

Dr n. med. Magdalena Włoch-Targońska, prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Marek Waluga
Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb

Itopryd w terapii dyspepsji, GERD i zespołu jelita drażliwego

Itopride in the treatment of dyspepsia, GERD and irritable bowel syndrome

Summary

Disorders of gut-brain interaction are among the most common gastrointestinal diseases. Itopride is a prokinetic drug that improves or enhances gastrointestinal tract motility through D₂-antidopaminergic and anti-acetylcholinesterase actions. Itopride helps accelerate gastric emptying and the passage of chyme through the small intestine. It also increases the pressure of the lower oesophageal sphincter. Itopride has shown beneficial effects in patients with overlapping dyspepsia syndromes, i.e., GERD and IBS.

Keywords: prokinetics, itopride, GERD, LES (laryngo-oesophageal reflux), LPR, FD-functional dyspepsia, overlap syndrome

Słowa kluczowe: leki prokinetyczne, itopryd, GERD, LES, refluks krtańowo-przełykowy (LPR), FD – dyspepsja czynnościowa, zespół nakładania

Zaburzenia interakcji osi jelito-mózg należą do najczęściej występujących chorób przewodu pokarmowego. Itopryd należy do grupy leków prokinetycznych, które poprawiają lub pobudzają i nasilają motorykę przewodu pokarmowego przez działanie antagonistyczne na receptory dopaminowe D₂ oraz hamowanie działania acetylocholinesterazy. Efektem zastosowania itoprydu jest przyspieszenie opróżniania żołądka i przejścia treści pokarmowej przez jelito cienkie, a także zwiększenie napięcia dolnego zwieracza przełyku. Wykazano korzystne działanie itoprydu w zespołach nakładania dyspepsji czynnościowej, GERD i IBS.

Wstęp

Itopryd należy do grupy leków prokinetycznych, które poprawiają lub pobudzają i nasilają motorykę (ruchliwość) przewodu pokarmowego przez działanie antagonistyczne na receptory dopaminowe D₂ oraz hamowanie działania acetylocholinesterazy. Efektem zastosowania itoprydu jest przyspieszenie opróżniania żołądka i przejścia treści pokarmowej przez jelito cienkie, a także zwiększenie napięcia dolnego zwieracza przełyku. Dodatkowym efektem jednego z preparatów jest działanie przeciwwymiotne. Wskazaniem do stosowania itoprydu są objawy wynikające z powolnego opróżniania żołądka, takie jak uczucie wzdęcia brzucha,

nadmiernej pełności w żołądku, ból w nadbrzuszu, utrata apetytu, zgaga, nudności i wymioty w zaburzeniach żołądkowo-jelitowych, niebędące wynikiem choroby wrzodowej lub choroby organicznej wpływającej na szybkość przejścia treści pokarmowej przez przewód pokarmowy. Co istotne, itopryd musi być stosowany przed posiłkiem. Bardzo ważny jest fakt, że lek nie jest wskazany u osób poniżej 18 roku życia, u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Itopryd charakteryzuje się złożonym, podwójnym mechanizmem działania. Z jednej strony pobudza on perystaltykę przewodu pokarmowego przez selektywną blokadę obwodowych receptorów dopaminowych D₂ (dopamina zmniejsza motorykę przewodu pokarmowego głównie przez receptory D₂)^[3], a z drugiej hamuje aktywność acetylocholinesterazy – enzymu, który hydrolizuje acetylocholinę. W efekcie stymuluje uwalnianie acetylocholiny i opóźnia jej rozkład, przez co zwiększa stężenie neuroprzekaźnika w tkankach. Istotny pozostaje też fakt wyjątkowej w porównaniu z innymi prokinetykami budowy przestrzennej itoprydu. Uniemożliwia ona przechodzenie leku przez barierę krew-mózg, co zapewnia wybiórcze działanie wyłącznie na obwodowe receptory D₂ i chroni przed występowaniem działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (objawów pozapiramidowych, zespołu neuroleptycznego, hiperprolaktynemii). Ponadto w związku z brakiem powinowactwa itoprydu

do receptorów 5-HT₄ i 5-HT₃ w sercu nie wykazuje on działań niepożądanych ze strony układu krążenia, takich jak np. zaburzenia rytmu. Warty podkreślenia pozostaje fakt, że lek nie zmienia wydzielania gastryny i kwasu solnego w żołądku. Natomiast metabolizm itoprydu odbywa się przy udziale monoksygenazy flawinozależnej (FM03), a nie przez cytochrom P450, co ma znaczący wpływ na ograniczenie interakcji lekowych, jak i ze składnikami pożywienia^[4].

