

616.33

289

Vlada-Tatiana Dumbrava

Ina Romanciuc

Angela Peltec

DISPEPSIA
FUNCTIONAL
FUNCTIONALA



Chişinău, 2005

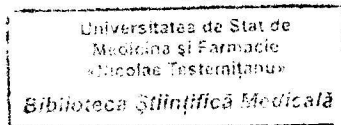
Îndrumar didactic pentru studenți și rezidenți

DISPEPSIA FUNCȚIONALĂ

Autori: Vlada-Tatiana Dumbrava
Ina Romanciuc
Angela Peltec

Redactor: Dina Ciobanu

694146



38

Chișinău - 2005

CUPRINS:

PREFAȚĂ.....	4
LISTA ABREVIERILOR.....	5
SINDROAMELE DISPEPTICE – GENERALITĂȚI.....	6
ISTORIC.....	7
EPIDEMIOLOGIE.....	14
ETIOLOGIE.....	15
ANATOMIA STOMACULUI.....	15
MOTILITATEA GASTRICĂ NORMALĂ.....	24
PATOGENIE.....	29
FACTORII DE RISC.....	47
CLINICA.....	49
DIAGNOSTICUL TULBURĂRILOR DISPEPTICE.....	54
DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL.....	68
TRATAMENTUL.....	78
ALGORITMUL DE TRATAMENT AL BOLNAVIILOR CU DISPEPSIE FUNCȚIONALĂ.....	94
STUDIUL PROPRIU ASUPRA SEMNIFICAȚIEI CLINICE A INFECȚIEI HELICOBACTER PYLORI ÎN DISPEPSIA FUNCȚIONALĂ.....	95
PROGNOSTICUL.....	113
CALITATEA VIEȚII.....	114
RECUPERAREA.....	116
BIBLIOGRAFIE.....	117

PREFAȚĂ

Problema dispepsiei funcționale a fost abordată pentru prima dată în Republica Moldova în acest ghid de practică medicală. Este consacrat aspectelor teoretice și practice ale dispepsiei funcționale, care reprezintă o problemă actuală în practica medicală cotidiană, de rând cu alte tulburări gastrointestinale funcționale. Ghidul practic conține informații referitor la anatomia și fiziologia stomacului, sunt detaliat dezvăluite mecanismele motilității gastrice normale și patofiziologia tulburărilor de motilitate în dispepsia funcțională cu descrierea factorilor implicați în producerea tulburărilor de motilitate gastrică și a sensibilității viscerale. Au fost expuse viziunile moderne despre factorii ce influențează apariția și exacerbarea simptomelor dispeptice. Acest ghid practic conține informații detaliate despre simptomatologia clinică a tipurilor de dispepsie funcțională, despre metodele de diagnostic utilizate, precum și elucidarea amplă a diagnosticului diferențiat cu alte patologii gastrointestinale și extradigestive. Au fost detaliat dezvăluite metodele de diagnostic și principiile de diagnostic diferențiat. Tratamentul dispepsiei funcționale a fost expus de pe pozițiile moderne, în corespundere cu formele clinice ale dispepsiei funcționale. Este prezentată descrierea grupelor medicamentoase și a preparatelor utilizate în tratamentul acestei patologii.

Această lucrare cuprinde și rezultate proprii asupra pacienților cu dispepsie funcțională sub aspectul depistării *Helicobacter Pylori* în mucoasa gastrică.

Este recomandat studenților, rezidenților interniști și medici de familie și tuturor medicilor interesați în problema prezentată.

LISTA ABREVIERILOR:

- ALT – alaninaminotransferaza
- AST – aspartataminotransferaza
- BRGE – boala de reflux gastroesofagian
- CCK – colecistokinina
- CMM – complexul motor migrator
- DF – dispepsia funcțională
- ECG – electrocardiografie
- FEGDS - fibroesofagogastroduodenoscopia
- GGTP – gamaglutamiltranspeptidaza
- HP – Helicobacter pylori
- IL – interleukine
- IPP – inhibitorii pompei protonice
- NANC – nonadrenergic-noncolinergic
- PGE – prostaglandina E
- SII – sindromul intestinului iritabil
- SNC – sistemul nervos central
- TGI – tractul gastrointestinal
- TNF – tumor necrosis factor
- USG – ultrasonografie
- VIP – peptidul vasoactiv intestinal

SINDROAMELE DISPEPTICE - GENERALITĂȚI

Cuvântul „*dyspepsia*” în traducerea înseamnă *dereglare a digestiei*. Însă, trebuie să notăm că simptomele digestiei insuficiente sunt destul de imprecise și de nespecifice și pot însoți un șir de patologii și de stări patofiziologice. În țara noastră majoritatea medicilor nu definesc pe deplin sindromul dispepsiei, confundându-l deseori cu procesele de fermentație, de putrefacție, precum și cu alte tipuri de dispepsie intestinală. Peste hotare acest termen este frecvent folosit în practica medicilor terapeuți și gastroenterologi și are o definiție concretă și exactă.

În Dicționarul Explicativ al Limbii Române, Ed. Univers Enciclopedic, București 1996, dispepsia este definită astfel: „tulburare a procesului de digestie (manifestată prin dureri, balonări, etc.)”, confirmându-se etimologia francezescului *dyspepsie* și a latinescului *dyspepsia*. Explicația poate fi posibilă pentru publicul larg, dar este în mare parte, eronată sub aspect științific și complet greșită sub aspect etimologic.

Cuvântul „dispepsie” provine din cuvintele grecești *dys* (rău, alterat) și *peptein* (a coace, a digera). Deși este echivalentul semantic al termenului „indigestie”, sub aspect medical sensul lui inițial a suportat modificări.

Actualmente „dispepsie” înseamnă un sindrom cuprinzând simptome digestive localizate în etajul abdominal superior.

Dispepsia se manifestă prin simptome grupate în sindroame. Sindroamele dispeptice *pot fi organice și funcționale*.

Sindroamele dispeptice organice au o etiologie, care poate fi atribuită unor boli organice: ulcer gastric și duodenal, cancer gastric, boala Crohn, boli hepatice, pancreatice, parazitoze etc.

Putem considera și gastrita drept o cauză de dispepsie „funcțională”? Bineînțeles, gastrita acută este de multe ori o cauză organică a simptomelor dispeptice. Doar gastrita și duodenita erozivă, care fac parte din spectrul de boli peptice, sunt acceptate ca element etiologic pentru dispepsia organică. În rest vorbim de dispepsia funcțională.

Un alt grup de cauze este reprezentat de bolile de sistem, neuromusculare, metabolice, endocrine, infecțioase, etc., care au consecințe asupra segmentului superior al tubului digestiv.

Astfel de cauze sunt:

- excitația sistemului nervos simpatic prin neuropatie vegetativă (toxică, diabetică, ereditară etc.);
- dereglarea unor secreții endocrine ce pot influența funcția tubului digestiv (hiper- sau hipotireoidismul, disfuncția hormonilor sexuali feminini etc.);
- afectarea fibrelor musculare netede din peretele tubului digestiv (colagenoze, miopatii) ș.a.

Aceste dereglări sunt însoțite de simptome dispeptice. Sunt ele organice? Conform concepției despre patologia organică (expusă mai sus) – nu. Sunt ele funcționale? Într-o viziune din anii precedenți, sindroamele dispeptice funcționale erau considerate complexe de simptome dispeptice provocate de tulburări de motilitate. Așadar, simptomele secundare alterării funcției structurilor neuromusculare și a factorilor reglatori ai acestora se încadrau în domeniul dispepsiei funcționale. În prezent și tulburările de motilitate de cauză nu se înscriu în sfera dispepsiei funcționale, chiar dacă n-a fost stabilită o cauză propriu-zis organică.

Potrivit concepției actuale, **sindroamele dispeptice funcționale sunt acele sindroame dispeptice la care nu se evidențiază cauze organice sau biochimice prin examinare clinică, endoscopie și prin explorări de laborator.**

Se exclud, prin această definiție, tulburările funcționale esofagiene (achalazia, spasmul esofagian difuz), diskineziile biliare, tulburările funcționale intestinale (intestinul iritabil), menținându-se doar tulburări atribuite segmentului gastroduodenal al aparatului digestiv.

ISTORIC

Încă din antichitate a fost stabilită legătura dintre durerile epigastrice și organele abdominale. Termenul de dispepsie a fost utilizat prima dată de Jean de Gorris, în 1564. Bazele cunoașterii naturii dispepsiei au fost puse prin autoexperimente de către

abatele Spallanzani, care a descris efectele sucului gastric asupra digestiei. În secolul XIX, William Beaumont a cercetat fiziologia gastrică având ocazia de a-l investiga pe Alexis St Martin, un militar francez cu fistulă gastrică externă, consecința unui accident. Tot în secolul XIX apare și controversa despre etiologia dispepsiilor. Conform unor opinii, dispepsia este datorată gastritei (Broussais), conform altora, dispepsia este o nevralgie a stomacului, iar gastrita – doar o modificare postmortem a mucoasei gastrice (Barras).

Chomel în 1857 descria dispepsia ca pe o entitate distinctă, cu diverse aspecte: gastralgie, bulimie, dispepsie acidă și alcalină, flatulență, dispepsie lichidiană (stenoză pilorică).

Rolul stresului în producerea dispepsiei era cunoscut empiric de multă vreme, dar a fost documentat de Cannon, experimental, la începutul secolului XX și confirmat apoi prin lucrările clasice ale lui Almy. Factorul psihic a fost abordat de multă vreme, Lassegue făcând deosebirea între caracteristicile psihologice ale pacienților care se plâng de dispepsie și alții, care nu percep simptomele digestive și deci nu sunt bolnavi.

Școala germană distingea înainte de primul război mondial neuroza gastrică motorie, neuroza gastrică sensorială și neuroza gastrică secretorie, ceea ce relevă o foarte bună intuiție a mecanismelor patogenetice, care abia în prezent sunt în curs de aprofundare (Mering, 1907).

În anii -20 ai secolului XX, Strumpell vorbea despre dispepsia nervoasă (neurastenia gastrică sau dispeptică). Tulburările motorii ale stomacului cuprindeau, în viziunea aceluiași clinician, modificări de mărime și de poziție ale stomacului.

Ramond menționa în 1941 pe lângă cauzele multiple de dispepsie (ulcer și cancer în primul rând, dar și varietăți de gastrite) și tulburările motorii, apelând la o terminologie astăzi de mult depășită: atonie gastrică, hipertonie, spasm, hiperkinezie. „Aceste tulburări de evacuare cuprind numeroase elemente verificate și importante, esențiale înțelegerii dispepsiei, dar și elemente nesigure și revizuibile”. Nici azi nu s-ar putea vorbi altfel despre tulburările motorii gastrice.

Dezvoltarea mijloacelor de explorare a determinat mai întâi clasificarea în dispepsii Rx pozitive (organice) și Rx negative (fără leziuni organice, conform posibilităților clasice de explorare). Ulterior dispepsiile funcționale au fost etichetate ca **dispepsii endoscopic-negative**, în lipsa unor modificări macroscopice la gastroscopie.

O concepție holistică, negeneralizată, clasifică dispepsia în cinci entități: dispepsie idiopatică, gastropatie/duodenopatie congestivă, gastrită/duodenită, ulcer peptic, cancer gastric (DeLuca Jr. 1996). Același autor a propus pentru dispepsie și eponimul: „sindromul lui Spyro”.

În același timp s-a propus diferențierea dispepsiei ulceroase de cea neulceroasă (non-ulcer dyspepsia, NUD), cu care s-a operat încă în acest deceniu. Aceasta a condus la abandonarea termenului de dispepsie neulceroasă.

Mai multe grupuri de lucru s-au constituit în ultimii 10 ani pentru a elabora atitudini de consens referitor la dispepsie în general și la dispepsia funcțională în particular (Malfertheimer 1998). În viziunea grupului de lucru, condus de Colin-Jones (1988), dispepsia este definită astfel: durere abdominală superioară sau durere retrosternală, disconfort, pirozis, greață, vomă, sau alte simptome care pot fi legate de porțiunea proximală a tubului digestiv.

În urma activității grupului de lucru inițiat de profesorul Aldo Torsoli cu prilejul Congresului Internațional de Gastroenterologie de la Roma, 1988, (care s-a prelungit pe o durată de 6 ani), s-au stabilit „**criteriile de diagnostic de la Roma**” și „**clasificarea de la Roma**” a dispepsiilor funcționale și a celorlalte tulburări funcționale digestive.

Inițial (1991), sindromul dispepsiei gastrice funcționale era definit ca fiind un complex de simptome cu dereglări care se repetă periodic, cu durată de peste 3 luni, care include: **dureri** sau senzație de **disconfort epigastral** cu sau fără legătură cu actul de alimentație, **saturație precoce** cu senzația de **plenitudine în epigastru** postalimentar, balonarea abdomenului, greață, vome, eructații, pirozis, intoleranța alimentelor grase. Aceste semne apar în lipsa patologiei organice sau de sistem.

Ultimii ani viziunile asupra dispepsiei au fost revizuite, astfel din acel complex de simptome excluzându-se pirozitul. Și durerile localizate sub rebordul costal drept sau stâng, de asemenea, nu au atribuție la sindromul dispepsiei gastrice funcționale, având altă proveniență. Actual, conform recomandărilor grupului de lucru internațional de perfecționare a criteriilor diagnostice a maladiilor funcționale a TGI (**criteriile de la Roma II, 1999**), **sindromul dispepsiei** este definit ca:

- **senzația de durere** sau **disconfort** (greutate, senzație de plenitudine, saturație precoce), localizate în *epigastru* (regiunea subxifoidiană) mai aproape de *linia mediană* – care sunt prezente **mai mult de 12 săptămâni pe parcursul ultimelor 12 luni**.

Este important ca tabloul clinic să fie lipsit de semnele de colon iritabil, așa ca dispariția durerilor după actul de defecație și modificarea frecvenței și consistenței scaunului. Din clinica dispepsiilor funcționale au fost excluse și semnele bolii de reflux gastroesofagian.

Același grup de lucru a definit fiecare simptom din cadrul sindromului de dispepsie (tabelul 1).

Tabelul. 1

Simptomele din cadrul sindromului de dispepsie

Simptome	Definiție
Dureri, localizate în epigastru (subxifoidian) pe linia mediană	Durerile se percep subiectiv ca senzații neplăcute: unii pacienți pot simți un fel de „lezare a țesuturilor”. Bolnavii pot avea alte semne, dar care sunt percepute ca dureri. În timpul interogării trebuie făcută distincția dintre dureri și senzația de disconfort.
Disconfort în regiunea epigastrică pe linia mediană	Senzație neplăcută, necaracterizată de pacient ca durere. După o detalizare poate include semnele de mai jos.
Saturație precoce	Senzația că stomacul se umple chiar de la începutul mâncării, indiferent de volumul de alimente ingerate. În rezultat, pacientul se limitează în hrană.
Senzație de plenitudine în epigastru	Senzația de stagnare a alimentelor în stomac; poate fi sau nu legată de actul de alimentație.
Balonări în epigastru	Senzație de distensie în epigastru; trebuie diferențiată de balonarea evidentă.
Greață	Senzația de greață și de o eventuală vomă.

Clasificarea dispepsiilor conform Clasificării Internaționale a Bolilor revizia 10 (CIB-10)

În această clasificare dispepsia este inclusă în compartimentul **K-30. Dispepsie. Tulburare a digestiei.**

În calitate de sinonime ale termenului „dispepsia funcțională” în literatură sunt utilizate noțiunile ca „dispepsie esențială”, „dispepsie idiopatică” și, mai frecvent, „dispepsie non-ulceroasă”. În Republica Moldova, ca și în alte țări, dispepsia funcțională în majoritatea cazurilor se asociază cu gastrita și gastroduodenita. Deseori medicii noștri stabilesc diagnosticul de gastrită/duodenită numai pe baza semnelor expuse mai sus. Însă, a fost demonstrat, că modificările mucoasei gastrice la pacienții cu gastrită, care prezintă semne dispeptice sunt similare cu cele din cadrul gastritelor asimptomatice. Practic este imposibil a separa semnele dispeptice patognomonice, condiționate de modificările mucoasei gastrice. În plus, frecvența gastritelor cronice în populație (80%) depășește mult frecvența tulburărilor dispeptice, deci majoritatea bolnavilor cu gastrită cronică sunt aparent sănătoși (subiectiv). Deoarece diagnosticul de gastrită cronică prevede necesitatea confirmării morfologice și este lipsit de o simptomatologie clinică net conturată, medicul practic stabilește diagnosticul de „dispepsie funcțională” după excluderea cauzelor organice ale dispepsiei, suspectând în aceste cazuri tulburarea funcției motorii gastrice sau prezența hipersecreției la acest grup de pacienți.

Medicii din țara noastră, de obicei, interpretează manifestările dispeptice ca semne clinice caracteristice gastritelor cronice, dar **„prin numeroase studii a fost demonstrată lipsa legăturii între modificările mucoasei stomacului din cadrul gastritei și prezența la pacient a manifestărilor dispeptice”** (A.Șeptulin, 2000).

