții în dispepsia funcțională refractară.

Cuvinte cheie: dispepsie refractară; sindromul durerii epigastrice; sindromul suferinței postprandiale

ABSTRACT

The present pathophysiological features and therapeutic methods are presented. A treatment and diagnostic algorithm is offered. New therapies in refractory functional dyspepsia are presented.

Keywords: refractory dyspepsia; epigastric pain syndrome; postprandial distress syndrome

METODE TERAPEUTICE ÎN D.F.

A. Reasigurare. Placebo. Stilul de viață

Nu există niciun medicament specific pentru tratamentul D.F.

Răspunsul la placebo există în cca 40% (20-60%) din cazuri (12), iar în 30-50% din cazuri apare o rezoluție spontană a simptomelor. Ameliorarea simptomelor la placebo este mai puțin pregnantă în D.F. decât în sindromul intestinului iritabil (1).

Reasigurarea se practică, deși nu există studii randomizate care să o certifice. Asigurarea care derivă din investigații care au eliminat o boală organică are efecte minime ori nule (13). Se practică reasigurarea privitor la faptul că boala nu afectează durata de viață, dar numai după ce, pe baza investigațiilor, s-a stabilit un diagnostic (30). Se va explica originea și mecanismul simptomelor și se urmărește reducerea stresului și anxietății. Medicul nu va insista pe ideea că boala este numai în mintea bolnavului, chiar dacă pacientul însuși sugerează aceasta (38). Mai eficient este să se explice că, de obicei, boala nu este numai fizică ori numai mentală (38). Reasigurarea nu trebuie să fie prematură ori inadecvată, cazuri în care poate fi percepută ca nesinceră.

Modificarea stilului de viață. Dieta. Se recomandă mese mici, regulate, cu evitarea alimentelor ce pot precipita boala: sărace în grăsimi, cu evitarea cafeinei, alcoolului, condimentelor. Se renunță la fumat. Se evită antiinflamatoriile nesteroidiene. La cei cu distensie abdominală se evită legumele care produc gaz. La bolnavii cu distensie, dietele care reduc zaharidele fermentabile (monozaharide, dizaharide, oligozaharide) nu sunt utile, dar un beneficiu se poate obține cu simethicon, cărbune activat.

Medicația care modifică flora intestinală (antibiotic neresorbabil, probiotice) nu au utilitate în D.F. Ele rămân utile în sindromul intestinului iritabil.

B. Eradicarea *Helicobacter pylori*

Infecția cu *H. pylori* răspunde de 5% din dispepsii în populația generală. Eradicarea este cost-eficientă. Simptomele dispar depășind efectul placebo în cca 7-10% din cazurile tratate, mai ales la cei cu sindromul durerii epigastrice (mai puțin la cei cu sindromul suferinței postprandiale).

C. Reducerea acidității gastrice

Este justificată de hipersensibilitatea duodenului superior la infuzia de acid gastric și de clearance-ul redus al acidului gastric la nivelul duodenului (14). Beneficiază, de asemenea, o boală de reflux

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Dan Olteanu, Spitalul Universitar de Urgență București, Str. Splaiul Independenței, Nr. 169, sector 5, București
E-mail: dr_olteanu@yahoo.com

gastroesofagian asociată și cei cu D.F. cu sensibilitate antrală crescută la acid.

Antiacidele, sucralfatul, preparatele cu bismut nu sunt eficiente în D.F. (15).

Sunt eficienți, în doze convenționale, inhibitorii de pompă protonică (IPP) și blocanții receptorilor H₂ (histaminici). Eficiența lor este moderată. Dublarea dozei de IPP după 4 săptămâni nu obține avantaje. Beneficiază, global, depășind efectul placebo cca 10% din D.F. În D.F., eficiența blocanților H₂ este cel puțin similară și unii o consideră superioară comparativ cu IPP (1). Metaanalizele din 2005 (15) susțin un beneficiu al reducerii acidității gastrice mai curând la D.F. cu sindromul durerii epigastrice decât în D.F. cu sindromul suferinței postprandiale. Totuși, studii recente (2013) din Japonia nu găsesc nicio diferență în eficiența terapiei pentru reducerea acidității între cele două sindroame (16). De aceea, nu există un consens asupra terapiei medicamentoase inițiale în D.F.: unii încep cu medicația de reducere a acidității în toate cazurile, alții încep cu prokinetice în toate cazurile, iar alții încep cu prokinetice în sindromul suferinței postprandiale și cu IPP ori H₂ blocanți în sindromul durerii epigastrice.