W ocenie manometrycznej zdrowych ochotników wykazano, że ciśnienie spoczynkowe dolnego zwieracza przełyku (LES), relaksacja wywołana połknięciem kęsa pokarmowego oraz amplituda i czas trwania skurczów perystaltycznych nie uległa zmianie pod wpływem leczenia itoprydem (50 mg lub 100mg 3×d) w porównaniu do placebo. Podanie itoprydu hamowało natomiast poposiłkowy wzrost przejściowych relaksacji LES (TLESR)^[5].

Powyżej opisane właściwości odpowiadające za wysokie bezpieczeństwo terapii stały się podstawą rekomendacji itoprydu jako jedynego leku prokinetycznego w Konsensusie Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego z 2022 r. w leczeniu chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego (pierwotne i wtórne zaburzenia motoryki przełyku, choroba refluksowa przełyku, dyspepsja czynnościowa, gastropareza).

Itopryd w leczeniu GERD

Refluks żołądkowo-przełykowy to cofanie się treści żołądkowej do przełyku z brakiem lub występowaniem zmian histologicznych. Nadmierne cofanie się treści żołądkowej do przełyku może wywoływać wiele groźnych powikłań, takich jak zapalenie przełyku, zwężenie przełyku, przełyk Barretta i nowotwór złośliwy przełyku. W patogenezie refluksu żołądkowo-przełykowego podkreśla się znaczenie działania neutralizującego śliny, dysfunkcji dolnego zwieracza przełyku, wzrost częstotliwości przemijających relaksacji LES, obecność przepukliny rozworu przełykowego, opóźnione opróżnianie żołądkowe, dysfunkcję odźwiernika, nieprawidłową oporność śluzówki przełyku na kwas żołądkowy czy najistotniejszy czynnik patogenetyczny, tj. pierwotne zaburzenia motoryki przełyku, ale także zaburzenia pasażu jelitowego^[6,7]. Leki prokinetyczne przywracają motorykę żołądka wraz ze wzrostem LES i wpływają na motorykę przełyku, co często wykorzystywane jest w terapii GERD^[8]. Ze względu na bezpośredni związek tych czynników z nieprawidłową motoryką przewodu pokarmowego często (do 40% pacjentów) spotykamy wśród chorych brak istotnych klinicznie efektów w monoterapii IPP^[9].

Ponad miliard ludzi na całym świecie ma rozpoznany GERD, a jego średnia częstość występowania wynosi 13,98%. W Polsce ponad 35% pacjentów ma objawy refluksu, a u 80% stwierdza się nawrót dolegliwości w ciągu roku po zakończeniu leczenia^[10].

Według wytycznych podstawowym postępowaniem terapeutycznym w GERD jest stosowanie przez 4–8 tygodni inhibitorów pompy protonowej hamujących sekrecję soku żołądkowego poprzez blokowanie ATP-azy wodorowo-potasowej zlokalizowanej na kanalikach wydzielniczych komórek okładzinowych żołądka. Po tym okresie należy zredukować dawkę do najniższej skutecznej^[11]. W ostatnich latach podczas nieuzasadnionej terapii inhibitorami pompy protonowej coraz częściej obserwuje się powikłania, do których zaliczyć należy zwiększenie częstości zakażeń *Clostridium difficile* z powodu dysbiozy mikrobioty jelitowej, jak również zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO) oraz zaburzenia wchłaniania i niedobory witaminy B₁₂, magnezu i żelaza^[12].