O parte dintre savanții gastroenterologi recomandă utilizarea termenului de „dispepsie funcțională” și conceperea lui ca în Occident. În acest caz, diagnosticul cel mai frecvent stabilit la noi de „gastrită cronică” va ceda locul „dispepsiei funcționale”. Această situație, prezentă în țările occidentale, satisface pe deplin sistemul de Ocrotire a Sănătății din statele respective.

E.I.Tkacenco (1999) menționează că „dispepsia funcțională” este o „*nozologie de compromis*” specifică. Utilizarea acestui termen este firească pentru sistemul practicii medicale din majoritatea țărilor dezvoltate. În aceste țări pacientul primar se adresează la medicul de familie, dar medicul de familie nu efectuează FGDS și este nevoit să ceară consultația medicului gastroenterolog, însă frecvența mare în populație a tulburărilor dispeptice face dificilă această consultație pentru toți pacienții.

Este bine cunoscut faptul că în Europa de Vest și în SUA morbiditatea prin cancer gastric este joasă. În aceste țări fibrogastroduodenoscopia (FEGDS) se efectuează numai pacienților cu manifestări dispeptice care depășesc vârsta de 40-45 ani și/sau prezintă „semne alarmante”, deoarece persoanele, care nu fac parte din această categorie, au un risc minimal de cancer gastric. Tratamentul bolnavilor cu tulburări dispeptice (în lipsa ulcerului gastric, duodenal) la care printr-o anumită metodă a fost depistat *H.pylori*, va fi similar cu tratamentul gastritelor bacteriene, fiind administrat „orb”, fără o FGDS prealabilă. În țările cu frecvența joasă a cancerului gastric s-a implementat cu succes un astfel de algoritm al tratamentului pacienților dispeptici, deoarece el a permis evitarea manoperelor costisitoare nemotivate (FGDS etc), iar conform calculelor specialiștilor din SUA s-a obținut o economie de 456 \$ SUA pentru fiecare pacient. În țările cu nivel înalt al cancerului gastric în populație (Japonia) medicii nu pot ignora gastrita cronică (chiar și la persoane tinere), din care considerente ei diferențiază „dispepsia funcțională cu gastrită cronică” de „dispepsia funcțională fără gastrită cronică”. O astfel de atitudine ar fi binevenită și pentru regiunea noastră, deoarece frecvența cancerului gastric în țara noastră este în creștere permanentă.

Este cunoscut faptul că jumătate dintre bolnavii cu gastrită cronică rămân asimptomatici. Și invers, este posibilă situația când la pacienții cu semne dispeptice (mai frecvent la tineri) mucoasa gastrică rămâne intactă. Se consideră că circa 1/3 dintre recruți suferă de dispepsie funcțională, dar nu de gastrită.

Reieșind din concepția unanim acceptată precum că diagnosticul de „dispepsie funcțională” exclude prezența patologieilor organice (ulcer gastric, cancer gastric,

patologiei intestinale, biliare, hepatice, etc) - gastrita, fiind o patologie cu modificări morfologice ale mucoasei gastrice, nu poate fi separată de semnele dispeptice care o însoțesc. Deci, în viziune strict științifică, dispepsia nu poate exista ca patologie funcțională de sinestătătoare.

- **Gastrita cronică se poate asocia cu manifestările dispeptice sau poate avea o evoluție asimptomatică.**
- **Dispepsia funcțională poate fi asociată cu gastrita, gastroduodenita cronică sau poate fi lipsită de modificări inflamatorii, structurale ale mucoasei gastrice.**

Bolnavii de gastrită cronică sunt de două ori mai numeroși decât persoanele ce prezintă manifestări dispeptice. De obicei, diagnosticul de gastrită cronică se stabilește de medici pe baza clinicii și a rezultatelor examenului endoscopic (FGDS). Însă, la etapa actuală, pentru a stabili diagnosticul de „gastrită cronică” este obligatoriu examenul morfologic al câtorva gastrobiopate.

Dificultatea problemei „dispepsiilor funcționale” în țara noastră mai este condiționată și de alți factori. Reieșind din concepțiile școlii morfopatologice moderne din Rusia, nu există modificări „primar funcționale”, toate având un substrat structural (organic). În dispepsia funcțională modificările gastrice sunt foarte fine (caracteristicile morfometrice și histochimice), iar aprecierea lor este dificilă în condițiile medicinei practice.

Un aspect important al problemei „dispepsia funcțională – gastrita cronică” este orientarea expertizei vitalității muncii spre „gastrita cronică”. Deci diagnosticul de „gastrită cronică” rămâne să prevaleze în gastroenterologie.

Putem conchide, că *„dispepsia funcțională” este o patologie funcțională gastrică, care se manifestă clinic prin semne dispeptice, dar este lipsită de modificări structurale ale mucoasei gastrice (ulcere, erozii, tumori, etc.) și de semne de inflamație, precum și de alte patologii ale aparatului digestiv.* Sinonimele „dispepsiei funcționale” sunt: diskinezia gastrică, neuroza gastrică, sindromul pseudo-ulceros, tulburarea funcției gastrice, sindromul epigastric funcțional, dispepsia non-ulceroasă.

EPIDEMIOLOGIE

Este foarte greu de apreciat răspândirea dispepsiei funcționale în populație. De obicei, pacienții nu prezintă acuze legate de dispepsie ca atare. Numai o interogare minuțioasă permite relevarea anumitor manifestări dispeptice, cu o frecvență destul de mare: 90-70% din populația diferitor țări.

După diverse date, 20-90% din populația generală prezintă acuze dispeptice. Într-o sinteză de Knill-Jones, 1991, media era de 32% cu o variație interregională între 19 și 41%. Există variații considerabile de la țară la țară, în funcție de populația-țintă, de metodologie și de modul de definire a dispepsiei.

La pacienții din Europa de Vest acuzele dispeptice se întâlnesc cu frecvența de 30-40%, și constituie 4-5% dintre adresările la medicii generaliști. Pentru locuitorii din Marea Britanie frecvența sindromului dispeptic este de 40% din populație. În Australia (Sidnei) acuze dispeptice prezintă peste 12% din populație, iar în Canada aceste acuze sunt cauza adresărilor la medicul generalist în 7,3% dintre cazuri.

În tabelul 2 sunt prezentate prevalențele dispepsiei (funcționale și organice) în diferite țări:

Tabelul 2

Prevalența dispepsiei

Țară	Autor	Prevalență
SUA	Talley, 1990	27%
Marea Britanie	Jones&Lydeard, 1989	40%
Franța	Bruley des Varannes, 1988	25%
Norvegia	Johnsen, 1991	20%

La noi în țară lipsesc datele de prevalență a dispepsiei funcționale în populația generală. În spitalele de boli interne de profil gastroenterologic ea atinge 60-70%.

Dispepsiile determină 5-20% din numărul de consultații la cabinetele de medicină generală și peste jumătate din consultații la cabinetele de gastroenterologie.

Frecvența simptomelor nu depinde de vârstă, nici de starea socio-economică. Dar consultațiile repetate sunt mai specifice pentru vârstnici și pentru categoriile mai

defavorizate. Raportul între sexe nu este semnificativ, dar totuși se observă o frecvență mai mare pentru femei.

Incidența simptomelor este de 9-20% pe an, un număr aproximativ egal cu numărul de pacienți la care au dispărut semnele dispeptice (pe an), așa încât pool-ul de suferinzi dispeptici rămâne constant.

Aproximativ 25-50% dintre cazurile de dispepsie nu au o cauză identificabilă și de aceea sunt încadrate în grupul dispepsiilor funcționale. În diverse regiuni conform metodologiei utilizate, proporția dispepsiilor funcționale raportate la toate cazurile de dispepsie variază între 19% și 76% (Knill-Jones 1991). Chiar pe aceeași populație, precum Japonia, raportul dispepsiei funcționale la totalul dispepsiilor ajunge la 25-50%. În unele țări africane frecvența sindromului de dispepsie în populație atinge 54-61%.

ETIOLOGIE

Prin definiție, dispepsiile funcționale (DF) sunt condiții patologice lipsite de modificări structurale.

Apariția sindromului dispepsiei este legată de tulburarea funcțiilor motorii și secretorii gastrice și duodenale. Pentru a înțelege mai bine mecanismele de apariție și de dezvoltare a dispepsiei funcționale, este necesar să ne amintim despre mecanismele motricității normale ale stomacului și ale duodenului.

ANATOMIA STOMACULUI

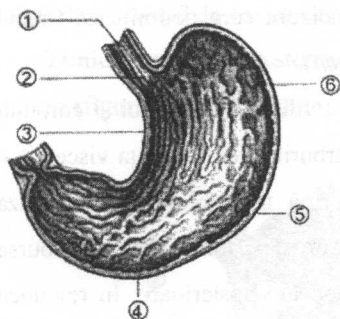
Stomacul este un organ care are forma literei J, formă adaptată funcției de rezervor și de digestie. El se găsește imediat sub diafragm, în etajul abdominal superior. Are raporturi pe fața anterioară, în porțiunea superioară cu diafragmul, iar în porțiunea inferioară cu lobul hepatic stâng și cu peretele muscular anterior al abdomenului. Fața posterioară delimitează anterior bursa omentală. De asemenea stomacul vine în raport pe fața posterioară cu mezocolonul transvers.

Stomacul (gaster s.ventriculus) reprezintă o dilatare a tubului digestiv între esofag și duoden. Este situat în cavitatea abdominală cu 2/3 în hipocondrul stâng și cu

1/3 în regiunea epigastrică. Orificiul cardinal este localizat lângă partea stângă a vertebrelor X-XI toracice, iar orificiul de ieșire a pilorului – la marginea dreaptă a vertebrelor XII toracică și I lombară. Axul longitudinal al stomacului este orientat de sus în jos, de la stânga la dreapta și posteroanterior. Forma și dimensiunile stomacului sunt destul de variate în funcție de constituție, de gradul de umplere, de starea funcțională a musculaturii pereților gastrici, de gradul de distensie a intestinului și de alți factori. Forma stomacului depinde și de vârstă. Se obișnuiește a compara stomacul cu o retortă răsturnată, cu porțiunea lată (stângă) situată sub diafragm, iar porțiunea îngustă (din dreapta) – sub ficat. În mediu lungimea stomacului este de 21-25 cm, iar capacitatea – de până la 3 litri.

Părțile componente ale stomacului sunt reprezentate în figura 1: cardia, fundusul, corpul și pilorul.

Poarta de intrare în stomac este reprezentată de **cardia** (*pars cardiaca*), care începe de la **orificiul cardiei** (*ostium cardiacum*). La acest nivel esofagul trece în stomac. Partea cardiacă este sectorul gastric cel mai apropiat orificiului cardiei.



Stomacul:

1. esofagul;
2. cardia;
3. curbura mică;
4. regiunea pilorică;
5. curbura mare;
6. fundul gastric

Fig.1. Părțile componente ale stomacului

Spre stânga de la cardia se observă o prolabare globuloasă de orientare sinistro-superioară, care constituie **fundul (bolta) stomacului** (*fundus, fornix ventriculi*).

Partea medie a stomacului, situată între partea cardiacă și fund din stânga și partea pilorică din dreapta, se numește **corpul stomacului** (*corpus ventriculi*). Acesta este compartimentul cel mai mare al stomacului. Partea cea mai distală a stomacului

– **partea pilorică** (*pars pylorica*) – este reprezentată printr-o îngustare. Pe ea distingem o porțiune mai largă, numită **antrul piloric** (*antrum pyloricus*) și o porțiune mai îngustă, numită **canalul piloric** (*canalis pyloricus*), după care urmează duodenul. Limita dintre stomac și duoden e marcată de un șanț circular, numit **pilor** (*pylorus*), care corespunde locului de ieșire din stomac, numit **orificiu piloric** (*ostium pyloricum*).

În stomac distingem **peretele anterior** (*paries anterior*), orientat anterior și puțin în sus și **peretele posterior** (*paries posterior*), orientat posteroinferior. De la margini, la nivelul joncțiunii peretele anterior cu cel posterior formează **curbura mică a stomacului** (*curvatura ventriculi minor*), de orientare dextro-superioară și **curbura mare a stomacului** (*curvatura ventriculi major*), care este mai lungă și are o orientare sinistro-inferioară. Pe curbura mică, la limita între corpul gastric și partea pilorică se formează o **incizură angulară** (*incisura angularis*). Pe curbura mare corpul stomacului nu este net delimitat de regiunea pilorică. Doar în perioada de alimentație se formează un pliu adânc între corp și partea pilorică (poate fi vizualizat prin examen radiologic). Pe curbura mare este o incizură care delimitează fundul gastric de cardia – **incizura cardială** (*incisura cardiaca*).

Fața anterioară a stomacului, în regiunea părții cardiale, fundusului și corpului stomacului contactează cu diafragma, în regiunea curburii mici – cu fața viscerală a lobului stâng al ficatului. O porțiune mică de formă triunghiulară contactează nemijlocit cu peretele abdominal anterior. Posterior de stomac se află bursa omentalis, care îl delimitează de organele retroperitoneale posterioare. În regiunea curburii mari fața posterioară a stomacului este adiacentă la colonul transvers și la mezoul lui. În stare de umplere curbura mare a stomacului coboară până la nivelul ombilicului.

Poziția relativ stabilă a stomacului este asigurată de mobilitatea redusă a orificiilor lui de intrare și de ieșire și de prezența ligamentelor peritoneale.

La curbura mică a stomacului de la hilul hepatic vin două foite (duplicatura) de peritoneu – **ligamentul hepatogastric** (*lig. hepatogastricum*), de la curbura mare în jos spre colonul transvers de asemenea vin două foite ale peritoneului –

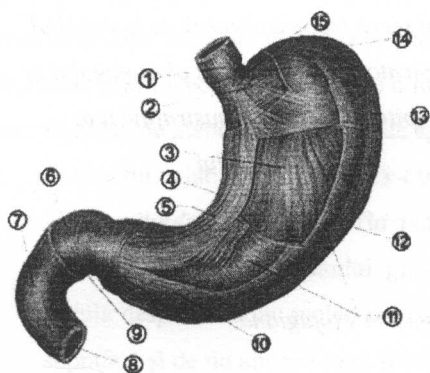
ligamentul gastrocolic (*lig.gastrocolicum*); de la începutul curburii mari și de la partea stângă a fundului stomacului duplicatura peritoneului trece în stânga spre hilul splinei, formând **ligamentul gastrolial** (*lig.gastrolialis*); de la curbura mică la diafragm – **ligamentul gastrodiafragmal** (*lig.gastrophrenicum*).

Structura peretelui stomacului. Peretele gastric este constituit din trei tunici:

1. tunica externă, seroasă (*tunica serosa*)
2. tunica medie, musculară (*tunica muscularis*)
3. tunica internă, mucoasă (*tunica mucosa*)

Tunica seroasă, externă a stomacului acoperă organul din toate părțile. Stomacul ocupă o poziție intraperitoneală. Doar niște fâșii înguste din peretele stomacului pe curbura mare și mică nu au tegument peritoneal. La acest nivel, prin interiorul ligamentelor, vin spre stomac vasele sanguine și nervii, aici este sediul ganglionilor limfatici regionali. Este lipsită de peritoneu încă o porțiune mică a peretelui posterior al stomacului, spre stânga de la cardia. Aici peretele stomacului este adiacent la diafragm. **Baza subseroasă** (*tella subserosa*) fină delimitează membrana seroasă de cea musculară.

Tunica musculară a stomacului este bine dezvoltată și este alcătuită din trei straturi (figura 2): extern longitudinal, mediu circular și intern oblic.



- 1,5,7,13 – mușchii longitudinali;
 2,6,11 – mușchii circulari;
 3 – mușchii oblici;
 4 – curbura mică;
 8 – duodenul;
 9 – pilorul;
 10 – antrum;
 12 – curbura mare;
 14 – fundul gastric;
 15 – partea cardială.

Figura 2. **Tunica musculară a stomacului:**

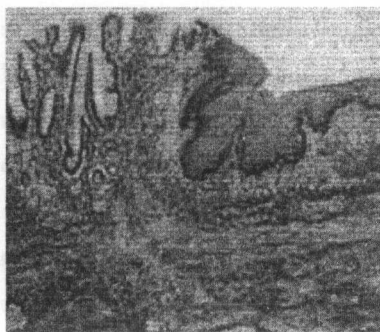
■ **Stratul longitudinal** (*stratum longitudinale*) reprezintă continuarea stratului longitudinal din tunică musculară a esofagului. Fasciculele musculare longitudinale sunt situate mai ales lângă curbura mică și mare ale stomacului. Pe pereții anterior și posterior ai stomacului acest strat este alcătuit din fibre musculare răsfricate, care sunt mai dezvoltate în regiunea pilorului.