D. Prokinetice

Utile în sindromul suferinței postalimentare care există în 67,5% din D.F. (în 51,8% cazuri ca sindrom izolat și în 15,8% cazuri asociat cu sindromul durerii epigastrice) și care are ca substrat tulburări ale motilității gastrice cu evacuare lentă și acomodarea defectuoasă a fundului gastric la ingestia de alimente.

Cisapride a fost interzis (risc cardiac).

Metoclopramid (antagonist dopaminergic central și intestinal; agonist 5-HT₄) nu se recomandă curent având eficiență nedovedită (1) în sindromul suferinței postprandiale (nu există studii randomizate care să-i susțină utilizarea) și are efecte adverse semnificative în 25% din cazuri (insomnie, sedare cu somnolență, lasitudine, depresie, anxietate, efecte extrapiramidale, diskinezia tardivă ireversibilă). Dacă se folosește, se începe cu doze mici: 10 mg de 3 ori/zi înainte de mese, cu creștere la dozele convenționale: 10 mg de 4 ori/zi, care încă se pot crește la 15-20 mg de 4 ori/zi. Efecte: antiemetic puternic (central), prokinetic esofagian, gastric și al intestinului subțire; crește tonusul sfîncterului esofagian inferior. Nu are efect pe colon.

Eritromicina are efect prokinetic acționând asupra receptorilor pentru motilină, un stimulent endogen al motilității gastrice și a intestinului subțire; crește presiunea sfîncterului esofagian inferior. Oral, 250 mg de 3 ori/zi (750 mg/zi total). În gas-

tropareza refractară se indică intravenos (la 3 mg/kg risc de colică intestinală, oprirea tranzitului, vărșături).

Domperidon, antagonist dopaminergic periferic (nu este disponibil în SUA). Nu traversează bariera hematoencefalică astfel încât anxietatea și efectele extrapiramidale sunt rare. Poate genera galactoree, consecință a hiperprolactinemiei generate de pătrunderea în regiunea hipofizară deservită de o barieră hematoencefalică poroasă. Antiemetic moderat (mai slab ca metoclopramidă), prokinetic gastric și pentru intestinul subțire. Ameliorează refluxul gastroesofagian. Se administrează 10-20 mg de 3 ori/zi, oral (30 mg de 3-5 ori/zi, rectal).

Buspirona (și Tandospirona), o alinipiperazină, agonist al 5-HT_{1A}, ameliorează acomodarea gastrică la ingestia de alimente – relaxează fundul gastric (19,20). Este anxiolitic selectiv, fără efecte hipnotic, miorelaxant, sedativ, anticonvulsivant (neavând efectul sedativ al benzodiazepinelor explică preferința pacienților pentru benzodiazepine în vederea ameliorării anxietății; în terapia anxietății buspirona are efect în administrare cronică și nu afectează performanțele psihomotorii; nu dă dependență; este activă în anxietatea generalizată și nu în alte anxietăți; astfel, la cei cu panică produce agravarea anxietății (prin creșterea descărcărilor din locus coeruleus)). Are, de asemenea, efecte antagoniste pe receptorii dopaminici D₂, dar corelarea cu clinica nu este stabilită. Se administrează 5 mg de 3 ori/zi (creștere la 3 zile cu 5 mg/zi până la 20 mg de 3 ori/zi = 60 mg/zi pentru obținerea efectului anxiolitic optim).

Acotiamida Agent nou. Promovează golirea stomacului și ameliorează acomodarea stomacului crescând eliberarea de acetilcolină prin antagonizarea receptorilor muscarinici M₁ și M₂ și prin inhibiția colinesterazei (9,17). Ameliorează suferința postprandială (sațietatea precoce, plenitudinea, distensia), dar nu are efect asupra durerii epigastrice (18). Aprobata pentru D.F. în Japonia, în testare (studii de fază 3) în alte țări (9).