Kim i wsp. w badaniu oceniali skuteczność 150 mg lub 300 mg itoprydu podawanego w 3 dawkach podzielonych przez 30 dni w leczeniu objawów łagodnej postaci GERD (według Savary-Miller stopień I, II) potwierdzonej endoskopowo przed podaniem leku. Skuteczność terapii oceniano na podstawie 24-godzinnej pH-metrii oraz obecności objawów klinicznych. W badaniu wykazano, że podawanie obu dawek leku (150 i 300 mg/d) przez 4 tygodnie łagodziło objawy GERD. Ponadto w badaniu obserwowano, że itopryd w dawce 300 mg był istotnie skuteczniejszy niż 150 mg w redukcji czasu ekspozycji przy PH <4, całkowitego czasu po ekspozycji przy pH <4 i wyniku De Meestera. W podgrupie chorych leczonych dawką 150 mg/d itopryd znacznie skracał czas trwania najdłuższego epizodu przy pH <4. W związku z redukcją objawów GERD oraz czasu występowania refluksu, a także braku istotnych działań niepożądanych terapii w obu grupach badanych, wysunięto wnioski, że itopryd może korzystnie modyfikować dysfunkcję motoryczną przełyku^[13]. W innym badaniu oceniano skuteczność terapii łączonej pantoprazolu z itoprydem vs monoterapii pantoprazolem w grupie 100 pacjentów z GERD. Chorzy zostali przydzieleni losowo do 2 grup: A – otrzymującej 40 mg pantoprazolu 2×/dobę i B – leczonych pantoprazolem 40 mg 1×/dobę i 50 mg itoprydu 3 razy dziennie. Wszyscy uczestnicy badania byli oceniani pod koniec czwartego tygodnia badania w oparciu o wyniki z kwestionariusza dotyczącego objawów GERD oraz endoskopii. W badaniu wykazano podobne endoskopowe dowody gojenia zapalenia przełyku w obu grupach (72% vs 74%), natomiast znacznie większą

redukcję objawów GERD (74,5 vs 62,5%) i działań niepożądanych (22% vs 30%) w grupie leczonych pantoprazolem z itoprydem^[14]. W innym badaniu z 2013 r. na grupie 64 pacjentów z objawami gardłowo-krtaniowymi GERD (LPR – laryngopharyngeal reflux disease) oceniano skuteczność terapii skojarzonej IPP z itoprydem. Połowa chorych otrzymywała lanzoprazol 30 mg i itopryd 50 mg 3×/dobę, a połowa lanzoprazol 30 mg w monoterapii. Pacjenci byli oceniani w 6 i 12 tygodniu terapii. Według badaczy skojarzenie lanzoprazolu z itoprydem okazało się skuteczniejsze w łagodzeniu objawów GERD niż monoterapia z lanzoprazolem^[15]. W opublikowanej w 2021 r. metaanalizie obejmującej 14 badań i 1437 chorych wykazano, że połączenie prokinetyku z IPP w porównaniu z zastosowaniem IPP w monoterapii prowadziło do istotnej redukcji objawów i poprawy jakości życia, natomiast nie miało wpływu na gojenie błony śluzowej przełyku^[16]. Inoue i wsp.^[17], stosując itopryd w dawce 3 × 50 mg u 30 pacjentów z GERD (stopień A–C/LA), już po 2 tygodniach uzyskali ustąpienie uporczywej zgagi i bólów za mostkiem u 44,8% pacjentów, a po 6 tygodniach odsetek ten wzrósł do 66,7%. Co istotne, w tym samym czasie zmiany zapalne przełyku wygoiły się u 34,6% pacjentów.

W badaniach wielośrodkowych IV fazy przeprowadzanych w populacji hinduskiej itopryd w dawce 3 × 50 mg podawano przez 2 tygodnie u 1060 osób z GERD^[18], uzyskując wyniki bardzo dobre u 55,4%, dobre u 36,7%, średnie u 7,5%, a słabe tylko u 3,2% pacjentów. Tolerancję leku określono jako bardzo dobrą u 714 osób (67,8%), a u 336 (31,7%) jako dobrą. W trakcie leczenia, a także po jego zakończeniu, nie stwierdzono zmian w EKG.

Itopryd w terapii dyspepsji czynnościowej

Dyspepsja czynnościowa należy do najczęstszych chorób układu pokarmowego. Według opracowań epidemiologicznych występuje z częstością ok. 10–30% osób na całym świecie^[19]. Patogeneza dyspepsji czynnościowej jest nie w pełni poznana, wydaje się jednak, że ma charakter wieloczynnikowy. W patogenezie podnosi się spowolnione lub przyspieszone opróżnianie żołądka, zaburzenie akomodacji żołądka, nadwrażliwość żołądka i dwunastnicy na rozciąganie, zapalenie żołądka, ostre infekcje, czynniki psychospołeczne, takie jak depresja i zaburzenia lękowe^[20,21].