■ **Stratul circular** (*stratum circulare*) este mai bine dezvoltat. În regiunea părții pilorice a stomacului stratul se îngroașă, formând în jurul orificiului de ieșire a stomacului **sfincterul piloric** (*m.sphincter pylori*).

■ Al treilea strat de mușchi în stomac este alcătuit din **fibre oblice** (*stratum obliquum*). Fibrele oblice trec peste partea cardiacă a stomacului spre stânga de orificiul cardiac și coboară în jos spre dreapta pe pereții anterior și posterior ai organului, orientându-se spre curbura mare.

■ **Baza submucoasă** (*tela submucosa*) e destul de groasă, ceea ce îi permite mucoasei aderente la ea să formeze pliuri.

■ **Tunica mucoasă** (*tunica mucosa*) reprezintă o continuare a mucoasei esofagului. Trecerea esofagului în stomac este bine delimitată printr-o linie cu caracter zimțat – „linia Z”. Aceasta apare sub forma unor proeminențe în mucoasa gastrică la locul de joncțiune cu mucoasa esofagiană (figura 3).



Se observă trecerea bruscă de la epiteliul pavimentos pluristratificat al esofagului la epiteliul cilindric unistratificat al stomacului.

Figura 3. Joncțiunea gastro-esofagiană.

Mucoasa gastrică este de culoare gri-roz și este tapetată cu un strat de epiteliu cilindric. Grosimea acestei tunici oscilează între 0,5 și 2,5 mm. Grație prezenței **foiței musculare a membranei mucoase** (*lamina muscularis mucosae*) și a bazei

submucoase, tunica mucoasă formează numeroase **pliuri gastrice** (*plicae gastricae*) care în diferite compartimente ale stomacului au orientare variată. De exemplu, de-a lungul curburii mici sunt situate pliurile longitudinale, iar în regiunea fundului și a corpului stomacului există pliuri transversale, oblice și longitudinale. La nivelul trecerii stomacului în duoden se află **valvula inelară a pilorului** (*valvula pylorica*), care la contracția sfincterului piloric separă definitiv cavitatea stomacului de cea a duodenului.

Toată suprafața mucoasei stomacului (pe pliuri și între ele) comportă niște proeminențe mici (de 1-6 mm în diametru) numite **arii gastrice** (*areae gastricae*). Pe suprafața acestor arii se află **foveolele gastrice** (*foveolae gastricae*), care reprezintă orificiile glandelor gastrice foarte numeroase (circa 35 mln). Acestea din urmă secretă suc gastric pentru prelucrarea chimică a alimentelor.

Mucoasa din vecinătatea joncțiunii gastro-esofagiene reprezintă **mucoasa cardială**, în compoziția căreia intră glande ramificate, secretoare în special de mucus. În această zonă există puține celule parietale sau principale. Rolul protector al mucusului în această zonă este evident.

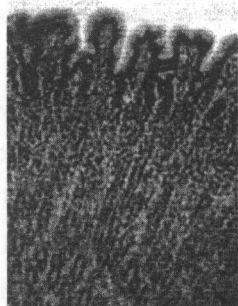
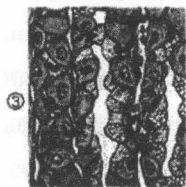
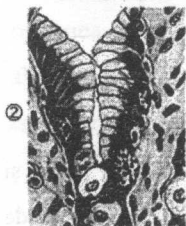
În regiunea fundică se află **glandele fundice** (figura 4), cele mai numeroase dintre glandele stomacului (14 milioane), ocupând 2/3-4/5 din suprafața mucoasei gastrice. Ele au formă tubulară, alungită, pătrunzând până la foița musculară a mucoasei. Sunt alcătuite dintr-o zonă istmică, gât și buză, și se deschid la suprafața mucoasei prin foveolele gastrice. Au o înălțime de 0,2-1,5 mm. Diametrul foveolei în care se deschide glanda fundică este de aproximativ 70 μ, cu o profunzime de 200 μ.

În structura glandei fundice intră 4 tipuri de celule:

1. **celula cilindrică a gâtului** (în număr relativ mic) este situată între celulele parietale din regiunea gâtului glandular, fiind adaptată secrețiilor de mucus. Celula dispune de un nucleu rectangular, mai mic decât al celulei epiteliale de suprafață și de un aparat Golgi supranuclear dezvoltat. Celula mucoasă a gâtului este considerată a fi o celulă multipotentă, care pe măsură ce se maturizează migrează și se transformă în celule epiteliale de suprafață.

2. **celula principală** sau **zimogenă** este dispusă în 1/3 distală a tubilor glandulari. Această celulă are o formă piramidal-neregulată, cu un diametru de 7-16 μ . Nucleul are un diametru de 1-3 μ . Celula este prevăzută cu un aparat Golgi bine dezvoltat, situat supranuclear și cu un reticul endoplasmatic granular, situat în regiunea bazală a celulei. Structura microscopică a celulei principale amintește de celelalte tipuri de celule secretoare de enzime proteolitice, ca de exemplu celulele pancreatice acinoase. În interiorul celulelor principale s-a evidențiat cea mai mare concentrație de fosfataze lizozomale și citolitice. Prin imunofluorescență fracțiunea 1 a pepsinogenului a fost localizată atât în granulele zimogene ale celulei parietale, cât și în celulele cilindrice ale gâtului.
3. **celulele parietale** sau **oxintice** sunt răspândite, de obicei, câte una singură printre celulele principale, fiind dispuse sub formă de sandwich între 2 celule cilindrice ale gâtului. Sunt celule mari, care proiemină între celulele principale, cu un diametru de 20-35 μ , de formă piramidală sau sferoidală, ele fiind intens eozinofile și localizate, mai ales, în regiunea istmică a gâtului. Nucleul este mare și rotund, iar citoplasma este prevăzută cu numeroase granule intens eozinofile și cu un număr la fel de impunător de mitocondrii de formă rotundă sau sferică. Vacuolele citoplasmatică sunt abundente în celulele parietale, mai ales în cele localizate la nivelul gâtului glandelor fundice. Reticulul endoplasmatic este rar și dispersat în tot citosolul. Celula parietală dispune de un bogat echipament de dehidrogenaze, în special de dehidrogenaza succinică și lactică. Celula parietală este responsabilă de elaborarea acidului clorhidric într-o concentrație de aproximativ 0,16 N sau 160 mEq/l. Mecanismul exact al acestei secreții nu este bine cunoscut, cantitatea de acid clorhidric produsă de stomac corelându-se cu dimensiunile masei celulelor parietale. În jurul canaliculelor secretorii există un sistem microtubular care comunică cu suprafața celulară. În timpul stimulării secreției gastrice, sistemul grupului secretor și al sistemului microtubular se mărește și se înregistrează o reducere a dimensiunilor microvililor din interiorul canaliculelor secretorii.

4. **celulele endocrine** sau **endocrin-like** sunt răspândite, de obicei, singular între membrana bazală a glandei fundice și celulele principale. Ele au formă rotundă sau uneori piramidală. În citoplasmă se găsesc numeroase granule, care se colorează cu coloranți argenici sau cu săruri de crom. Pot fi celule argentafine sau enterocromafine, care depozitează 5-hidroxitriptamină, acestea din urmă reglează motilitatea intestinală, activitatea vaso-motorie și stimulează eliberarea unor hormoni de tipul serotoninei, substanței P sau enkefalinelor.



2 3

1 – glande cardiale

2 – glande fundale principale

3 – glande pilorice

Figura 4. Tipuri de glande gastrice

Antrul este regiunea stomacului care conține **glandele pilorice** (figura 4), extinzându-se de la joncțiunea dintre corp și antru până la pilor. Glandele pilorice sunt răsucite, ramificate și mult mai spiralate decât cele din regiunea fundică a stomacului. În vecinătatea joncțiunii dintre corp și antru există puține celule parietale, pentru ca în regiunea pilorică să lipsească cu desăvârșire. Celulele cele mai importante din regiunea antrală sunt celulele endocrine și, mai ales, celula G, secretoare de gastrină. **Celulele G** sunt localizate în porțiunea de mijloc și rareori în gâtul glandelor antrale, concentrate între celulele mucoase.

Celula gastrinică este periformă, cu apexul orientat către lumen, având un nucleu mare și o citoplasmă abundentă, care se colorează prin imunofluorescență, cu tehnica anticorpilor dubli. În vecinătatea joncțiunii dintre corp și antru, fiind numai ocazional descoperite în regiunea fundică a stomacului.

Celulele G sunt dinamice, fiind responsive la manipularea neuro-hormonală sau mecanică. În interiorul celulei există numeroase granule concentrate către membrană. Descoperirea a unei imunoreactivități duble contra gastrinei și colecistokininei între celulele parietale umane sugerează o origine neuro-endocrină comună a celor 2 tipuri celulare.

În baza țesutului conjunctiv al tunicii mucoase se află vase arteriale, venoase și limfatice, nervi. În tunica mucoasă a stomacului (în special a regiunii pilorice) sunt situați **folliculii gastrici limfatici** (*folliculi lymphatici gastrici*).

Radioanatomia stomacului

La omul viu stomacul este un organ mobil, care își schimbă neconținut forma și poziția corpului în funcție de tonusul tunicii musculare, de poziția corpului și de gradul de umplere. Pornind de la funcțiile digestive și cele motorii ale stomacului, distingem sacul digestoriu (*saccus digestorius*), alcătuit din fundul și corpul stomacului, și canalul ejectoriu (de evacuare) (*canalis egestorius*), care include partea pilorică și pilorul stomacului.

Limita anatomică dintre sacul digestoriu și canalul de evacuare o constituie incisura unghiulară la nivelul căreia se află sfincterul fiziologic al peretelui stomacului. La indivizii cu constituție brahimorfă, stomacul are formă de con situat cvazitransversal.

Pentru tipul mezomorf de constituție este caracteristic stomacul de formă hamată. Corpul stomacului e dispus cvazivertical, apoi se încurbează brusc spre dreapta, încât partea pilorică ocupă o poziție ascendentă în dreapta lângă coloana vertebrală. Între sacul digestoriu și canalul egestoriu se formează un unghi ascuțit deschis în sus.

La indivizii cu tip dolicomorf de constituție a corpului stomacul are forma unui ciorap alungit. Porțiunea descendentă (saccus digestorius) ajunge departe în jos, porțiunea pilorică ce reprezintă canalul egestorius, se ridică brusc în sus, situându-se pe linia mediană sau întrucâtva lateral de ea (în stânga sau în dreapta).

Aceste forme ale stomacului, precum și numeroasele variante intermediare ale lor se înregistrează în poziția verticală a corpului. În decubit dorsal sau lateral forma stomacului se modifică. Forma stomacului mai depinde de vârstă și de sex: la femei forma frecventă a stomacului e cea hamat-oblongată, la bătrâni și copii – cea în formă de con.

Forma stomacului la omul viu depinde de starea funcțională a organului. De exemplu, pe nemâncate stomacul ia forma unui canal îngust cu o dilatare ușoară în regiunea fundului și a corpului lui. Stomacul plin se dilată în raport cu cantitatea alimentelor ingerate. La un examen radiologic al stomacului putem observa configurația pliurilor tunicii mucoase și undele peristaltice.

MOTILITATEA GASTRICĂ NORMALĂ

Motilitatea este o funcție importantă a tubului digestiv. Ea intervine în realizarea proceselor de digestie, propulsie și absorbție. Motilitatea gastrică este asigurată de musculatura stomacului și de sistemele reglatoare neuro-umorale. Ea cuprinde trei aspecte fiziologice:

1. **relaxarea adaptivă**, prin care stomacul se acomodează la prânzul care pătrunde în stomac și provoacă o creștere relativă a presiunii intraluminale;
2. **activitatea contractilă**, responsabilă de amestecul alimentelor cu sucul gastric și de mărunțirea particulelor alimentare;
3. **evacuarea gastrică**, care reprezintă un corolar al modificărilor fiziologice precedente.

Evacuarea gastrică se produce diferențiat pentru substanțele solide și lichide, iar prânzurile semilichide se evacuează într-o manieră intermediară.

Evacuarea conținutului gastric solid nedigerabil se reglează printr-un mecanism electromecanic cu rol de expulsie: **complexul motor migrator (CMM)**. Acesta se înregistrează doar în perioadele interdigestive și își are originea în antru. CMM reprezintă faze ciclice de activitate motorie, care se propagă spre duoden, jejun și ileon. CMM are trei faze:

Faza I – fără activitate motorie;

Faza II – contracții antrale de circa 1/min care coordonează cu contracțiile duodenale;

Faza III – antrul se contractă cu frecvența de circa 3/min.

CMM au un ritm de apariție tot la 2 ore. Contracțiile depășesc pilorul și se îndreaptă spre duoden. În duoden se produc CMM proprii, în afara celor care sunt transmise din antru. Aceste contracții duodenale sunt de circa 3-4 ori mai frecvente. Ele sunt independente de CMM gastrice.

Fazele de activitate motorie apar în corelație cu fazele de contracție și relaxare ale fundusului. CMM sunt cele care asigură expulsia din stomac a resturilor nedigerabile, în cursul fazei III. Pentru rezidurile gastrice de 1 cm și chiar mai mari, contracțiile antrale se asociază cu o relaxare pilorică importantă.

Tranzitul gastric este realizat prin relaxare adaptivă, dar în special, și prin contracții. Dar nu există o relație complet cunoscută între tranzitul gastric și contractibilitatea musculaturii stomacului.

Coordonarea antro-piloro-duodenală este realizată prin numărul contracțiilor antrale care coincid cu relaxarea sfîcterului piloric și continuă cu unde peristaltice duodenale, asigurând astfel propulsia bolului alimentar.

Există mai multe teorii privitor la producerea evacuării gastrice, modele care s-au succedat în timp și care se completează reciproc.

Modelul bi-compartimental. Cel mai cunoscut este modelul bi-compartimental, ilustrat de Kelli (1980). Conform acestui model, evacuarea alimentelor depinde de relaxarea mai mult sau mai puțin accentuată a fundusului (dacă fundusul nu se relaxează, alimentul lichid trece rapid, ca printr-un tub, iar dacă acesta se relaxează, componenta solidă a prânzului staționează mai mult în stomac, pentru a putea fi

digerată). Totodată solidele se evacuează datorită contracțiilor antrale. Actualmente au apărut, însă, argumente în favoarea contribuției relaxării fundice la tranzitul solidelor, precum și a contribuției antrului la evacuarea lichidelor (Meyer 1992).

Modelul „componente multiple legate în serie”. În prezent acest model este considerat a fi cel mai adecvat. Conform lui, la evacuarea conținutului gastric contribuie succesiv fundusul, antrul, pilorul și intestinul subțire, care împreună determină propulsia chimului gastric.

Ritmul de evacuare a alimentelor depinde, desigur, și de valoarea lui calorică. Cu cât valoarea calorică este mai ridicată, cu atât evacuarea se face mai încet. Un prânz non-caloric se evacuează cel mai repede, după o curbă de tip linear, iar un prânz bogat în lipide sau alimente acide se evacuează mai târziu. Solidele nedigerabile se elimină cel mai târziu. Componentele unui prânz sunt stocate în stomacul proximal, de unde sunt progresiv presate către antru. Diametrul antral este mai mic atunci, când conținutul gastric este nutritiv și lărgit, când conținutul gastric este nenutritiv, deoarece motilitatea antrală este mai pronunțată.

Modelul hidrodinamic. Privește conținutul gastric ca pe un lichid sau ca pe o suspensie, care se evacuează în funcție de gradientul de mărime și de greutate, trecând prin pilor ca un flux printr-o zonă de îngustare a cursului său. Izbirea particulelor din conținutul gastric de pilor determină un contracurent care asigură măcinarea particulelor alimentare, până la dimensiuni compatibile cu trecerea prin pilor în fazele de relaxare ale acestuia.

Reglarea motilității gastrice depinde de sistemul nervos vegetativ extrinsec, de sistemul nervos enteric și de factorii umorali.

Sistemul nervos vegetativ extrinsec intervine prin clasicul antagonism dintre parasimpatic (rol stimulator al motricității) și sistemul simpatic sau adrenergic (cu rol inhibitor).

Sistemul nervos enteric aparține tot sistemului nervos vegetativ, dar pentru complexitatea sa funcțională și grație numeroșilor transmițători pe care îi posedă, i s-a dat și denumirea de „sistem nonadrenergic-noncolinergic” (NANC). El este subordonat sistemului nervos extrinsec și centrilor nervoși din sistemul nervos

central. **Factorii umorali** mai importanți în reglarea motilității gastrice sunt prezentați în tabelul 3:

Tabelul 3

Factorii umorali care modulează motilitatea gastrică și efectul acestora:

Stimulează contracția	Stimulează relaxarea
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Acetilcolina ➤ Gastrina ➤ Colecistokinina ➤ Substanța P ➤ Dynorîna ➤ Met-enkefalina ➤ Leu-enkefalina 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ VIP ➤ Secretina ➤ Glucagonul ➤ Oxidul nitric

În general, se consideră că singurul peptid care stimulează evacuarea gastrică este motilina. Celelalte peptide întârzie evacuarea gastrică, fie prin reducerea forței de propulsie datorită inhibării contracției musculare (VIP, NO), fie prin creșterea rezistenței la pasajul bolului alimentar din cauza sporirii contractibilității antrale (gastrina).