E. Antidepressive triciclice (ADT)

Deși folosite de mulți ani pentru efectul lor de ameliorare a procesării durerii la nivelul SNC (care în D.F. este procesată anormal), numai în ultimii 10 ani ADT au fost testate în studii clinice largi, riguroase. Studiile permit concluzia preferinței pentru Amitriptilină. Venlafaxina nu aduce niciun beneficiu în D.F. în 2 luni de terapie (21). Sertralina nu are utilitate în D.F. (22). Mirtazapina a adus beneficii în ameliorarea sațietății precoce (23). Un studiu larg, Nord American (2015), atestă eficiența superioară a amitriptilinei în D.F. (în 10 săptămâni de terapie) comparativ cu placebo și escitalopram (24).

Amitriptilina are efecte analgezice prin reducerea influxului nervos aferent de la viscere spre măduva spinării și cortex; scade nivelul durerii viscerale funcționale. Aceste efecte sunt independente de efectele psihotrope și apar la doze mai mici decât cele pentru tratamentul depresiei: 25 mg oral/zi (cu creștere la 50 mg, iar în SII la 75 mg/zi) timp de 8-12 săptămâni. În caz de intoleranță chiar la aceste doze mici, nu se renunță la tratament, ci se reduce doza inițială la 5 mg/zi cu creștere treptată la 10 mg și apoi la 25 mg/zi. Dacă se asociază o psihoză patentă, dozele se pot crește la 100-200 mg/zi pentru 12 săptămâni și, după ameliorarea bolii psihice, continuare până la 6-9 luni. De obicei, componenta psihică din D.F. nu este o psihopatie patentă. Dozele mari, de ≥ 100 mg/zi, se pot prescrie și în cazuri cu durere refractară la doza de 25-50 mg/zi. Efectele adverse ale ADT sunt variate întrucât interacționează cu o multitudine de receptori (antagonizarea puternică a receptorilor serotoninei și noradrenalinei cu inhibarea recaptării acestora): sedare prin efecte antihistaminice și prin antagonizarea receptorilor alfa1 adrenergici (inhibă recaptarea noradrenalinei cu hipotensiune arterială ortostatică, tahicardie reflexă și sedare); efecte anticolinergice prin antagonizarea receptorilor muscarinici acetilcolinici: tulburări de concentrare, vedere încețoșată, gură uscată, tahicardie, hipomotilitate intestinală, constipație, retenție urinară, pupile dilatate – prin creșterea lentă a unor doze inițial mici de ADT se obține o toleranță la aceste efecte; efecte aritmogene cardiace (blocarea canalelor de sodiu) – disritmii ventriculare amenințătoare de viață care limitează folosirea ADT în prezența bolii coronariene; interacțiune complexă cu receptorii GABA cu posibilitatea de convulsii la supradozare; s-a notat ca efect advers și câștigul în greutate.

F. Terapie biopsihosocială (38)

Folosește mai multe terapii (metode), dar eficiența acestor terapii nu este confirmată și este insuficient studiată: revizia Cochrane (25) din 2005 identifică doar 4 studii și, de atunci, de 10 ani, au fost publicate puține studii. Un studiu recent (2015), în Spania (26), efectuat pe 158 de pacienți, constată o ameliorare semnificativă a scorurilor simptomelor și a calității vieții în D.F. la cei cu psihoterapie 10 săptămâni asociată tratamentului convențional comparativ cu cei cu terapie convențională fără psihoterapie; efectele benefice au persistat 6 luni după terminarea terapiei. Datele de până acum privind eficiența acestor terapii sunt încă preliminare și sunt necesare confirmări în continuare.

Aceste terapii se rezervă, de aceea, numai celor care nu răspund la tratamentul convențional (dis-

pepsia funcțională refractară), mai ales celor cu tulburări psihice. Se urmărește reducerea stresului și anxietății. Nu sunt studii care să aducă dovezi pentru screening-ul celor cu D.F. pentru anxietate și nici pentru terapia cu anxiolitice a celor la care anxietatea este constatată.

Sunt în uz psihoterapia, terapia comportamentală, metodele anti-stres (antrenamente de relaxare, meditație, yoga), hipnoterapia.