Wyniki metaanalizy 9 randomizowanych badań klinicznych wśród 2620 chorych z FD pokazały, że itopryd charakteryzuje się bardzo dobrą skutecznością w zakresie redukcji uczucia pełności poposiłkowej i wczesnej sytości, nie wykazując przy tym istotnie częstszych powikłań tera-

pii^[22]. W badaniu randomizowanym z podwójnie ślepą próbą na grupie 100 chorych i oceniającym działanie itoprydu w dawce 100 mg 3×/dobę u 100 pacjentów z nakładającym się FD i PDS zauważono, że itopryd statystycznie częściej łagodził objawy choroby w porównaniu z grupą chorych przyjmujących placebo^[23].

Itopryd w IBS i zespołach nakładania

Zaburzenia interakcji osi jelito-mózg (DGBI – disorders of gut-brain interaction), w przeszłości zwane zaburzeniami czynnościowymi, należą do najczęściej występujących chorób przewodu pokarmowego. Na Kongresie Digestive Disease Week w maju 2016 r. w San Diego przedstawiono Kryteria Rzymskie IV, według których zmodyfikowano dotychczasową terminologię, przedstawiono nowe rozpoznania, zmieniono próg częstości występowania objawów i kryteria rozpoznania IBS. Co istotne, podzielono IBS na podtypy: z dominującą biegunką (IBS-D), z dominującym zaparciem (IBS-C), mieszany (IBS-M) i niesklasyfikowany (IBS-N). Ze względu na uznaną przez ekspertów nazwę „czynnościowe” za stygmatyzującą, usunięto ją z nazw głównych kategorii zaburzeń u dorosłych (np. zamiast „zaburzenia czynnościowe przełyku” obecnie jest „zaburzenia przełyku”) i dodano do niej w Kryteriach Rzymskich IV podtytuł „Zaburzenia interakcji jelitowo-mózgowych”, co wskazuje na kluczowe znaczenie osi mózgowo-jelitowej w ich patogenezie. Istotne pozostają też takie czynniki jak mechanizmy endokrynne, zaburzenia motoryki, nadwrażliwość trzewna, zaburzenia na poziomie ośrodkowego układu nerwowego i funkcji immunologicznych, a także zaburzenia mikrobioty jelitowej^[24–26]. Nadwrażliwość trzewna może być wywołana przez zaburzone powstawanie, przekazywanie i analizę bodźców czuciowych, bywa jednak także rezultatem mylnej odpowiedzi na te bodźce w połączeniu z nieprawidłowym hamowaniem bólu^[27]. Istotny pozostaje związek nadwrażliwości zakończeń czuciowych w jelicie ze wzmożoną produkcją niektórych neurotransmiterów, na przykład serotoniny i substancji P^[28]. Serotonina (5-hydroksytryptamina) jest ważniejszym neurotransmiterem, gdyż prawie 95% z jej całkowitej puli znajduje się właśnie w przewodzie pokarmowym. Istotnym czynnikiem endogennym, który wpływa na funkcje sensoryczne, motoryczne i sekrecyjne jelita, są kwasy żółciowe, a zaburzenie ich wchłaniania może sprzyjać rozwojowi IBS (postać biegunkowa)^[29].

Choroba ta występuje na całym świecie, chociaż częściej w krajach wysokorozwiniętych, u około 1–20% populacji, w Ameryce Północnej IBS rozpoznawany jest

u 5–10% osób, w tym 3–4 razy częściej u kobiet. Obecnie w Polsce według Kryteriów Rzymskich IV IBS ma 4,4% populacji, a nie 25%, jak przy diagnozowaniu według Kryteriów Rzymskich III^[30].

Według prof. Grażyny Rydzewskiej wśród osób spełniających kryteria GERD, FD i IBS 69,3% pacjentów spełnia kryteria tylko jednego rozpoznania, 22,9% dwóch, a 7,7% wszystkich trzech jednostek chorobowych. Zauważono znacząco wyższe występowanie objawów z górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z IBS (w 75%), zwłaszcza w postaci zaparciowej. Kolejne duże badanie wykazało istotną zbieżność GERD i IBS z wysoką częstością występowania FD (23%)^[31].