Motilitatea stomacului poate fi apreciată prin metodele prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4

Metode de investigare a motilității gastrice

Radiologice	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bariu pasaj ➤ Prânz cu bariu (barium burger) ➤ Markeri radioopaci
Bazate pe intubație	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cu prânzuri ➤ Cu coloranți diluați
Scintigrafice	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cu scanner ➤ Cu gammacameră
Manometrică	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Date indirecte prin manometrie antroduodenală
Electrogastrografică	
Bazată pe impedanță	
Bazată pe ferromagnetism	
Ecografice	<ul style="list-style-type: none"> ➤ În timp real ➤ Doppler
Teste respiratorii	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cu C₁₃ sau C₁₄
Testul cu acetaminofen	

Efectul motor se realizează prin intermediul ionului de Ca^{2+} (figura 5). În membrana fibrelor musculare din peretele gastroduodenal există două tipuri de receptori de calciu: unii sunt operați de receptori și sunt activați prin interacțiunea cu agoniștii specifici. Celălalt tip este operat de potențialul de membrană. Intervenția ionilor de calciu în procesul de contracție a musculaturii netede explică tendința de a trata tulburările de motilitate digestivă cu antagoniști de calciu.

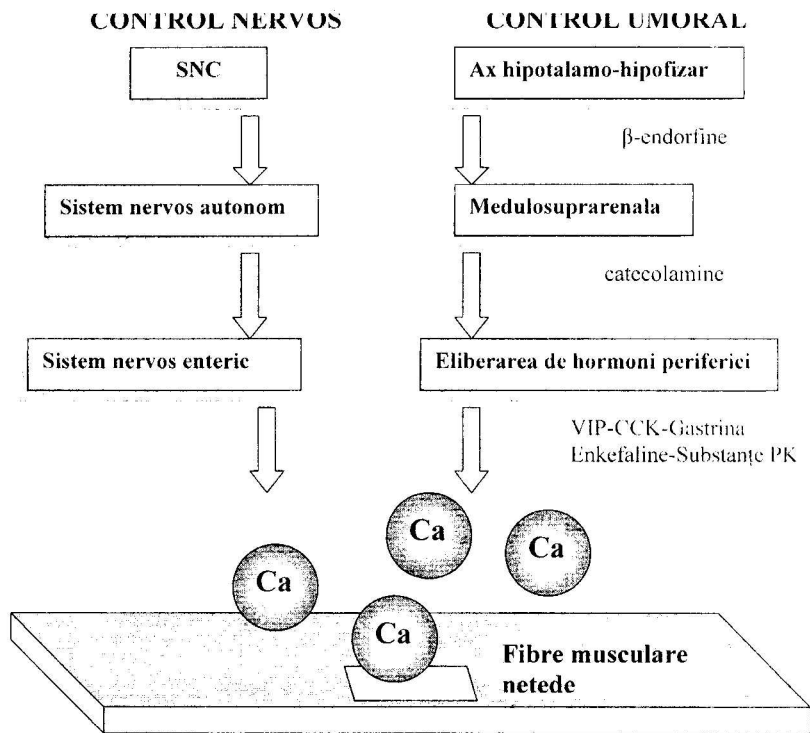


Figura 5. Mecanisme de control ale motilității gastrice

PATOGENIE

În patogeneza dispepsiilor funcționale sunt implicate mai multe verigi. Acestea sunt: tulburările de motilitate, tulburările de secreție, tulburările senzoriale, infecția cu *Helicobacter pylori* și factorii psihocomportamentali.

Alterarea motilității a fost cel mai intens studiată și până acum mai puțin de un deceniu era considerată factorul patogenetic primordial (de aici și denumirea de tulburări de motilitate atribuită dispepsiilor funcționale).

Cauzele de accelerare a evacuării gastrice

- Gastrectomia subtotală
- Vagotomia cu piloroplastie
- Vagotomia gastrică proximală
- Ulcerul duodenal?
- Insuficiența pancreatică

Cauzele de încetinire a evacuării gastrice

- Diabetul zaharat
- Anorexia nervoasă
- Atonia gastrică postoperatorie
- Disritmiile gastrice
- Obezitatea
- Stresul
- Tulburările neurologice
- Hipotireoidismul
- Miopatii
- Colagenoze
- După iradiere
- Cancerul abdominal
- Refluxul gastroesofagian
- Dispepsia non-ulceroasă
- Bulimia
- Insuficiența renală cronică

- Gastrita atrofică
- Nutriția parenterală totală

Cauzele de încetinire a evacuării gastrice pot fi clasificate în funcție de mecanismele fiziopatologice (tabelul 5).

Tabel 5

Clasificarea fiziopatologică a cauzelor de întârziere a evacuării gastrice

Factorii mecanici:	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cancer gastric ➤ Ulcer duodenal, piloric, prepiloric ➤ Stenoză pilorică hipertrofică ideopatică
Patologia acido-peptică:	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Reflux gastroesofagian ➤ Ulcer gastric
Gastrite:	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Atrofice/anemie Biermer ➤ Gastroenterite virale
Boli metabolice și endocrine:	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cetoacidoza diabetică ➤ Gastropareza diabetică ➤ Hipotireoidismul
Sarcina	
Uremia	
Colagenoze:	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sclerodermia
Pseudoobstrucția:	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Idiopatică ➤ Secundară (amiloidoză, distrofii musculare)
Stomac operat:	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vagotomie ➤ Rezeccii gastrice
Influențe farmacologice:	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Anticolinergice, narcotice, analgezice, L-Dopa ➤ Hormoni: gastrina, CCK, somatostatina (în doze experimentale)
Anorexia nervoasă/bulimia	<ul style="list-style-type: none"> ➤
Idiopatice:	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Gastropareza idiopatică ➤ Disritmii/tahigastrie ➤ Dissincronisme gastroduodenale ➤ Influențe nervoase centrale? (stări depresive?) ➤ Neuropatii vegetative ➤ Miopatii

Motricitatea gastrică normală după ingestia de alimente

În timpul actului de deglutiție se relaxează fundusul și partea proximală a corpului gastric cu participarea sistemului non-adrenergic non-colinergic (NANC)

și a oxidului de azot pentru a permite să încapă în stomac alimentele și lichidul consumat. Acest proces de relaxare receptivă asigură mărirea volumului gastric, fără a crește presiunea intraluminală. Alimentele înghițite se depozitează în partea proximală a stomacului și numai o mică parte din aceste alimente se deplasează spre antru pentru a fi mărunțite, omogenizate și lichefiate înainte de a fi evacuate. În regiunea corpului gastric și în antrum bolul alimentar, undele peristaltice gastrice favorizează amestecarea alimentelor. Undele peristaltice au o frecvență de 3 cicluri/min și mărunțesc mâncarea până la particule mai mici de 1 mm în diametru. După ce se obține omogenizarea bolului alimentar (acum se va numi chimus), acesta este gata pentru evacuare din stomac, iar fiecare undă peristaltică „pompează” spre duoden porții de 3-4 ml de această suspensie. Aceste porții activează peristaltica duodenală, care în continuare va asigura amestecul chimusului cu fierea și cu secrețiile pancreatice. Undele peristaltice apărute, coordonează activitatea zonei antro-pilorică, această activitate sincronă purtând denumirea de „*coordonare antro-duodenală*”. Concordanța peristalticii antrale și duodenale este necesară pentru asigurarea golirii gastrice normale și pentru propulsia alimentelor spre duoden. Astfel, existența rezistenței pilorice sau duodenale reglează viteza golirii gastrice (figura 6).

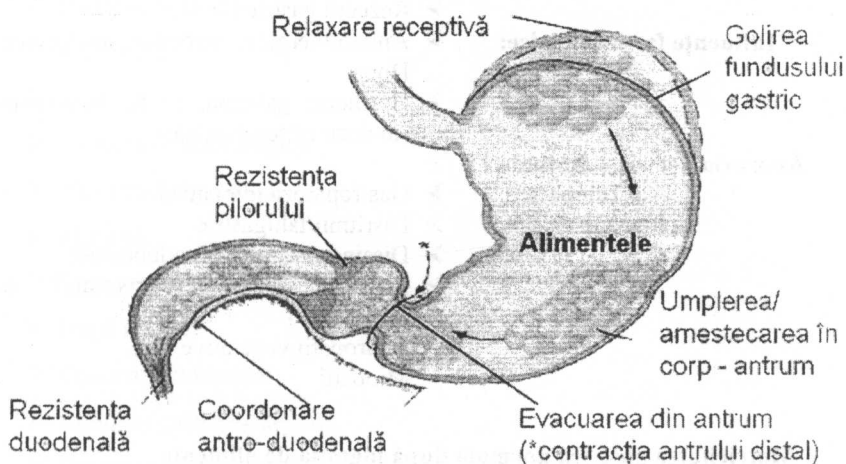


Figura 6. Motricitatea normală a stomacului după ingestia alimentelor

Contractiile peristaltice care se răsândesc de la corp spre antrum sunt controlate de *pacesetter-potențialele gastrice*, care, de fapt, sunt generatoare de ritm.

Pacesetter-potențialele, numite și „unde lente”, apar pe curbura mare în zona dintre fundusul gastric și partea proximală a corpului gastric și prezintă depolarizarea și repolarizarea lui electrică (figura 7). Acestea migrează de la locul său de apariție în sens distal și pe circumferință cu frecvența de 3 cicluri/min.

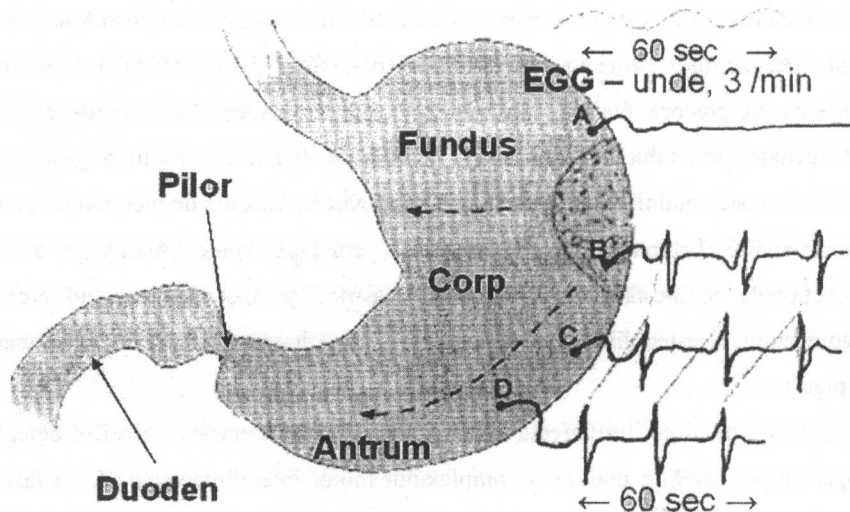


Figura 7. *Pacesetter-potențialele gastrice (undele lente)*

Funcțiile pacesetter-potențialelor:

- reglarea frecvenței contractiilor gastrice;
- control asupra vitezei de răsândire a undelor peristaltice;
- inițierea contracției mușchiului gastric circular.

Astfel, contracțiile normale și golirea gastrică sunt tangente cu transformările mioelectrice care se desfășoară în stomac. La o activitate nervoasă și musculară gastrică normală, apărută ca răspuns la ingestia de alimente, senzațiile apărute în partea superioară a abdomenului se percep ca plăcute și confortabile.

La 34-70% dintre bolnavii ce suferă de dispepsie funcțională au fost înregistrate tulburări ale funcției motorii gastrice și duodenale. Are loc încetinirea evacuării gastrice, în primul rând a alimentelor solide.

La circa 40% dintre bolnavii cu dispepsie funcțională este dereglată acomodarea gastrică după ingestia de alimente. Prin *acomodare* înțelegem capacitatea părții proximale a stomacului de a se relaxa după ingerare sub acțiunea presiunii intraluminale crescânde. Acomodarea normală duce la creșterea volumului stomacului fără a crește presiunea intraluminală. În dispepsia funcțională acest proces este dereglat, iar insuficiența relaxării receptive a fundusului gastric induce o senzație de sațietate precoce, mai rar poate fi greață sau vomă. Dereglarea coordonării antroduodenale, prin inhibarea motricității antrale cu dilatarea antrului și gastropareză, provoacă pacientului o stare de greutate în epigastru, senzație de plenitudine excesivă postprandial, balonări, mai rar – pirozis, eructații, vome. Astfel, în dispepsia funcțională se atestă întârzierea golirii gastrice și dilatarea porțiunii antrale a stomacului; acestea fiind proporționale cu intensitatea senzațiilor de balonare în epigastru.

La bolnavii cu insuficiența motricității în regiunea antrală uneori se dereglează apariția periodică în duoden a complexului motor interalimenter cu lipsa fazei III, sau/și cu propulsia ei retrogradă. La alți pacienți complexul motor interalimenter funcționează normal, dar apar episodice contracții tonice și fazice (precum a jeun, atât postalimenter). Tulburările motilității intestinale la rândul lor pot amplifica dereglările deja existente ale motricității gastrice. Modificările sintezei și secreției hormonilor intestinali de asemenea pot altera funcția neuro-musculară a stomacului, inducând astfel semnele dispepsiei.

Sensibilitatea viscerală este un mecanism unanim acceptat, responsabil de producerea durerii și a tulburărilor motorii și secretorii mediate de sistemul nervos enteric. Sensibilitatea viscerală este mediată pe cale neurologică pe structuri anatomice similare celor care mediază sensibilitatea somatică. Fibrele aferente închid arcuri reflexe care modulează sistemul nervos enteric și celulele efectoare (musculare

sau glandulare). Ele sunt declanșate pe căi nervoase extrinseci, dar cuprind apoi reflexe axonale, căi extramedulare, reflexe splanhno-vagale și vago-vagale. Aferențele vagale sunt proiectate în nucleul tractului solitar. Alte aferențe sunt splanhnice și trec prin tractul spino-talamic și spino-reticular, mediind diferite reflexe visceroviscerale. Percepția nociceptivă este mediată, probabil, tot de fibrele vagale aferente.

În cazul hipersensibilității viscerale se produce o alterare a prelucrării stimulilor nocivi la nivelul căilor periferice și medulare.

Lezarea celulară determină eliberarea de potasiu și sinteza de prostaglandine și bradikinină. Prostaglandinele PGE2 cresc sensibilitatea terminațiilor nervoase la bradikinină și la alte substanțe alogene. Impulsurile generate în terminațiile stimulate se propagă spre măduva spinării și în alte ramificații terminale, unde induc eliberarea de peptide, între care și substanța P. Substanța P cauzează vasodilatație și edem al fibrei nervoase cu acumularea de noi cantități de bradikinină și eliberează histamină din mastocite și serotonină din trombocite. Creșterea concentrației de histamină și serotonină în terminațiile nervoase sensibilizează în continuare nociceptorii (Bueno și colab. 1997).

Sporirea sensibilității se poate produce nu doar la nivelul terminației neuronilor senzitivi, dar și prin interleukine (tabelul 6), care sunt eliberate de celulele imunocompetente.

Tabelul 6

Mediatori periferici ai durerii viscerale (după Bueno și colab. 1997)

Agenți cu acțiune pe aferențe	Agenți cu acțiune pe alte tipuri de celule
PGE2	Noradrenalina
PGI2	IL-1, IL-8
Eicosanoizi	IL-6, TNF
Adenozin, ATP	NGF
Bradikinină	Bradikinină
pH scăzut	Complementul
Substanța P	Substanța P, VIP

Stimularea aferențelor periferice este urmată de activarea căilor aferente din cornul dorsal al măduvei spinării. El intervine în menținerea unei stări de hiperexcitabilitate, care joacă și ea un rol în producerea hiperalgeziei.

Există mai mulți mediatori ai durerii și ai senzațiilor nedureroase din tubul digestiv, la nivelul măduvei spinării. Aceștia sunt: N-metil-d-aspartatul, oxidul nitric, factorii neurotrofici. Aceasta poate duce la adaptarea circuitelor sinaptice și deci la apariția unei hiperalgezii prelungite, chiar în situațiile când dispar stimulii viscerali din periferie. Sensibilizare post-sinaptică la nivelul sinapselor din cornul dorsal al măduvei spinării este mediată de substanța P, glutamat, serotonină. Alți mediatori, precum catecolaminele și agoniștii k-opioizi au efecte antalgice prin activarea căilor descendente nociceptive. Neuropeptidele, precum somatostatina și colecistokinina, sunt mediatori la sinapsele prin care căile medulare dorsale se termină în talamus.

Sensibilitatea viscerală se poate evalua prin inducerea durerii la distensia intraluminală sau prin studiul reflexelor visceroviscerale (ascendente inhibitorii și descendente excitatorii). În dispepsia funcțională există o scădere a pragului de excitabilitate cauzată de hiperalgezia viscerală.