Personalul de îngrijire, medicul, va căuta să recunoască adaptarea pacientului la boală (când acestuia îi convine să fie bolnav căutând mai multă atenție și unele avantaje prin scutirea de sarcini, absenteism etc.) și apoi să ajute pacientul să-și îmbunătățească adaptarea la boală. Uneori, plângerile somatice sunt o cale greșită de a comunica un stres emoțional sau de a obține mai multă atenție. După câștigarea încrederii pacientului, luând în considerare cu atenție plângerile lui somatice (în niciun caz nu i se va spune bolnavului că „boala lui este la cap, nu la stomac“), medicul va avea grijă să nu agraveze calea greșită de adaptare la boală a pacientului, ci să consolideze, să întărească comportamentele sănătoase. Astfel, nu trebuie acționat legat de fiecare simptom cu indicare de explorări și terapii țintite; explorările repetate și mereu alte terapii medicamentoase ar trebui înlocuite cu perioade de observație înainte de angajamentul la alte explorări și terapii; în cursul perioadelor de observație pot apărea noi elemente care să orienteze explorarea și terapia. Altfel, terapia cu succes a unor simptome este adesea urmată de apariția altor simptome; pacientul caută mai degrabă să atragă mereu atenția medicului reclamând alte simptome decât să încerce să le controleze și să le amelioreze. Medicul nu trebuie să ignore, dar nici să dea curs plângerilor pacientului. De asemeni, medicul nu trebuie să-și asume total responsabilitatea pentru starea de bine a pacientului. Pacientul trebuie orientat și încurajat să-și asume el responsabilitatea pentru boala sa, să încerce mai mult să se controleze, să se orienteze mai curând spre adaptarea la boală decât asupra vindecării ei. Este profitabil ca medicul să ofere pacientului să aleagă între mai multe medicamente.

Terapia cognitiv comportamentală ajută pacientul să recunoască percepțiile greșite și gândurile maladadaptative crescând cooperarea medic-pacient. Pacientul, în cadrul terapiei individuale ori de grup, reușește să identifice factorii stresanți și gândurile care cresc discomfortul mental și deprinde căi noi de cooperare, restructurând acești factori, aceste gânduri. Psihoterapia interpersonală identifică situațiile interpersonale care exacerbează simptomele din D.F.; rezolvarea acestor situații conflictuale

prin abordarea lor în cadrul psihoterapiei ameliorază adesea simptomele.

Terapiile anti-stres sunt antrenamente care se numesc „de relaxare” întrucât scad tensiunea în mușchii scheletici și consecutiv se obține reducerea stimulării vegetative, a anxietății, a stresului. Diverse antrenamente, yoga, meditația și imageria ghidată (hipnoza) pot obține uneori rezultate. Hipnoza obține relaxare musculară și permite sugestia orientate spre stomac-duoden spre o funcție normală a acestora. Meditația conștientizantă este tot o formă de relaxare care implică o conștientizare a senzațiilor somatice și emoțiilor fără ca acestea să fie supuse unui raționament, unei analize (38).

G. Terapii complementare și alternative

Acupunctura, homeopatia, probioticele nu sunt dovedite ca eficiente în D.F. (1).

Unele suplimente herbale pot fi benefice: Iberogast (STW5), o mixtură din 9 agenți herbei, relaxează fundul gastric (27); ar fi de folos și extractul din frunze de anghinare și unele ierburi chinezești; Capsaicina din compoziția piperului roșu reduce scorurile simptomelor comparativ cu placebo (28), dar concluzia provine dintr-un studiu mic, astfel încât se cer confirmări în continuare. Se afirmă că piperul roșu, administrat cronic, aduce uneori beneficii, deși alimentele condimentate sunt recunoscute ca declanșatorii ori agravante ale bolii.

ALGORITM TERAPEUTIC ȘI DIAGNOSTIC

În Fig. 5 este schematizat un algoritm terapeutic și diagnostic care parcurge câteva etape:

A. Se formulează un diagnostic provizoriu de dispepsie funcțională pe baza criteriilor de diagnostic și excluderea după o evaluare inițială (examen clinic, probe curente de laborator, istoric) a unor afecțiuni ca boala de reflux gastroesofagian, sindromul de intestin iritabil, consum de AINS, unele afecțiuni biliare, hepatice, pancreatice, cardiace, pulmonare. Se caută simptomele de alarmă: disfagia; odinofagia; vărsăturile persistente, recurente; hemoragia digestivă (hematemeză, melenă); pierderea ponderală inexplicabilă; istoric familial de cancer esofagian sau gastric; masă abdominală ori adenopatie palpabilă; anemie feriprivă (adesea cauzată de sângerări digestive oculte); icter.