Badania wykazały, że itopryd jest skuteczny w leczeniu pacjentów z zespołem nakładania dyspepsji czynnościowej z postacią zaparciową IBS (C-IBS). W badaniu Chena i wsp. pacjentów przydzielono do 4 grup. Osoby spełniające kryteria FD i zespołu nakładania FD i C-IBS zakwalifikowano do grupy A, grupa B stanowiła kontrolę dla grupy A, grupę C utworzono dla osób leczonych z powodu zespołu nakładania FD i C-IBS, a grupę D jako kontrolę dla grupy C. Pacjenci z grup A i C otrzymywali przez 8 tygodni itopryd w dawce 100 mg 3×/dobę. W badaniu oceniano objawy dyspeptyczne, takie jak ból brzucha, wzdęcie; wczesne uczucie sytości czy zaparcie występowały zarówno przed, jak i po leczeniu. Podobnie wyglądało ultrasonograficzne monitorowanie opróżniania żołądka – oceny dokonywano przed i 2 tygodnie po zakończeniu terapii. Wyniki badania pokazały, że zmniejszenie dolegliwości związanych z dyspepsją czynnościową były obserwowane w grupach A i C (z przewagą w grupie C). Podobnie w grupach A i C obserwowano znaczącą redukcję zaparć, a także szybsze opróżnianie żołądka po zakończeniu terapii w porównaniu do grupy B i D^[32]. W badaniu Zhanga i wsp. obserwowano skuteczność leczenia itoprydem u chorych z IBS-D związanych z wzdęciem brzucha. W badaniu wzięło udział 80 osób: 40 z rozpoznaniem IBS-D i 40 osób jako grupa kontrolna. Po 6 tygodniach leczenia u osób z IBS-D vs grupa kontrolna zaobserwowano redukcję dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, poprawę jakości życia, poprawę w zakresie zdrowia fizycznego (ból brzucha, biegunka, wzdęcie brzucha) i psychicznego (lęk, depresja), a także kontaktów społecznych^[33]. W postaci zaparciowej zespołu jelita drażliwego występującej jako zespół nakładania z GERD itopryd prawdopodobnie ma zastosowanie poprzez swoisty mechanizm działania na perystaltykę przewodu pokarmowego. W badaniach doświadczalnych udokumentowano, że itopryd wykazuje aktywność prokinetyczną

na całej długości przewodu pokarmowego, również w jelicie grubym. Lek ten poprawia aktywność skurczową, lecz także działa propulsywnie^[34].

Wnioski

Poprawę jakości życia i zmniejszenie nawrotowości oraz częstości występowania choroby refluksowej przełyku możemy osiągnąć poprzez dołączenie do podstawowego leczenia przeciwwydzielniczego tzw. terapii dodanej. Należą do niej m.in. leki prokinetyczne. Istotny pozostaje też fakt wyjątkowej w porównaniu z innymi prokinetykami budowy przestrzennej itoprydu. Uniemożliwia ona przechodzenie leku przez barierę krew-mózg, co zapewnia wybiórcze działanie wyłącznie na obwodowe receptory D₂ i chroni przed występowaniem działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego (objawów pozapiramidowych, zespołu neuroleptycznego, hiperprolaktynemii). Itopryd jest przydatny w leczeniu różnorodnych stanów hipokinezy przewodu pokarmowego. Wydaje się bardzo dobrą opcją terapeutyczną dla pacjentów leczonych z powodu zespołów nakładania, m.in. FD i C-IBS.

Piśmiennictwo:

1. Charakterystyka produktu leczniczego: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/44858/characteristic>.
2. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=21409>.
3. Hartman DS i Civelli O: „Dopamine receptor diversity: Molecular and pharmacological perspectives”, w Progress in Drug Research/Fortschritte der Arzneimittel-forschung/Progres des recherches pharmaceutiques, Basel: Birkhäuser Basel, 1997, s. 173–194. doi: 10.1007/978-3-0348-8861-5_7.
4. J. Chojnacki, „Itopride in the treatment of kinetic disorders of gastrointestinal tract”, Gastroenterol. Rev., t. 3, s. 139–145, 2011, doi: 10.5114/pg.2011.23139.
5. Scarpellini E. i in.: „The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man”, Aliment. Pharmacol. Ther., t. 33, nr 1, s. 99–105, sty. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04487.x.
6. Lundell L, Myers JC, Jamieson GG. Is motility impaired in the entire upper gastrointestinal tract in patients with gastroesophageal reflux disease? Scand J Gastroenterol. 1996; 31:131–135.
7. Rydberg L, Ruth M, Lundell L. Does oesophageal motor function improve with time after successful antireflux surgery? Results of a prospective, randomised clinical study. Gut. 1997; 41:82–86.