Intricarea sensibilității viscerale cu elemente psihocomportamentale se produce la nivelul diencefalului. Aferențele din talamus sunt orientate spre sistemul limbic, unde interacționează cu structurile asociate cu memoria afectivă. Astfel se explică de ce unii pacienți acuză simptome digestive în lipsa unui factor declanșator identificabil.

Tulburările sensibilității viscerale (stomacul iritabil) sunt corelate cu modificările motorii, deoarece pot perturba motilitatea normală. Studii cu balonașe extensibile, mai recent cu barostatul, au demonstrat că distensia fundusului determină hipercontractie antrală. Dacă distensia gastrică ajunge la un anumit prag, subiectul resimte greață sau/și durere. La o categorie de subiecți, **pragul de sensibilitate viscerală la distensia gastrică este scăzut**. Este vorba de subiecții care se plâng de balonări, greață sau dureri postprandiale. La aceștia *relaxarea adaptivă fundică* este dificilă, se acompaniază de contracții antrale care treneză evacuarea gastrică și se

însoțește de simptome dispeptice. Relaxarea gastrică, indusă de distensia duodenală, este, de asemenea, alterată, ceea ce produce o senzație de sațietate prelungită.

Deci la persoanele cu dispepsie funcțională manifestările dispeptice se datorează pragului scăzut al sensibilității la distensie gastrică (comparativ cu persoanele sănătoase) și la volume mai mici. Această hipersensibilitate poate fi urmarea unei hipersensibilități a mecanoreceptorilor din peretele gastric sau este consecința hipertonicității porțiunii sale funcționale, elasticitatea fundusului rămânând normală. În dispepsia funcțională această hipersensibilitate viscerală este condiționată de distensia gastrică care activează receptorii aferenți spre nervii simpatici spinali. Astfel se dezvoltă o activitate patologică a aferenței nervoase, implicate în percepția senzației de durere și de distensie. Prezența nutrienților în intestinul subțire prin mecanisme feed-back duce la relaxarea compartimentului proximal al stomacului și la reducerea activității sale mioelectrice. La acești bolnavi nu se produce relaxarea gastrică ca răspuns la distensia duodenală, adică apar influențe entero-gastrice reflectorii patologice.

Domeniul percepției viscerale a fost intens cercetat în ultimii ani, urmând ca în curând să fie mai bine cunoscut modul de apariție al dispepsiilor funcționale.

Noțiunea de **disfuncție neuromusculară gastrică** presupune modificările patofiziologice: aritmii gastrice, hipersensibilitate viscerală, dilatarea antrului, pareză gastrică, toate acestea inducând tulburări consecutive mioelectrice și contractile ale stomacului (figura 8).

Manifestările disfuncției gastrice neuromusculare pot fi foarte variate: de la tahî- sau bradigastrii abia perceptibile, până la modificarea dimensiunilor antrului, a tonicității regiunii fundice a stomacului, hipersensibilitate viscerală, hipokinezie antrală și, în final, gastropareză totală.

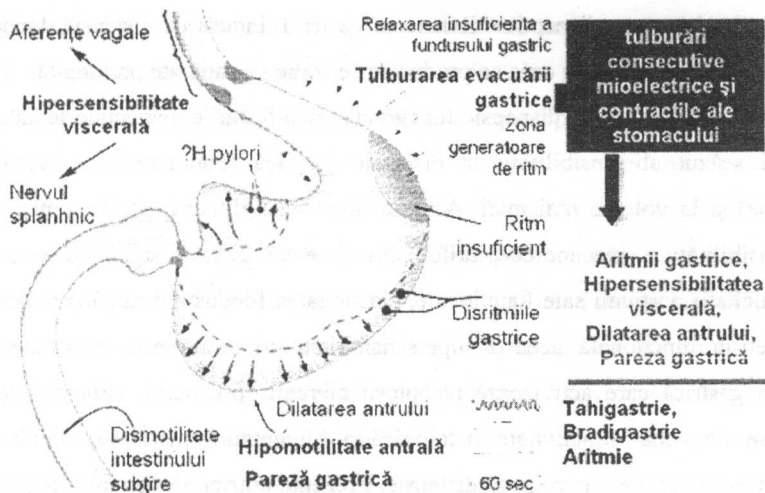


Figura 8. Disfuncția neuromusculară gastrică

Din punct de vedere al tulburărilor neuromusculare, s-a constatat o asemănare între disfuncția neuromusculară gastrică și cea cardiacă, reprezentată în tabelul 7 (Kenneth, L Koch, 1997).

Tabelul 7

Asemănările dintre disfuncția neuromusculară gastrică și cea cardiacă

Disfuncție cardiacă	Disfuncție gastrică
Aritmii cardiace	Aritmii gastrice
Dilatate ventriculară	Dilatarea antrului
Hipokinezie ventriculară	Hipokinezie antrală
Încetinirea golirii ventriculelor	Încetinirea golirii gastrice
Insuficiență cardiacă	Insuficiență gastrică, gastropareză

Prin asemănare cu disritmiile cardiace, cele gastrice pot avea manifestări clinice și afectează contracțiile eficiente. Precum și în cazul insuficienței ventriculare stângi, când se reduce fracția de ejeție, hipokinezia antrală duce la insuficiența „pomparii” suspensiei alimentare din antrum și la întârzierea golirii gastrice (gastropareză sau insuficiență gastrică cronică).

Cauzele și limitele de timp în care se dezvoltă dispepsia funcțională nu sunt cunoscute. Infecția, o degenerescență neuro-musculară fină, și alți factori pot favoriza dezvoltarea disfuncției neuro-musculare gastrice.

Funcția neuro-musculară a stomacului este influențată de hormonii estrogen/progesteron și de alții, implicați în reglarea ciclului menstrual. A fost demonstrat că estrogenii și progesteronul induc grețuri și disritmii gastrice la femeile sănătoase. În fine, acțiunea stresului cronic fizic și/sau psihic este un factor care antrenează funcțiile sistemului nervos vegetativ și poate deregla activitatea neuro-musculară și neuro-umorală a stomacului.

Rolul factorilor psiho-comportamentali în patogenia dispepsiilor funcționale

Există numeroase exemple de observații empirice, vizând influența factorilor de personalitate asupra simptomelor gastrointestinale. Iată câteva citate:

- Iosif se grăbi, pentru că intestinele sale purtau grija fratelui său (Biblia).
- Mănâncă o treime, bea o treime și lasă o treime din stomac goală; apoi, dacă te cuprinde mânia, va fi loc pentru manifestarea ei (Talmud).
- Omul ar trebui să se străduiască mereu să aibă intestinele relaxate, toate zilele vieții (Maimonide).
- Pântecul este oglinda feței (Harvey).
- Fericirea este dată de stomac (Voltaire).
- Stomacul sănătos nu este nimic altceva decât un conservator, puțini radicali au o digestie bună (Robert Louis Stevenson).
- Fericirea este pentru mine, în mare parte, o problemă de digestie (Li-Yu-tang).

Factorii psiho-comportamentali afectează direct tubul digestiv, dar și indirect, prin influența stilului de viață, inclusiv al nutriției, al consumului de toxice și a vulnerabilității la elementele de viață (Folks și Kinney 1992). Ei intervin în boli gastrointestinale organice, precum ulcerul gastric și duodenal, rectocolita hemoragică și chiar în hepatopatiile cronice. Dar mai importantă este implicația factorilor psiho-comportamentali în bolile funcționale gastrointestinale.

Se cunoaște că motilitatea digestivă este sub control neuro-umoral. Ea are un tonus variabil, în funcție de solicitările la care este supusă. Aceste solicitări depind de evenimentele din mediu, respectiv din societate și se încadrează printre factorii de stres. Pe de altă parte, intervin factorii individuali care caracterizează receptivitatea la stres și modul de răspuns la aceste solicitări. Rolul sistemului nervos central în producerea dispepsiei funcționale a fost raportat de Bennett și colab., 1992. Autorii au observat că tentativa de a rezista, controla, suprima sau păstra mânia sau de a adopta o atitudine combativă în fața stresorilor cronici, sunt predictorii ai unei evacuări tardive a stomacului. Și se știe că în dispepsia funcțională evacuarea stomacului este frecvent întârziată. De aici reiese faptul că *factorii psihologici pot reprezenta o cauză a stazei gastrice și deci a simptomelor dispeptice consecutive*. Un alt studiu demonstrează că administrarea de corticotropin-releasing-factor la nivelul encefalului determină un răspuns de stres care întârzie evacuarea gastrică (Tache și colab. 1987).

Tabelul 8

**Trăsături comportamentale prezente în cadrul bolilor funcționale
digestive**

➤ Depresie	➤ Sensibilitate interpersonală
➤ Anxietate	➤ Dependență
➤ Isterie	➤ Mânie
➤ Somatizarea afectelor	➤ Negare
➤ Hipocondriază	➤ Schizofrenie
➤ Ostilitate	➤ Egocentrism

Există trăsături de personalitate proprii dispepticului funcțional: depresie, hipocondriază, isterie, egocentrism și schizofrenie (Talley și colab. 1990). Acestea sunt însă nespecifice, ele apărând și în intestinul iritabil. Svedlung și Sjodin, 1985, relevă că mecanismele psihosomatice sunt similare în dispepsie cu cele din intestinul iritabil. Magni și colab. 1985 remarcă prevalența crescută a distresului și a obsesivității. În schimb, alexitimia (o noțiune introdusă de Sifneos pentru a caracteriza incapacitatea de exprimare a sentimentelor) ar putea induce o

hiperexcitație vagală, nu are o frecvență mai mare ca la martori (Talley și colab. 1988).

Au fost descrise nivele variate de percepere a durerii viscerale la bolnavii cu dispepsie funcțională (Leman și colab. 1991). În tabelul 8 sunt sintetizate datele din literatură vizând trăsăturile comportamentale depistate în cadrul bolilor funcționale digestive (după Enck și Wienbeck 1993).

Aceste date demonstrează că bolnavii digestivi funcționali au tulburări ale psihicului mai frecvent decât populația generală.

Acești bolnavi sunt alertați de prezența celor mai mici semne de boală, denotă probleme cotidiene, tulburări somatice diverse. În copilărie acești subiecți primeau mai frecvent cadouri în caz de boală și frecventau mai des serviciile medicale, având un număr de absențe crescut la școală (Mitchell și Drossman 1987).

Stresul este o caracteristică inerentă vieții contemporane. El influențează activitatea tuturor organelor, inclusiv a celor digestive, care sunt foarte receptive la stres. Fiziopatologia stresului este redată schematic în figura 9.

Pe lângă situații de stres experimental există însă situații dramatice sociale care condiționează acuzarea simptomelor.

Cu toate că există dovezi atât despre influența stresului experimental asupra motilității digestive, cât și despre evenimente de viață stresante, lipsește încă veriga de legătură fiziologică pentru a justifica aceste observații. Ea poate fi reprezentată de factorii neuromorali, care sunt activați în stare de stres. După Mei, 1989, stresul intervine peste mecanismele algogene neuromorale, legate de modificarea pragului sensibilității la distensie și/sau la stimularea endocrină (CCK). În orice caz, tulburările funcționale nu pot fi încadrate în formele patologice *dramatice* pe care le poate produce stresul, precum sindromul posttraumatic de stres (Shalev și Rogel-Fuchs 1993). Percepția durerii poate de asemenea influența tabloul clinic.

Dovezi ale implicării factorilor psiho-comportamentali în patologia funcțională digestivă sunt aduse de lucrările care raportează rezultatele bune ale psihoterapiei.

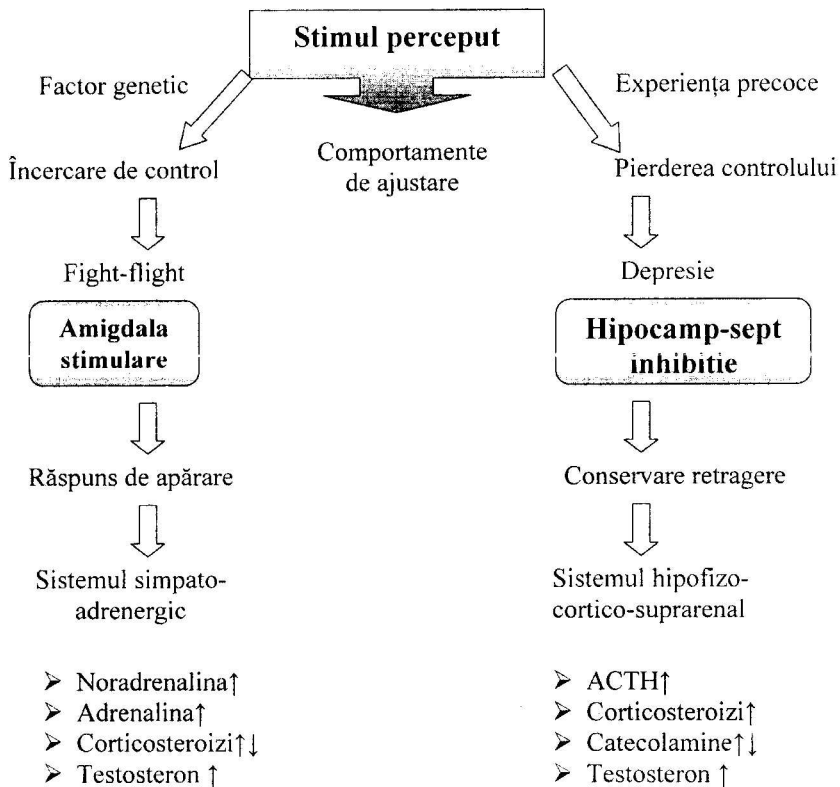


Figura 9. Fiziopatologia stresului

Studiile psihologice speciale nu au confirmat, însă, o frecvență mai mare a situațiilor stresante din viață (schimbarea profesiei, a situației în familie, a condițiilor habituale) la bolnavii cu dispepsie funcțională, comparativ cu persoanele sănătoase. Dar la dispeptici s-a constatat un nivel crescut al anxietății, al depresiei, al reacțiilor ipocondriace și nevrotice. În același timp, profilul personalității, apreciat prin testul MMPI, nu se deosebește semnificativ de profilul pacienților cu alte maladii gastroenterologice.

La bolnavii cu dispepsie funcțională până la și după stres s-a atestat reducerea tonusului vagal și creșterea activității sistemului nervos simpatic. Este posibil că reducerea activității vagale să fie acea verigă de legătură, prin care factorii psihologici (neurotizarea, stresul) modifică funcția tractului gastrointestinal și

provoacă apariția disconfortului abdominal. Pe de o parte scăderea tonicității n.vagus poate fi o consecință a stresului, iar pe de altă parte – cauza dereglărilor de acomodare a stomacului la alimente, deoarece în lipsa relaxării reflectorii vagale a stomacului, distensia gastrică indusă de alimente va provoca disconfort epigastral. La persoanele sănătoase efortul neuropsihic induce hipokinezia antrală, dar la pacienții dispeptici se constată inițial dilatarea porțiunii antrale a stomacului. Deci la această categorie de bolnavi există o discordanță funcțională atât a SNC, cât și a sistemului nervos vegetativ. Astfel de bolnavi, în funcție de caracterul și de nivelul stresului, de atitudinea persoanei față de situațiile stresante, de sistemul psihoemoțional, deseori vor cere ajutor medical. Mecanismele patogenetice ale tulburărilor funcționale gastrice sunt redată în figura 10 (după R.Gromotka, N.Henning, 1966).

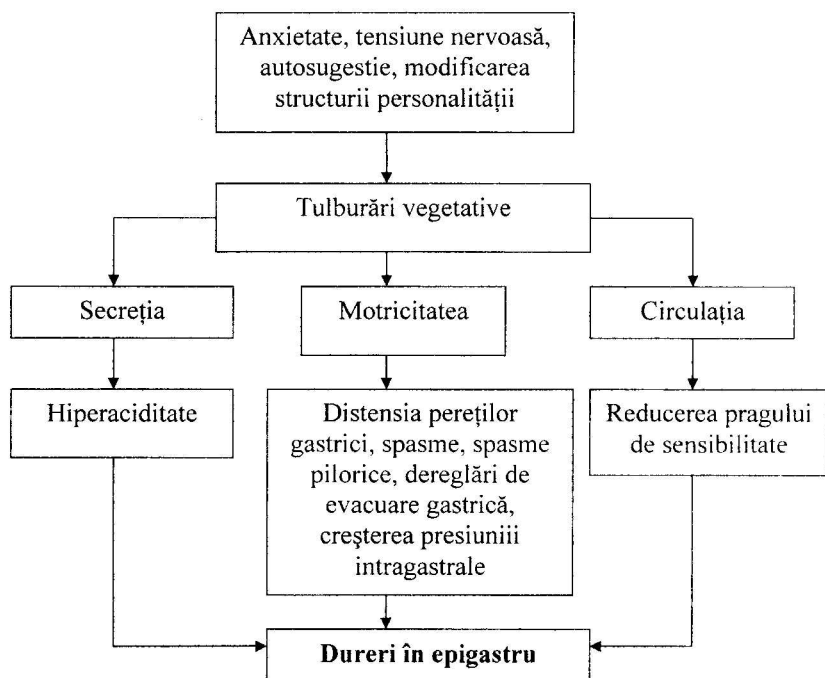


Figura 10. Mecanismele patogenetice de bază ale tulburărilor funcționale gastrice

Secreția acidă gastrică

Secreția acidă gastrică este o funcție importantă a stomacului. La oamenii sănătoși se produc peste 2000 ml suc gastric pe zi. Principalul component al secreției gastrice este acidul clorhidric. El este secretat prin mecanisme complexe neuro-hormonale, care acționează în faza cefalică, gastrică și intestinală. Celulele parietale au pe suprafață receptori gastrinici, muscarinici, histaminici, opioizi, beta-adrenergici ș.a.