B. În prezența simptomelor de alarmă și la vârstă > 55 de ani se indică endoscopie digestivă superioară imediat. Se tratează afecțiunile depistate endoscopic.

C. În caz de endoscopie negativă, ca și în cazul pacienților fără simptome de alarmă și cu vârstă < 55 de ani se efectuează testele non-invazive pentru

depistarea infecției cu *Helicobacter pylori*; antigenul fecal *H. pylori* sau testul respirator cu uree marcată cu C¹³, după întreruperea de ≥ 7 zile a unei eventuale terapii cu IPP.

La pacienții cu *H. pylori* prezent se recomandă terapia de eradicare care ameliorază simptomele la un procent de pacienți cu cca 7% mai mare decât ameliorările la placebo.

D. La pacienții *H. pylori* negativi și la cei la care terapia de eradicare eșuează se începe terapia medicamentoasă cu inhibitori ai secreției acide sau prokinetice, alături de reasigurare și modificări ale stilului de viață (dietă, evitarea fumatului, stresului, alcoolului, alimentelor iritante, AINS). Asupra terapiei inițiale nu există un consens.

a) Tradițional, se începe la toți pacienții un tratament empiric pentru 4-8 săptămâni cu inhibitori de pompă protonică sau blocați ai receptorilor histaminici H₂. Această atitudine este păstrată în unele centre (9). De remarcat că în D.F. blocații H₂ (histaminici) sunt cel puțin tot atât de eficienți ca IPP și uneori sunt activi când IPP au eșuat (1). Efectul pozitiv apare în cca 14 zile, însă o parte sufereau concomitent de un ulcer peptic ori o boală de reflux gastroesofagian și, în plus, recidivele după întreruperea terapiei sunt frecvente și necesită terapie de lungă durată. Probabil că beneficiul cert este prezent la numai 10-15% din pacienți, procent care depășește efectul placebo (1).

În caz de eșec al terapiei de supresie acidă atitudinea tradițională este de a se recurge la prokinetice. Dintre prokinetice se preferă Acotiamida (când este disponibilă) sau Buspirona (agonist 5HT_{1A}); de asemenea, Domperidon.

b) Alte opțiuni sunt pentru începerea tratamentului în funcție de subcategoria dispepsiei: sindromul durerii epigastrice sau sindromul suferinței postprandiale (1,38,50).

Când este prezent sindromul suferinței postprandiale se începe terapia cu prokinetice și în caz de eșec se trece la inhibiția secreției acide. În cazul sindromului durerii epigastrice, când lipsește sindromul suferinței postprandiale, se începe cu terapia empirică de inhibare a secreției acide. În caz de eșec se trece la prokinetice (38) sau unii autori (1) trec la etapa următoare, antidepressiv triciclic, direct, fără a mai administra prokinetice.

E. În caz de eșec al terapiei de inhibare a secreției acide și a prokineticelor se recurge la antidepressiv triciclic: amitriptilină pentru 3 luni.

F. În caz de eșec al antidepressivelor triciclice se afirmă dispepsia funcțională refractară. Atitudinea în acest caz parcurge etapele:

a) Reevaluare clinică și prin explorări suplimentare față de cele inițiale: endoscopie digestivă supe-