8. Achem SR, Robinson M. A prokinetic approach to treatment of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis.* 1998; 16:38–46.
9. Talley NJ i Zandlani M.: Optimal management of severe symptomatic gastroesophageal reflux disease, *J. Intern. Med.*, t. 289, nr 2, s. 162–178, luty 2021.
10. Nirwan JS i wsp.: Global Prevalence and Risk Factors of Gastroesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis, *Sci. Rep.*, t. 10, nr 1, s. 5814, kwi. 2020.
11. Yadlapati R., Gyawali CP, Pandolfino, i CGI T GERD Consensus Conference Participants: AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review", *Clin. Gastroenterol. He patol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.*, t. 20, nr 5, s. 984–994.e1, maj 2022.
12. Trifan A i wsp.: Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and metaanalysis; *World J. Gastroenterol.*, t. 23, nr 35, s. 6500–6515, wrz. 2017.
13. Kim YS i wsp.: Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study, *World J Gastroenterol.*, t. 11, nr 27, s. 4210–4214, lip. 2005.
14. Bt P i wsp.: A comparative prospective study to assess the clinical efficacy and safety of pantoprazole monotherapy versus pantoprazole and itopride dual therapy in patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary care hospital, *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.*, s. 1953–1957, 2016.
15. Chun BJ, Lee DS.: The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease, *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EU FOS Af fil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. – Head Neck Surg.*, t. 270, nr 4, s. 1385–1390, mar. 2013.
16. Xi L i wsp.: The treatment efficacy of adding prokinetics to PPIs for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Esophagus Off. J. Jpn. Esophageal Soc.*, t. 18, nr 1, s. 144–151, sty. 2021.
17. Inoue K, Sanada Y, Fijimura J, Mihara O. Clinical effect of itopride hydrochloride on the digestive symptoms of chronic gastritis with reflux esophagitis. *Clin Med* 1999; 15:1803–8.
18. Gonaton Groups Study. The efficacy and safety of gonaton (Itopride hydro-chloride) in the management of gastroesophageal reflux disease. *IJCP* 2004; 11: 1–11.
19. Black CJ i wsp.: Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management", *Lancet Lond. Engl.*, t. 396, nr 10263, s. 1664–1674, lis. 2020.
20. L. Wauters L. i wsp.: „Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia", *Gut*, t. 69, nr 3, s. 591–600, mar. 2020.
21. Vanuytsel T, Bercik P, Boeckstaens G: Understanding neuroimmune interactions in disorders of gut-brain interaction: from functional to immune mediated disorders, *Gut*, t. 72, nr 4, s. 787–798, kwi. 2023.
22. Huang X. i wsp. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis, *World J. Gastroenterol.*, t. 18, nr 48, s. 7371–7377, grudzień 2012.
23. Carbone F i wsp.: A double-blind randomized, multi center, placebo-controlled study of itopride in functional dyspepsia post prandial distress syndrome", *Neurogastroenterol. Motil.*, t. 34, nr 8, s. e14337, sie. 2022.
24. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* 2016; 150: 1257–1261.
25. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150: 1262–1279.
26. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014; 146(6): 1500–1512.
27. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC, et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1305–1318.
28. Boeckstaens G, Camilleri M, Sifrim D, et al. Fundamentals of neurogastroenterology: physiology/motility – sensation. *Gastroenterology*. 2016 150(6): 1292–1304.
29. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42(1): 3–11.
30. Lacy B.E., Mearin F., Chang L. i wsp. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393–1407.
31. Rydzewska G. Zespoły nakładania – wyzwania w gabinecie lekarza POZ. *Kurier Medyczny menedżera zdrowia* 2023; 2/2023: 24–26 [www.Kuriermedyczny.com].
32. Chen H i wsp. Efficacy of itopride in functional dyspepsia patients overlapping constipation-predominant irritable bowel syndrome; *Chinese J Dig*; (12): 102–105, 2010.
33. Zhang X. i wsp. A randomized controlled trial on itopride in the treatment of patients with irritable bowel syndrome with diarrhea accompanied by abdominal distension. *Int J Clin Exp Med* 2019; 12(9): 11618–11624.
34. Tsubouchi T i wsp. Stimulatory action of itopride hydrochloride on colonic motor activity in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306:787–93.