Secreția acidă gastrică este studiată în scop de cercetare. Există o relație controversată între secreția de acid clorhidric și durerea de ulcer sau sindromul dispeptic funcțional de tip ulceros. Secreția de suc gastric poate interveni în producerea simptomelor cel puțin la unii pacienți dispeptici – la cei cu dispepsie funcțională de tip ulceros. Sucul gastric conține pepsinogen și acid clorhidric. Producerea acestor componente este reglată de sistemul nervos parasimpatic și de neuropeptide (gastrina).

Pentru explorarea secreției acide se poate aplica sondajul gastric standard, cu stimularea secreției (cu histamină, dar mai corect cu pentagastrină sau alte peptide stimulative ale secreției gastrice).

Rolul hipersecreției acide în patogenia dezvoltării tulburărilor dispeptice mulți ani a fost considerat ca fiind primordial. Studiile efectuate recent, însă, au demonstrat că nu există deosebiri semnificative între nivelurile de acid clorhidric în stomac la persoanele sănătoase, comparativ cu majoritatea bolnavilor cu dispepsie funcțională. Inițial a existat ipoteza precum că la bolnavii cu dispepsie funcțională este crescută sensibilitatea mucoasei gastrice la acțiunea acidului clorhidric. Astăzi această ipoteză a fost combătută. Totuși eficacitatea preparatelor antisecretorii, utilizate în tratamentul dispepsiei funcționale tip ulceros, pledează pentru acceptarea factorului acido-peptic, ca factor patogenetic cu rol determinat în dezvoltarea acestei patologii.

Importanța *Helicobacter pylori*

Este binecunoscut rolul infecției cu *Helicobacter pylori* în producerea gastritei cronice. În aproximativ 80% dintre cazurile de gastrită testele pentru *Helicobacter*

pylori sunt pozitive. Problema, care merită a fi soluționată, este dacă gastrita cronică, condiționată de infecția cu *Helicobacter pylori*, poate produce dispepsie funcțională.

Relația dintre *Helicobacter pylori* și gastrita cronică este atestată de mai multă vreme (Dooley și colab. 1989, Gilvarry și colab. 1994). Prevalența infecției cu HP este mare atât în formele asimptomatice, cât și în cele simptomatice. Formele de gastrită infecțioasă variază ca gravitate, depinzând de virulența tipurilor genomice bacteriene și de eficiența mecanismelor de apărare ale gazdei. Doar în atrofia gastrică, prevalența infecției scade.

Există o relație între gastrită și simptomele dispeptice? Studii din perioada pre-*Helicobacter pylori* sugerau lipsa de legătură între inflamația mucoasei gastrice și simptomele dispeptice (Sipponen 1985). De când se operează cu acest agent microbial patogen, au apărut studii în diverse arii geografice care comunică o prevalență foarte variabilă a infecției cu *Helicobacter pylori* în dispepsia funcțională. Nu se cunoaște riscul de incidență al dispepsiei funcționale la subiecții infectați cu *Helicobacter pylori*, pentru care se impune organizarea de studii longitudinale (Bruley des Varannes și Scarpignato, 1996). Pe de altă parte, se cunoaște că gastrita este frecventă și la subiecții asimptomatici. De obicei, la bolnavii simptomatici, la endoscopie se găsesc leziuni organice asociate cu *Helicobacter pylori*. Aceste leziuni sunt de obicei minore. Nu există corelație între tipul microscopic de gastrită și simptome. Aceste modificări endoscopice minore (dintre care unii au izolat ca particularitate distinctă eroziunea prepilorică) nu sunt asociate cu *Helicobacter pylori*.

Simptomele dispepticilor funcționali infectați cu *Helicobacter pylori* nu diferă de simptomele celor neinfecțiați. La donatorii de sânge, luați ca etalon de stare de sănătate, frecvența anticorpilor anti-*Helicobacter* este similară cu cea a grupului de donatori fără simptome dispeptice (Holtmann și colab. 1994). Aceste date confirmă că nu există o prevalență mai mare a infecției cu *Helicobacter pylori* la pacienți dispeptici funcționali, comparativ cu populația generală asimptomatică. De asemenea nu este demonstrată vreo corelație între intensitatea simptomelor și a infecției din mucoasa gastrică. Totuși se poate considera că în dispepsia de tip ulceros, infecția masivă și o gastrită antrală activă, poate influența simptomatologia.

Care este evoluția în timp a simptomelor la dispepticii funcționali *Helicobacter* pozitivi? Prin auto-experimentul lui Marshall s-a arătat, că infecția acută cu *Helicobacter pylori* declanșează gastroenterită acută. Cronicizarea suferinței este asimptomatică, dar poate fi asociată în continuare cu simptome dispeptice. În plan comparativ, raportul infecției cu aspectul endoscopic este, de obicei, mai sever, putând conduce la leziuni severe organice.

Deși nu există dovezi experimentale privind asocierea „dispepsie funcțională – gastrită infecțioasă”, potențialul evolutiv al statutului *H.pylori*+ impune eradicarea infecției, atunci când este detectată la dispeptici. Eradicarea infecției și vindecarea gastritei, conform uneia dintre numeroasele scheme terapeutice, nu influențează simptomele dispeptice. Simptomele dispeptice dispar greu și sunt recidivante și nici inflamația mucoasei nu dispăre rapid sub tratamentul antibiotic.

Meta-analiza rezultatelor lucrărilor consacrate frecvenței depistării *H.pylori* la bolnavii cu dispepsii funcționale a arătat, că *Helicobacter pylori* se depistează mai frecvent la pacienții dispeptici (60-70%), comparativ cu persoanele grupului de control de aceeași vârstă și sex (35-40%), dar totuși mai rar decât la bolnavii cu ulcere gastro-duodenale (95%). În plus, veridicitatea statistică a acestor diferențe nu a fost confirmată în toate lucrările. Prezintă interes practic datele, că *Helicobacter pylori* se depistează mai frecvent în dispepsiile funcționale tip ulceros și mai rar în dispepsiile funcționale cu diskinezie.

Roșul infecției cu *Helicobacter pylori* în dispepsia funcțională este controversat. Modul prin care infecția bacteriană cu *Helicobacter pylori* ar putea determina apariția simptomelor dispeptice funcționale este acțiunea pe una sau mai multe verigi patogenetice implicate în patogeniza dispepsiei funcționale. Acestea sunt: influența motilității gastro-duodenale, influențarea percepției viscerale și influențarea secreției de acid clorhidric.

Efectul infecției cu *Helicobacter pylori* asupra motilității gastroduodenale

S-a sugerat că inflamația peretelui gastric, provocată de HP, ar favoriza producerea unei gastropareze. Au fost efectuate mai multe studii radio-izotopice pentru a urmări corelația între evacuarea gastrică la bolnavii dispeptici și infecția cu

Helicobacter pylori. Unii autori (Wegener și colab., 1992; Fabre și colab., 1993; Caballero-Plasencia și colab., 1995) nu au evidențiat modificări motorii ale stomacului. Însă câteva lucrări au pus în evidență prelungirea evacuării gastrice pentru solide (Andreica și colab. 1989; Fabre și colab. 1993). Un rezultat de compromis au publicat Scott și colab. (1993), care au constatat o prelungire ne semnificativă a evacuării gastrice. Studii din România (D.Dumitrașcu, O.Pascu) pledează pentru lipsa de diferență în viteza de evacuare gastrică la dispepticii funcționali cu sau fără infecție cu *Helicobacter pylori* a unui prânz mixt.

Tucci și colab. (1992), au observat o hipomotilitate antrală la manometria gastroduodenală la dispepticii infectați cu *Helicobacter pylori*, comparativ cu cei neinfecțați.

În concluzie considerăm, că infecția cu *Helicobacter pylori* poate modifica motilitatea gastrică, în special contractilitatea antrală. Dar această modificare este dificil de pus în evidență și are probabil o amplitudine și o prevalență redusă.

Efectul infecției cu *Helicobacter pylori* asupra secreției gastrice

Infecția acută cu *Helicobacter pylori* inhibă tranzitor secreția acidă din stomac.

Infecția cronică stimulează secreția de gastrină, atât la subiecții asimptomatici, cât și la dispepticii funcționali. Consecița este o hipersecreție gastrică bazală și stimulată. Este probabil că, la o parte dintre dispepticii funcționali, durerea să fie cauzată de nivelele majorate ale secreției acide, în special la subgrupul cu dispepsie de tip ulceros.

Efectul infecției cu *Helicobacter pylori* asupra sensibilității viscerale

S-a elaborat ipoteza că *Helicobacter pylori* ar putea interveni în patogeneza simptomelor prin modificarea sensibilității viscerale. După cum se știe, pragul percepției la distensie intraluminală este redus în dispepsia funcțională. Studii cu barostatul nu au relevat diferențe semnificative vizând sensibilitatea viscerală nici la nivelul stomacului, nici la nivel duodenal. Dar într-un subgrup, la care intensitatea inflamației era mai mare, au fost descrise deosebiri semnificative.

În concluzie, studierea rolului patogenetic al infecției cu *Helicobacter pylori* în producerea dispepsiei funcționale este în curs de aprofundare. *Helicobacter pylori*

este totuși responsabil, în subgrupele de dispeptici, de producerea simptomelor, dacă inflamația bacteriană este intensă (titrul de anticorpi anti HP înalt).

FACTORI DE RISC

Printre cauzele posibile și mecanismele care conduc spre apariția dispepsiilor funcționale se disting următorii factori:

- Factori alimentari
- Gastrita
- Toxice
- Stresul
- Infecția
- Antiinflamatoarele
- Alți factori

Factorii alimentari

Cele mai recunoscute alimente declanșatoare de simptome în sfera tubului digestiv proximal sunt: alimentele acide, condimentate, grase, hiperosmolare sau cele greu digerabile.

Efectul alimentelor diferă în funcție de particularitățile individuale și au o varietate mare de răspunsuri la cele mai diferite alimente. Există pacienți care au toleranță aparent paradoxală, incriminând alimente aparent dietetice și tolerând alte alimente, reputat cauzatoare de simptome.

Intoleranța la grăsimi este tradițional considerată ca dovada unei afecțiuni biliare. Această concepție este depășită în prezent, când se știe că receptorii lipidici din mucoasa duodenală produc alterarea tonusului gastric, relaxarea antrului și distribuția alterată a conținutului alimentar. De aceea se consideră în prezent că grăsimile provoacă simptome nu prin aparatul biliar ci prin inducerea unei dispepsii funcționale.

Spre deosebire de alimentele acide și hiperosmolare, care declanșează simptome de tip ulceros, lipidele determină de obicei simptomele dispepsiei de distomotilitate. Administrarea de lipide la un prânz-test provoacă la normali și dispeptici prelungirea

timpului de evacuare gastrică, iar la dispeptici cauzează în plus o modificare a repartiției intragastrice a conținutului alimentar. În plus simptomele dispeptice pot fi condiționate nu doar de hipersensibilitatea viscerală, dar și de hipersensibilitatea chemoreceptorilor intestinului subțire la acțiunea iritanților alimentari.

Condimentele sunt de asemenea considerate nocive în dispepsie. Toleranța la ele depinde de reactivitatea individuală. Deși s-a crezut inițial că sunt ulcerogene, se știe acum că ingredientele picante care conțin piper roșu, au, de fapt, un efect gastroprotector. Ele conțin capsicină care eliberează oxid nitric. Oxidul nitric produce vasodilatație și deci previne apariția leziunilor mucoasei gastrice. Pe de altă parte, s-a demonstrat că ceapa protejază contra cancerului gastric.

Nu doar calitatea, ci și cantitatea joacă un rol în declanșarea simptomelor dispeptice (anume ingestia de volum mare de alimente, în grabă poate declanșa dureri epigastrice și/sau disconfort abdominal). Circa 50% dintre dispepticii unui studiu francez corelau producerea simptomelor cu mesele consumate în grabă (Bruley des Varannes și colab. 1988).

Adesea temperatura alimentelor este considerată nocivă. Într-adevăr, alimentele reci inhibă viteza de evacuare gastrică și poate declanșa durere sau jenă epigastrică. Ritmul alimentației este și el incriminat, anume orarul alimentar neregulat.

Gastrita. Este controversată relația cauză-efect dintre gastrită și dispepsia funcțională. Cam jumătate dintre dispepticii funcționali au gastrită, iar simptomele nu se corelează cu inflamația.

Toxice. Principalele toxice incriminate sunt consumul de alcool și de tutun. Despre fumat se poate spune că este nociv atât în boala ulceroasă, cât și în declanșarea simptomelor dispeptice funcționale. Peste 10% dintre pacienți consideră că fumatul le declanșează simptomele.

Alcoolul este și el incriminat de peste 10% dintre dispepticii funcționali. Alcoolul concentrat provoacă hipersecreție gastrică, berea poate provoca eructații și balonare, iar vinul poate cauza simptome de reflux.

De consumul de cafea se plâng tot circa 10% dintre dispeptici. Ea stimulează secreția gastrică și favorizează refluxul gastroesofagian.

Deși există corelații între factorii de risc dietetici și simptomele dispeptice, totuși până acum lipsesc dovezile epidemiologice cauză-efect.

Stresul. Rolul stresului a fost elucidat anterior.

Infecția cu Helicobacter pylori. Aproximativ 50-60% dintre cazurile cu dispepsie funcțională au unul din testele pentru depistarea infecției cu Helicobacter pylori pozitiv. Rolul infecției cu Helicobacter pylori în patogenia dispepsiilor funcționale a fost descris anterior.

Antiinflamatoarele. Circa 10-20% dintre consumatorii de analgezice acuză dureri epigastrice, dar nu există o corelație a simptomelor cu leziunile endoscopice macroscopice. Aspirina, luată separat, este mai frecvent consumată de dispeptici decât de non-dispeptici. Pe de altă parte, se poate presupune că dispepticii se autotratează cu analgezice din proprie inițiativă și din ignoranță.

Alți factori. Studii diverse au stabilit corelații între anumiți factori de mediu și simptomele dispeptice de tip funcțional: aero-ioni mici negativi, magnetism terestru, explozii solare ș.a. Importanța lor trebuie confirmată de studii multicentrice.

Există unele tentative de a identifica factori genetici de risc. Până acum nu s-a putut identifica vreun astfel de factor, care să coreleze cu simptomele sau cu colonizarea cu Helicobacter pylori.

CLINICA

Tabloul clinic al dispepticului funcțional are elemente caracteristice tuturor sindroamelor dispeptice, dar și particularități capabile să le individualizeze, atât față de sindroamele dispeptice organice, cât și prin diferențierea subtipurilor patogenetice de dispepsii funcționale.

Se disting următoarele tipuri (variante) clinice ale dispepsiilor funcționale:

- Tip ulceros
- Tip dismotilitate
- Varianta nespecifică

Simptomele dispeptice sunt cele binecunoscute: durere epigastrică, balonare postprandială epigastrică (a nu se confunda cu meteorismul care produce balonare

periombilicală și flatulență, simptom întâlnit în sindromul intestinului iritabil), inapetență, sațietate precoce, greață, vărsături. Reamintim că după concepții ceva mai vechi, simptomele biliare funcționale (diskineziile oddiene și veziculare), dar și simptomele esofagiene, precum pirozismul, făceau parte din sfera dispepsiilor funcționale.

În dispepsia funcțională **tip ulceros** bolnavii acuză dureri sau disconfort epigastral, care apar a jeun (dureri flămânde), uneori pot fi dureri nocturne, care remit după ingestia de alimente sau la administrarea de preparate antiacide. Manifestările pot îmbrăca periodicitatea ulcerului duodenal. Ele corespund clasicului „sindrom dispeptic hipersten”. Această variantă a dispepsiilor deseori este asociată cu gastritele cronice *Helicobacter pylori* pozitive, cu stările de hiperclorhidrie (hiperclorhidria deseori rămâne și după tratamentul de eradicare a *Helicobacter pylori*). În aceste cazuri, în lipsa modificărilor morfologice specifice gastritelor cronice, simptomele dispepsiei funcționale pot recidiva. Deseori reparația lor este anticipată de stresuri psihoemoționale sau de dereglările în dietă.