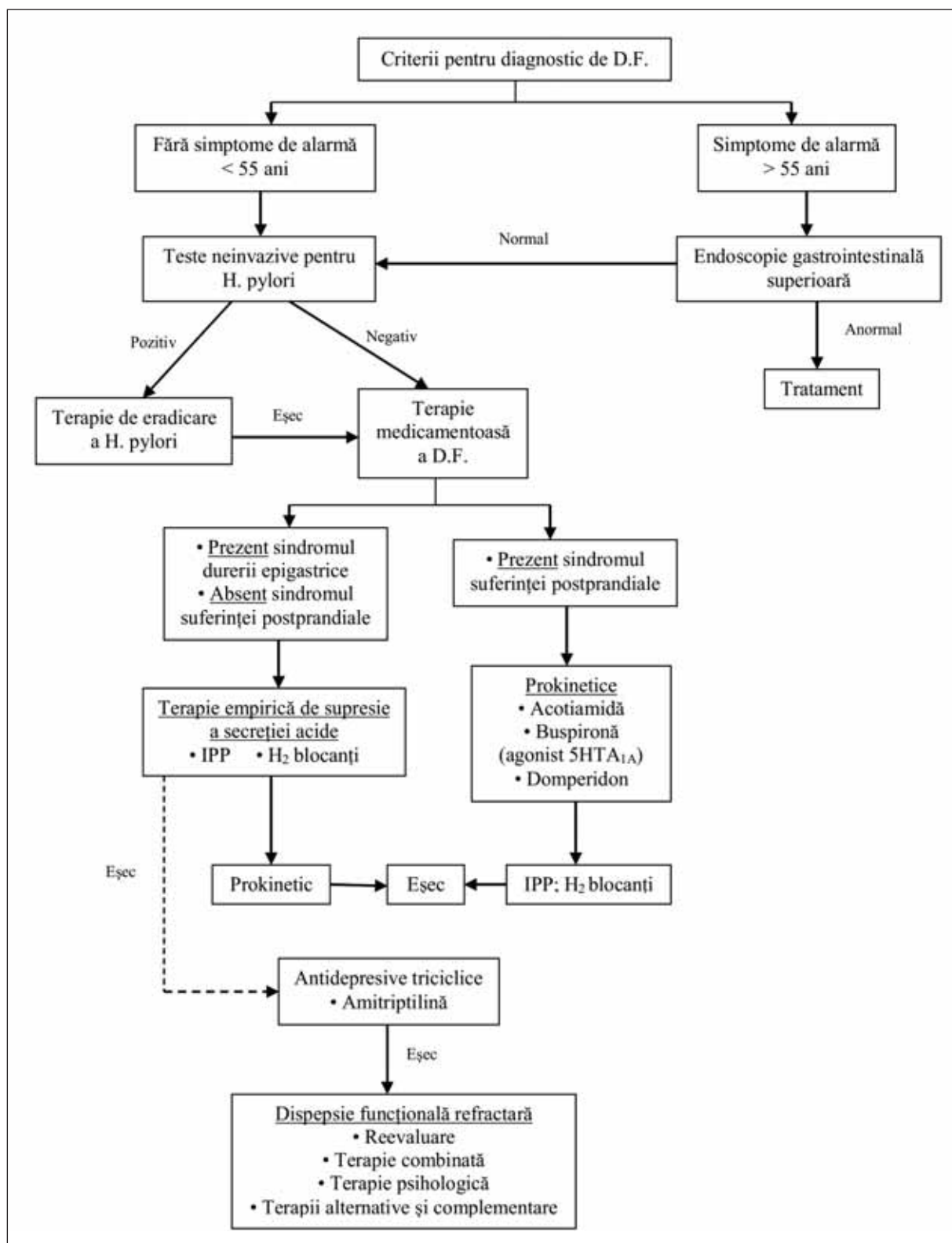


FIGURA 5. Algoritm terapeutic în dispepsia funcțională (adaptat după (1) și (38))

rioară (dacă nu s-a efectuat deja), imagistică (ecografie, tomografie computerizată, RMN), teste serologice pentru boala celiacă, testarea funcției de evacuare a stomacului la pacienții cu vărsături semnificative și pierdere ponderală importantă (teste respiratorii, scintigrafie gastrică).

b) Modificarea dozajului medicamentelor. Asocieri medicamentoase:

- dacă terapia cu IPP a eșuat, antagoniștii H_2 receptorilor histaminici pot avea succes
- asocierea H_2 blocanți plus prokinetic

- adăugarea de amitriptilină la H₂ blocant și prokinetic
- dacă durerea rămâne simptom dominant cu strategiile de mai sus:
 - se crește doza de amitriptilină la 100-200 mg/zi (ADT în doze antidepressive depline);
 - prescrierea unui medicament antipsihotic (sulpirida de ex.);
 - adăugarea la ADT a unui anxiolitic: Buspirona;
 - asocierea la ADT a Pregabalin sau Gabapentin poate ameliora durerea.