În varianta de **tip dismotilitate** tulburările dispeptice, de obicei, apar sau se amplifică după ingestia de alimente și se caracterizează prin sațietate precoce, senzație de plenitudine în epigastru, greață, vomă, senzații de disconfort epigastral, balonare epigastrală, inapetență. Ele corespund clasicului „sindrom dispeptic hiposten” din trecut.

Varianta nespecifică a dispepsiei funcționale se deosebește prin lipsa semnelor clinice caracteristice de bază. Iar acuzele expuse de pacienți nu pot fi incluse în nici una dintre variantele expuse anterior. Ea poate fi combinația ambelor variante ale dispepsiei funcționale la același pacient.

Anterior dispepsia funcțională includea și varianta cu reflux, cu acuzele caracteristice de pirozism, eructații, senzații de arsuri epigastrice în proiecția xifoidului. În prezent acești bolnavi au fost excluși din grupul de dispepsii funcționale, deoarece au intrat în grupul de bolnavi cu boală de reflux gastroesofagian.

Simptomele din cadrul sindromului dispeptic au fost prezentate în tabelul 1.

Intensitatea simptomelor este variabilă și poate fi cuantificată prin diverse scale (GLADYS, Glasgow, ș.a.)

Intensitatea mai poate fi ierarhizată după criterii cronologice combinate cu cele de frecvență (tabelul 9).

Tabelul 9.

Caracteristici ale intensității durerii epigastrice

Caracteristici	Prevalență după intensitate %
Frecvența >17/săptămână	28
Severă și foarte severă	11
Vechime >10 ani	32
Durata >2 ore	20
Periodică	66
Trezire din somn	41

Un scor ușor aplicabil este următorul: pentru șase simptome (durere, greață, vărsătură, inapetență, distensie postprandială și eructații) se acordă următorul punctaj: 0 = lipsa simptomului; 1 = de intensitate redusă, nu solicită tratament; 2 = intensitate medie, necesită tratament; 3 = intensitate mare, împiedică activitatea obișnuită.

Mai sofisticat este alt scor, care asociază intensitatea cu frecvența. În funcție de frecvență, se adaugă un alt factor, de la 0 = niciodată – la 4 = foarte des, care poate fi înmulțit cu scorul intensității. Pentru evaluarea simptomelor, se pot folosi scale analog-vizuale: se cere pacientului să reprezinte grafic evoluția simptomelor, notând simptomele în fiecare zi și utilizând o scală de la 0 la 10 sau de la 0 la 100.

Prevalența simptomelor se reduce progresiv, odată cu înaintarea în vârstă, dar, paradoxal, crește tendința de prezentare la medic.

Particularități psiho-comportamentale

Particularitățile psiho-comportamentale au fost analizate anterior în compartimentul patogeniei.

Dar totuși este de menționat că trăsăturile de personalitate sunt cele care influențează prezentarea subiectului dispeptic la consultație. Într-adevăr, doar circa un sfert dintre pacienții cu simptome frecvente (peste 6 pe an) simt necesitatea de a se prezenta la consultații medicale. Dintre aceștia, 69% solicită sprijinul medicului, deoarece acuzele sunt întense, un număr aproape similar (66%) din cauza anxietății și 41% pentru a cunoaște cauza, de teama unei boli severe (Talley și colab. 1993).

O trăsătură comportamentală este și tendința de automedicație a dispepticilor funcționali. Ei recurg nu doar la medicamente justificate, dar chiar și la analgice de tip antiinflamator și la medicina alternativă.

Examen fizic

Examenul clinic nu relevă, în general, modificări obiective în sindroamele dispeptice funcționale. Rareori se evidențiază sensibilitatea la palparea profundă în regiunea epigastrică sau a punctului duodenal. Anamnestice nu se constată scădere în greutate, nici alterarea stării generale.

Faciesul poate releva trăsături melancolice sau depresive (semnul omega sau lambda al frunții).

Au fost izolate două grupuri mari de bolnavi dispeptici prin analiza multifactorială (Stanghellini și colab 1995). Unul cuprinde mai ales bărbați, normoponderali, la care predomină durerea și care pot fi înscrși în grupa dispepsiei de tip ulceros. Cealaltă grupă e constituită mai ales din femei, subponderale, la care nu predomină durerea ci greața și distensia postprandială, având și evacuarea gastrică prelungită și care corespunde dispepsiei de dismotilitate.

Tulburări alimentare în dispepsia funcțională

Bolnavii cu tulburări alimentare au modificări ale funcției digestive, dintre care mai frecvente sunt întârzierea evacuării gastrice și a tranzitului gastrointestinal. Astfel de modificări pot surveni și în dispepsia funcțională. Date empirice sugerează că dispepsia funcțională poate să se asocieze cu tulburările alimentare (Porcell și colab 1998). Mai recent, aceiași autori au comunicat o prevalență mai mare a episoadelor

anamnestice de anorexie și de bulimie la dispepticii funcționali (15,7%), în comparație cu bolnavii cu suferințe organice gastroduodenale (3,1%). Simptomele funcționale gastrointestinale au apărut la mulți pacienți în perioada, când ei acuzau tulburări de alimentație și au persistat și după ce tulburările alimentare s-au ameliorat. Dispepsia funcțională și tulburările de alimentație, ca două categorii de suferințe digestive, au în comun factori de risc parțial similari și tulburări fiziopatologice asemănătoare. Se recomandă investigarea tulburărilor de alimentație în istoricul pacienților cu simptome funcționale gastrointestinale.

Semne de alarmă

Există simptome și semne care sugerează, de la bun început, existența unei leziuni organice. Acestea sunt: inapetența, pierdere în greutate, paloare, dureri toracice nocturne, hemoragie digestivă, febră, disfagie, odinofagie, vărsături persistente, durere constantă sau severă ori iradiată în spate, istoric familial de cancer, tumoare abdominală, anemie, icter, ascită, hepatomegalie, splenomegalie. Probe de laborator reflectă: anemie, VSH crescut. Acestea se numesc semne de alarmă și exclud patologia funcțională digestivă. Lipsa lor, starea generală bună, probele de laborator normale, labilitatea psihoemoțională sunt argumente în favoarea patologiei funcționale.

Se propun câteva formulări ale diagnosticului de dispepsie funcțională:

- Dispepsie funcțională tip ulceros în faza de acutizare.
- Dispepsie funcțională de tip dismotilitate, în faza de acutizare.
- Dispepsie funcțională varianta nespecifică, în faza de remisie instabilă.

Aceste formulări de diagnostic sunt posibile numai după o investigație completă și desfășurată pentru excluderea patologiei organice sau a unei boli de sistem.

Până la efectuarea investigațiilor, se admite comentariul în paranteze precum că diagnosticul este prezumtiv și a fost suspectat pe baza semnelor clinice.

Clasificarea internațională nu prevede detalizarea „fazei de acutizare sau de remisie”, însă normele de formulare a diagnozei în țara noastră necesită prezentarea acestora, din considerentele expertizei vitalității muncii.

DIAGNOSTICUL TULBURĂRILOR DISPEPTICE

Diagnosticul dispepsiei funcționale este bazat pe semne clinice, dar și pe investigații de laborator și instrumentale.

Conform concluziilor Comisiei Internaționale a Grupului de Lucru în problemele elaborării și perfectării criteriilor diagnostice ale maladiilor funcționale ale tractului gastrointestinal (Roma, 1999), diagnosticul dispepsiilor funcționale, din punct de vedere al clinicii, poate fi stabilit în caz de respectare a următoarelor **trei condiții**:

- 1. Existența semnelor dispeptice permanente sau recidivante (dureri sau senzații de disconfort, localizate în epigastru pe linia mediană), care depășesc o perioadă de timp de 12 săptămâni pe parcursul ultimului an.**
- 2. Investigarea pacientului, care include și examenul endoscopic superior, nu a depistat patologie organică, care ar lămurii simptomele existente.**
- 3. Lipsa semnelor de intestin iritabil (remiterea semnelor dispeptice după defecație, modificările frecvenței scaunului și a caracterului maselor fecale).**

După clasificarea de la Roma, se constată că simptomele pot fi grupate în sindroame, caracterizate destul de bine pe baza unor criterii diagnostice, ele fiind următoarele (tabelul 10):

Criteriile de la Roma de diagnostic al dispepsiei funcționale (1999)

Dispepsie funcțională	
<p>1. Trei luni sau mai mult de durere sau disconfort centrate în abdomenul superior.</p> <p>2. Nici un semn clinic, biochimic, endoscopic sau ultrasonografic de boală organică ce ar putea explica simptomele.</p>	
<p style="text-align: center;">Dispepsie de tip ulceros</p> <p>Trei sau mai multe dintre următoarele, dar durerea în etajul superior trebuie să predomine:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Durere bine localizată în epigastru 2. Durere ameliorată de alimentație (în peste 25% din cazuri) 3. Durere ameliorată de antiacide sau antisecretorii 4. Durere care apare pe nemâncate 5. Durere care uneori trezește din somn 6. Dureri periodice cu remisii și recăderi 	<p style="text-align: center;">Dispepsie de tip dismotilitate</p> <p>Durerea nu este simptomul dominant. Disconfortul abdominal este prezent totdeauna. El este cronic și se caracterizează prin trei sau mai multe condiții dintre următoarele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sațietate precoce 2. Senzație de plenitudine postprandială 3. Greață 4. Erucții și vomă recurentă 5. Balonare în etajul superior abdominal neînsoțită de distensie 6. Disconfortul frecvent agravat de alimentație
Dispepsie nespecifică	
<p>Simptomele nu respectă criteriile de dispepsie ulceroasă sau de dismotilitate</p>	

Chestionar pentru diagnosticul dispepsiei funcționale

(după Drossman, 1994)

1. Ați avut în ultimele 3 luni episoade de disconfort sau durere în partea superioară a abdomenului sau la stomac?
 1. da
 2. nu (dacă nu, treceți la întrebarea 7)
2. Între episoade, aveți intervale libere de cel puțin două săptămâni?
 1. da
 2. nu
3. Disconfortul sau durerea apar într-o zonă mică din abdomen sau din stomac?
 1. da
 2. nu
4. Disconfortul sau durerea apar.....(bifați)
 1. înaintea meselor (foame dureroasă)
 2. după mese
 3. noaptea
 4. în somn
 5. nici una dintre cele de mai sus
5. Este disconfortul sau durerea însoțită de(bifați)
 1. greață
 2. vomă sau regurgitare
 3. pierderea apetitului
 4. balonare (senzație de distensie în abdomenul superior)
 5. sațietate rapid după ce ați început să mâncați
 6. eructații
 7. arsuri în piept
 8. nici una dintre cele de mai sus
6. Acest disconfort sau durere este ușurată de(bifați)
 1. mâncare
 2. medicamente antiacide

7. Disconfortul sau durerea sunt însoțite de senzația neplăcută că alimentele rămân în stomac?

1. da
2. nu

Interpretarea acestui chestionar este următoarea:

- Dispepsie funcțională: da la întrebarea 1, dacă se exclude refluxul gastroesofagian funcțional și intestinul iritabil
- Dispepsie funcțională de tip ulceros: da la întrebarea 1 + trei sau mai multe din:

Întrebarea 2 = da + întrebarea 3 = da + întrebarea 4 = 1,

Întrebarea 4 = 3, întrebarea 6 = 1, întrebarea 6 = 2

- Dispepsie funcțională de tip dismotilitate: da la întrebarea 1 + trei sau mai multe din:

Întrebarea 4 = 2, întrebarea 5 = 1, întrebarea 5 = 2,

Întrebarea 5 = 5, întrebarea 5 = 6, întrebarea 5 = 7

- Dispepsia nespecifică: da la întrebarea 1, dar insuficient pentru diagnosticul dispepsiei ulceroase sau de dismotilitate.

Programul de investigații:

Grupul I – metode nespecifice de diagnostic:

1. Analiza sângelui generală (eritrocite, leucocite, formula leucocitară, VSH)
2. Analiza urinei generală
3. Analiza maselor fecale (la helmintoze, coprograma, la sânge ocult)
4. Probe biochimice ale sângelui (K, Ca, Na, Cl, glucoză, proteină totală, fracții proteice, bilirubină, uree, creatinină, ALT, AST, fosfatază alcalină, gama GTP)
5. ECG
6. USG abdominală

Metodele de diagnostic de laborator și cele instrumentale enumerate în acest grup sunt nespecifice și se utilizează pentru a exclude patologia organică atât

digestivă, cât și a altor organe și sisteme. Pe lângă metodele nespecifice, există și investigații (**grupul II**), care permit evaluarea stării stomacului din aspect endoscopic, morfologic și funcțional:

1. Gastroscoapie
2. Evacuarea antrului
3. Evacuarea stomacului proximal
4. Flux transpiloric
5. Volumul stomacului prin ecografie tridimensională
6. Scintigrafie
7. Electrogastrografie
8. Examinarea secreției acide
9. Barostat
10. Manometriă gastroduodenală
11. Examen radiologic
12. Permeabilitatea gastroduodenală
13. Explorarea infecției cu *Helicobacter pylori*

Gastroscoapie

Prima explorare la care trebuie expus pacientul dispeptic este endoscopia digestivă superioară. Endoscopia digestivă superioară se practică în condiții obișnuite, fără nici un fel de particularitate.

Rolul endoscopiei este acela că poate evidenția leziuni organice care îndepărtează diagnosticul de dispepsie funcțională: ulcer gastric sau duodenal, sau esofagită. Aspecte macroscopice de gastrită, duodenită, hernie hiatală se întâlnesc frecvent la dispepticii supuși endoscopiei. Inflamația cronică a mucoasei gastrice și a celei duodenale este încadrată în schimb în dispepsia funcțională, deoarece simptomele pacienților nu pot fi explicate de prezența gastritei și a duodenitei cronice. Excepție fac gastrita și duodenita erozive, acestea fiind o formă de manifestare a bolii peptice.

Lipsa unor leziuni endoscopice la bolnavii dispeptici este un argument în favoarea naturii funcționale a dispepsiei. Chiar dacă la biopsie apare infiltrat

inflamator la nivelul mucoasei gastrice sau bulbare, diagnosticul de dispepsie funcțională nu este modificat, deoarece și în acest caz, leziunile microscopice nu determină simptomatologia care a necesitat gastroscopie.

Efectuarea endoscopiei este un bun prilej pentru testarea infecției cu *Helicobacter pylori* (test ureazic).

În general, nu există o concordanță între datele clinice și cele endoscopice. Nu poate fi prevăzută leziunea depistată endoscopic pe baza simptomelor care au condus la indicarea endoscopiei.

Endoscopia se impune a se practica mai ales la pacienții vârstnici și cu test respirator pozitiv pentru *Helicobacter pylori*, deoarece la aceștia este mai mare riscul de leziuni organice, chiar cu potențial malign.

Metode pentru aprecierea evacuării antrului

Evacuarea gastrică este una dintre principalele proprietăți ale stomacului. Ea asigură pasajul conținutului gastric în duoden, în vederea continuării proceselor de digerare și de absorbție. În anii -80 au fost propuse mai multe metode de estimare a evacuării gastrice, dar tehnica ecografică, aparținând lui Bolondi și colab., 1985, este impusă cel mai mult. Ea se bazează pe măsurarea ariei și a volumului antral în planul sagital, care cuprinde aorta abdominală și vena mezenterică superioară.

Metoda a fost ulterior simplificată de mai mulți autori. În prezent ea constă din stabilirea ariei antrale la nivelul indicat de Bolondi, a jeun și la intervale regulate de timp, după ingestia unui prânz-test. Prânzul-test poate fi lichid, semisolid sau mixt, cu diferite valori calorice, servite la temperatura camerei sau la 35°C. Pentru investigarea de rutină se recomandă prânzuri semisolide, care dau o bună vizibilitate ecografică și care solicită contractilitatea antrală (Dumitrașcu și colab. 1995).

Se aplică următoarea tehnică de examinare: pacientul este a jeun sau fără a consuma alimente, care alterează contractilitatea musculaturii netede. Pacientul se așază cu capul ridicat la 15-30°. Se administrează prânzul în volum de 250-500 ml. Pentru identificarea antrului se folosește traductorul de 3,5 sau 5 MHz, luând ca reper aorta și mezenterica superioară. Se calculează aria antrului în mod automat sau după

formula elipsoidei. Pacientului i se propune prânzul, care necesită să fie consumat în 4-5 minute, după care se stabilește din nou aria antrului. Astfel se determină **distensia antrală postprandială** (raportul dintre ariile a jeun și postprandială, exprimate în procente). Apoi se fac măsurări ale ariei antrale la intervale de timp egale (fiecare 10 sau 15 minute) timp de 1-2 ore. Se calculează diferența dintre aria gastrică la fiecare determinare postprandială și aria antrală a jeun. Considerând 100% aria antrală la momentul 0 postprandial, se poate calcula raportul procentual al ariei antrale la fiecare măsurare comparativ cu nivelul 0. Astfel se obține **curba de retenție gastrică** – alt parametru, care caracterizează evacuarea gastrică.