Gabapentin, agonist GABA cerebral, se leagă la canalele de calciu din măduva spinării care pot interfera cu transmiterea stimulilor nocivi.

Opioizii nu se indică în D.F. având risc de dependență, o rată crescută de eșec al analgeziei și

riscul sindromului de intestin narcotic (31). Excepționând tulburările intestinale opioide (intestinul narcotic): constipație, încetinirea evacuării gastrice, ileus, uneori se constituie sindromul intestinului narcotic în care crește paradoxal durerea abdominală dacă terapia opioidă se continuă ori dacă se escaladează dozele (opioizii activează microgliile din SNC cu producție de citokine inflamatorii care reduc analgezia, determină toleranță la narcotice și produc în final o hiperalgezie nedorită) (38).

c) Terapie biopsihosocială Psihoterapie, terapie comportamentală, meditație, hipnoterapie cu unele beneficii.

d) Terapii alternative și/sau complementare – Preparate herbale (Iberogast STW5). Acupunctura, homeopatia nu sunt dovedite ca eficiente. Probioticele, utile în sindromul de intestin iritabil, nu au dovezi în sprijinul utilității lor în D.F.

BIBLIOGRAFIE

1. Talley N.J., Ford A. Functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2015; 373:1853-63
2. Vakil N., Halling K., Ohlsson L., Wernerson B. Symptom overlap between postprandial distress and epigastric pain syndromes of the Rome III dyspepsia classification. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:767-74
3. Pauwels A., Altan E., Track J. The gastric accommodation response to meal intake determines the occurrence of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux events in patients with gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26:581-8
4. Sarnelli G., Caenepeel P., Geypens B., Janssens J., Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:783-8
5. Parkman H.P., Yates K., Hasler W.L. et al. Clinical features of idiopathic gastroparesis vary with sex, body mass, symptom onset, delay in gastric emptying and gastroparesis severity. *Gastroenterology* 2011; 140:101-15
6. Stanghellini V., Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut* 2014; 63:1972-8
7. Zagari R.M., Law G.R., Fuccio L. et al. Epidemiology of functional dyspepsia and subgroups in the Italian general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2010; 138:1302-11
8. Talley N.J., Tack J., Ptak T., Gupta R., Giguere M. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut* 2008; 57:740-6
9. Harrison's Principles of Internal Medicine 19^{ed} 2015 McGraw Hill:158-63;1924
10. Olafsdottir L.B., Gudjonsson H., Jonsdottir H.H., Bjornsson E., Thjodleifsson B. Natural history of functional gastrointestinal disorders: comparison of two longitudinal population-based studies. *Dig Liver Dis* 2012; 44:211-7
11. Lacy B.E., Weiser K.T., Kennedy A.T., Crowell M.D., Talley N.J. Functional dyspepsia: the economic impact to patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:170-7
12. Moayyedi P., Soo S., Deeks J. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2:CD002096 [Withdrawn: *Cochrane Database Syst Rev* 2011 February 16]
13. van Kerkhoven L.A., van Rossum L.G., van Oijen M.G., Tan A.C., Laheij R.J., Jansen J.B. Upper gastrointestinal endoscopy does not reassure patients with functional dyspepsia. *Endoscopy* 2006; 38:879-85
14. Samsom M., Verhagen M.A., vanBerge Henegouwen G.P., Smout A.J. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 1999; 116:515-20
15. Talley N.J., Vakil N.B., Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129:1756-80
16. Iwakiri R., Tominaga K., Furuta K. et al. Randomised clinical trial: rabeprazole improves symptoms in patients with functional dyspepsia in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:729-40
17. Kusunoki H., Haruma K., Manabe N. et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24:540-5
18. Matsueda K., Hongo M., Tack J., Saito Y., Kato H. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut* 2012; 61: 821-8
19. Tack J., Janssen P., Masaoka T., Farre R., van Oudenhove L. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:1239-45
20. Miwa H., Nagahara A., Tominaga K. et al. Efficacy of the 5-HT_{1A} agonist tandospirone citrate in improving symptoms of patients with functional dyspepsia: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2779-87
21. van Kerkhoven L.A., Laheij R.J., Aparicio N. et al. Effect of the antidepressant venlafaxine in functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:746-52
22. Tap V.P., Cheung T.K., Wong W.M., Pang R., Wong B.C. Treatment of functional dyspepsia with sertraline: a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *World J Gastroenterol* 2012; 18:6127-33
23. Ly H.G., Carbone F., Holvoet L. et al. Mirtazapine improves early satiation, nutrient intake, weight recovery and quality of life in functional dyspepsia with weight loss: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *Gastroenterology* 2013; 144:S37

24. **Talley N.J., Locke G.R., Saito Y.A. et al.** Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multi-center, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2015; 149:340-9
25. **Soo S., Moayyedi P., Deeks J.J., Delaney B., Lewis M., Forman D.** Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2:CD002301
26. **Orive M., Barrio I., Orive V.M. et al.** A randomized controlled trial of a 10-week group psychotherapeutic treatment added to standard medical treatment in patients with functional dyspepsia. *J Psychosom Res* 2015; 78:563-8
27. **von Arnim U., Peitz U., Vinson B., Gundermann K.J., Malfertheiner P.** STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1268-75
28. **Bortolotti M., Coccia G., Grossi G., Miglidi M.** The treatment of functional dyspepsia with red pepper. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1075-82
29. **Lacy B.E., Everhart K., Crowell M.D.** Functional dyspepsia is associated with sleep disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:410-4
30. **Ford A.C., Forman D., Bailey A.G., Axon A.T.R., Moayyedi P.** Effect of dyspepsia on survival: a longitudinal 10-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:912-21
31. **Drossman D., Szigethy E.** The narcotic bowel syndrome: a recent update. *Am J Gastroenterol* 2014; 2:22-30
32. **Aro P., Talley N.J., Johansson S.E., Agreus L., Ronkainen J.** Anxiety is linked to new-onset dyspepsia in the Swedish population: a 10-year follow-up study. *Gastroenterology* 2015; 148:928-37
33. **Koloski N.A., Jones M., Kalantar J., Weltman M., Zaguirre J., Talley N.J.** The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut* 2012; 61:1284-90
34. **Vandenberghe J., Dupont P.P., van Oudenhove L. et al.** Regional cerebral blood flow during gastric balloon distension in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2007; 132:1684-93
35. **Wilder-Smith C.H., Li X., Shen L., Cao Y., Ho K.Y., Wong R.K.** Dysfunctional endogenous pain modulation in patients with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26:489-98
36. **Oshima T., Toyoshima F., Nakajima S., Fukui H., Watari J., Miwa H.** genetic factors for functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26:Suppl 3:83-7
37. **Carbone F., Tack J.** Gastroduodenal mechanisms underlying functional gastric disorders. *Dig Dis* 2014; 32:222-9
38. **Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases 10th ed** 2016 Elsevier: 194-206; 349
39. **Futagami S., Itoh T., Sakamoto C.** Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:177-88
40. **Spiller R.** Postinfectious functional dyspepsia and postinfectious irritable bowel syndrome: different symptoms but similar risk factors. *Gastroenterology* 2010; 138:1660-3
41. **Walker M.M., Aggarwal K.R., Shim L.S. et al.** Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: confirmation of a positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29:474-9
42. **Futagami S., Shindo T., Kawagoe T. et al.** Migration of eosinophils and CCR2-/CD68-double positive cells into the duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1835-42
43. **Talley N.J., Walker M.M., Aro P. et al.** Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1175-83
44. **Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T. et al.** Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut* 2014; 63:262-71
45. **Liebrechts T., Adam B., Bredack C. et al.** Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1089-98
46. **Feinle-Bisset C., Azpiroz F.** Dietary lipids and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:737-47
47. **Friesen C.A., Schurman J.V., Colombo J.M., Abdel-Rahman S.M.** Eosinophils and mast cells as therapeutic targets in pediatric functional dyspepsia. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2013; 4:86-96
48. **Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al.** Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1466-79
49. **Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P.** Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut* 2015; 64:1049-57
50. **Kumar and Clark, Clinical Medicine 8th ed** 2012 Saunders: 61; 372
51. **Walker M.M., Powell N., Talley N.J.** Atopy and the gastrointestinal tract – a review of a common association in unexplained gastrointestinal disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8:289-99