Metoda are avantajul neinvazivității, este repetabilă și deci utilă studiilor farmacologice și este ușor acceptată de către pacienți. De asemenea oferă detalii asupra contractilității antrale și a tranzitului gastric, pe care celelalte metode de măsurare ale evacuării gastrice nu le pot furniza. Dezavantajul principal îl constituie necesitatea unui investigator experimentat și faptul că este consumatoare de timp. Rezultatele nu pot fi standartizate universal, fiecare laborator având valorile normale proprii în funcție de prânzul utilizat și de intervalele de timp la care se fac măsurătorile.

Contractilitatea antrală se urmărește într-o poziție oblică a traductorului, cuprinzând antrul, pilorul și duodenul. La un prânz nutritiv lichid se evidențiază contracțiile antrale cu frecvența 3/minut. Înregistrând video contracțiile antrale pe intervale de 2-3 minute la câte 10-15 minute, se poate stabili retroactiv frecvența și amplitudinea contracțiilor, al căror produs reprezintă **indicele de motilitate**. Astfel se pot număra și acele contracții antrale care alternează cu contracții duodenale, ceea ce caracterizează **coordonarea antroduodenală**.

Metode pentru aprecierea evacuării stomacului proximal

Măsurarea stomacului proximal, deci a acomodării gastrice, utilizând ecografia, a fost introdusă în practică de Gilija și colab în 1995. Metoda propusă prevede următoarele faze:

Pacientul se așază pe un pat sau într-un fotoliu, înclinat la 60^0 față de orizontală. Traductorul sectoral de 3,5 MHz este situat în epigastru la nivelul rebordului costal stâng și orientat cranial. Pentru estimarea dimensiunilor stomacului proximal sunt folosite două măsurări. Prima este o secțiune sagitală cu bazinetul renal stâng în proiecție longitudinală, cuprinzând și lobul hepatic stâng și coada pancreasului. În această poziție se observă stomacul proximal în ax longitudinal. Se determină aria stomacului proximal, trasând conturul stomacului din vârful fundusului până la 7 cm pe axa longitudinală a stomacului.

Apoi se întoarce traductorul cu 90^0 în sens orar și se obține o secțiune frontală oblică, ce cuprinde și hemidiafragmul stâng, vârful fundusului și ficatul. Pe această figură se stabilește diametrul transversal maxim. Înmulțind aria din secțiunea sagitală cu diametrul din secțiunea stomacului proximal, se obține volumul stomacului proximal. Utilizând aceste date, se poate calcula fracția de evacuare a stomacului prin formule speciale. Metoda are o bună reproductibilitate, dar deocamdată nu s-a răspândit, ca și metoda de evacuare a antrului. Măsurătorile se fac postprandial (nu și a jeun). Prânzul trebuie să fie lichid, utilizându-se volume de 500 ml.

Studierea fluxului transpiloric

Prin ecografie Doppler a fost studiat fluxul transpiloric. Această metodă permite reflectarea evacuării gastrice (curbele anterograde), dar și a refluxului duodeno-gastral (curbele retrograde). Prânzul-test trebuie să fie lichid, în volum de 500 ml. Cu această metodă se observă contracțiile antropilorice. Acestea sunt coordonate în 2/3 cazuri. Dar se constată și reflux fiziologic la mijlocul ciclului (mid-cycle reflux) și un reflux fiziologic la finele ciclului (end-cycle reflux). Evacuarea transpilorică apare la 90 sec. după ingestia prânzului-test nutritiv lichid. (Hausken și colab. 1992).

Aprecierea volumului stomacului prin ecografie tridimensională

Prin ecografia tridimensională se poate calcula volumul stomacului. Această metodă prevede utilizarea unui scanner ecografic care înregistrează 81 imagini ecografice consecutive (la fiecare 3 secunde fiind înclinat sub unghi de 90 grade).

Astfel se creează imaginea de volum a stomacului. Acest volum poate fi măsurat prin calcule speciale.

Examenul radiologic al stomacului

Această metodă permite vizualizarea structurii peretelui gastric și duodenal, iar în cazul medicului radiolog experimentat este posibilă vizualizarea stenozei sau dilatării oricărei porțiuni a tractului gastrointestinal, poate fi suspectată încetinirea evacuării gastrice, excluderea patologiei organice.

Metoda scintigrafică

Această metodă este considerată „standardul de aur” în examinarea vitezei de evacuare gastrică. Prânzul poate fi lichid sau solid, marcat cu izotopi. Imaginea scintigrafică, căpătată în anumite intervale de timp, permite calcularea vitezei de evacuare gastrică, care reflectă reacția neuro-musculară a stomacului ca răspuns la înghesia de alimente. Neajunsul acestei metode constă în imposibilitatea aprecierii cauzei încetinerii evacuării gastrice (obstacol mecanic sau disfuncție motorie). Avantajul metodei constă în neinvazivitate și oferă posibilitatea de a examina funcția de evacuare gastrică pe un termen mai prelungit, fără a provoca incomodități pacientului. Dezavantajul este că pacientul se supune acțiunii unei doze de radioactivitate.

Electrogastrografia

Metoda electrogastrografie permite înregistrarea activității mioelectrice a stomacului cu ajutorul electrozilor aplicați în regiunea epigastrică. EGG reflectă ritmicitatea mioelectrică a stomacului, astfel pot fi constatate aritmiile gastrice. Semnalele EGG coincid totalmente cu frecvența undelor lente ale stomacului (pacesetter-potențiale), înregistrate de electrozii situați în seroasa sau mucoasa gastrică. Ritmul EGG normal este de 3 (2,4 – 3,6) unde/minut. Ritmuri patologice care pot fi înregistrate pe EGG sunt: bradigastrica (EGG plată sa până la 2,4

unde/minut) și tahigastria (3,6 – 9,9 unde/minut). Electrogastrografia este o metodă atraumatică și inofensivă.

Manometria gastroduodenală

Este o metodă rezervată centrelor specializate în motilitate. Se efectuează cu traductori de presiune care recoltează presiunea din stomac a jeun și postprandial. Există două tipuri mari de traductori. Unii sunt externi și stabilesc presiunea din stomac printr-un sistem de catetere găurite, perfuzat cu apă distilată la presiune constantă. Determinarea presiunii la diferite nivele permite studiul progresiei undelor peristaltice. Alți traductori sunt miniaturizați și se introduc în lumenul gastric (traductori solizi). Aceștia sunt mai scumpi, se defectează mai ușor, dar se consideră a fi mai preciși. Utilajul pentru manometria gastrică este reprezentat schematic în figura 11.

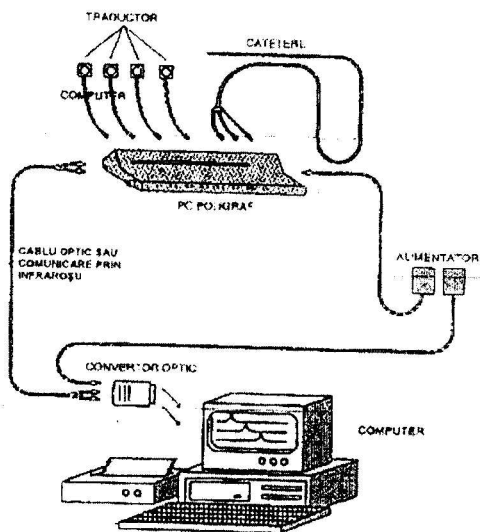


Figura 11. Schema sistemului de manometrie digestivă staționară

Manometria a jeun identifică complexe motorii migratorii. În condiții normale evidențiază postprandial contracții fazice ale fundusului gastric, pe când în antru apar contracții care se propagă spre duoden prin pilor.

În condiții patologice manometria gastroduodenală poate depista anomalii de motilitate: hipomotilitate antrală, cu sau fără aritmii antrale, hipertonie pilorică, spasm piloric, hipotonie duodenală, hipertonie duodenală, unde retrograde în duoden.

Barostatul

Cu ajutorul acestui aparat poate fi măsurat tonusul muscular al stomacului proximal. Barostatul constă dintr-un dispozitiv capabil de a menține o presiune constantă într-o pungă de aer introdusă în stomac. Presiunea se menține constantă prin reglarea volumului de aer din pungă. Variațiile de volum ale pungii la presiune constantă, reflectă tonusul muscular gastric. Tehnic, barostatul aplică o presiune redusă pe stratul muscular circular al stomacului și apreciază variația de lungime a fibrelor musculare, deci variația de volum. Presiunea din pungă este cu 1-2 mmHg mai mare decât presiunea intraabdominală. În dispepsia funcțională se constată relaxare deficitară a stomacului proximal, comparativ cu relaxarea observată la martorii sănătoși.

Aparatul poate fi utilizat pentru testarea percepției viscerale. În dispepsia funcțională se reduce pragul de percepție viscerală la circa 40-50% dintre subiecți.

Permeabilitatea gastroduodenală

Permeabilitatea este o noțiune contrapusă celei de barieră. Ea presupune penetrarea barierei gastrointestinale, dar nu prin celulele mucoase, ci prin spațiile intercelulare.

Permeabilitatea se măsoară prin tehnici bazate pe absorbția diferită a două-trei substanțe și prin determinarea concentrației acestora în urină, prin cromatografie în strat lichid de înaltă presiune (HPLC). Ca alternative sunt utilizate metode radioizotopice.

Pentru estimarea permeabilității în segmentul tubului digestiv, responsabil de dispepsiile funcționale, a fost propus testul cu sucroză. Sucroza pătrunde prin spațiile intercelulare în mediul intern, astfel că gradul de permeabilitate se va calcula din dozarea acestei substanțe. În prezența unor leziuni organice (gastrite severe, boala Crohn, ulcer), permeabilitatea pentru sucroză este crescută. Această metodă poate exclude unele leziuni organice și poate orienta diagnosticul spre dispepsia funcțională, dar nici ea nu este de uz curent.

Explorarea infecției cu *Helicobacter pylori*

Prezența infecției cu HP se poate realiza invaziv, prin secțiuni histologice cu colorație Giemsa, Warthin-Starry, Gram; prin amprentă de mucoasă gastrică (colorația Wayson); cultură pe medii speciale; testul ureazei, care permite un verdict rapid.

O metodă neinvazivă, care încă nu este disponibilă, este testul respirator cu C13 sau C14. Această metodă este accesibilă studiilor epidemiologice, deoarece poate fi folosită la populația generală. Testele bazate pe determinarea anticorpilor din ser sau din salivă, prin ELISA, permit depistarea contactului cu infecția bacteriană, fără a putea preciza dacă ea este încă activă.

Consensusul European I, din 1997, de la Maastricht, a recomandat ca dispepticilor neinvestigați, sub 45 ani și în absența semnelor alarmante, să nu li se efectueze endoscopia de la început, ci să fie supuși unui test neinvaziv (test serologic, test respirator) pentru HP. Cei depistați HP pozitivi și cei care nu au fost tratați anterior pentru HP vor primi ambulator tratamentul pentru eradicarea HP.

S-a propus strategia „testează și tratează”, care prevede administrarea tratamentului de eradicare chiar fără testarea pentru HP. Strategia „testează și tratează” se justifică economic, dar nu este unanim acceptată.

Explorarea secreției acide

Pentru explorarea secreției acide se poate practica sondajul gastric standard cu stimularea secreției (cu histamină, dar mai corect cu pentagastrină sau alte peptide stimulatorie ale secreției gastrice). Utilă este monitorizarea pH-lui intragastric. Aceasta se realizează prin înghițire în stomac a unui electrod de sticlă. Electrocul plutește liber în stomac. Deoarece aciditatea antrală este superioară celei din corp, se recomandă amplasarea electrodului în porțiunea distală a stomacului. Există posibilitatea în prezent a înregistrării pe termen lung a pH-lui gastric.

DISPEPSIE

Istoric, examen fizic, probe de rutină, cu precizarea unora dintre cauze: boli pancreatice, hepatobiliare, AINS, insuficiență cardiacă, intoleranța la medicamente, SII

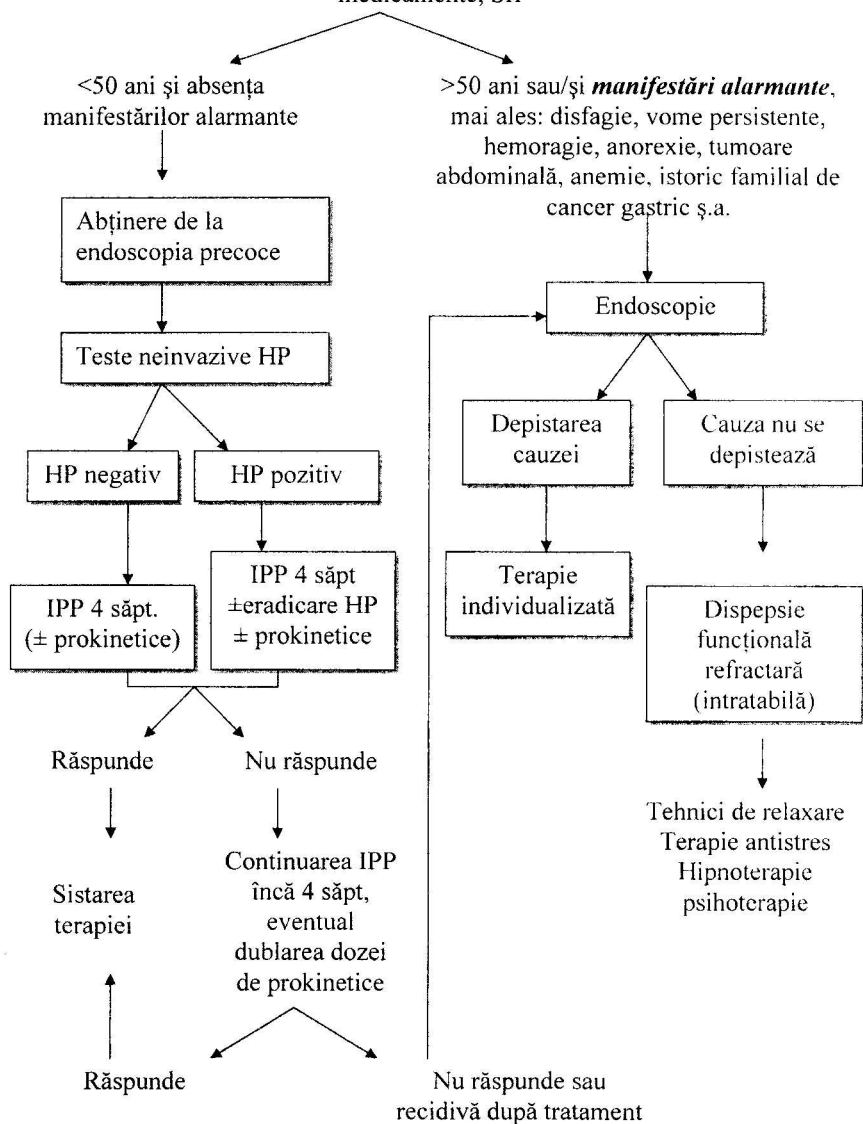


Figura 12. Algoritm de diagnostic al dispepsiei funcționale

În concluzia celor relatate, putem afirma că astăzi dispunem de o serie de tehnici și metode care ar putea evalua funcțiile stomacului: motorie, secretorie. Dar fiecare dintre aceste metode prezintă dezavantaje și restricții. Numai combinarea metodelor de diagnostic, din punct de vedere al complementarității și efectuarea lor după indicații asigură stabilirea corectă a diagnosticului de dispepsie funcțională.

În figura 12 se propune algoritmul de diagnostic al dispepsiei funcționale. Într-o primă etapă se exclud unele cauze ale dispepsiei care pot fi elucidate fără endoscopie: boli pancreatice, biliare, ciroză, insuficiența cardiacă, parazitoze, intoleranță alimentară sau medicamentoasă, cardiopatia ischemică etc.

După excluderea acestor cauze, atitudinea este diferită, în funcție de vârstă și/sau în funcție de prezența manifestărilor alarmante (disfagie, anorexie, vărsături persistente, hemoragie, istoric familial de cancer gastric etc.). La dispepticii peste 50 ani, sau indiferent de vârstă, la cei cu manifestări alarmante, se efectuează endoscopia digestivă superioară de la început și se instituie terapia adecvată leziunii evidențiate.

La dispepticii sub 50 ani și în lipsa manifestărilor alarmante, se instituie terapia empirică cu blocanți ai receptorilor histaminici sau cu inhibitorii pompei de protoni, pentru 4 săptămâni. Medicația prokinetică se adaugă de la caz la caz. Dacă simptomele persistă, se poate continua terapia cu IPP încă 4 săptămâni, eventual cu dublarea dozelor. Paralel, se instituie terapia de eradicare a *Helicobacter pylori* la cei depistați pozitivi la testul invaziv. Dacă nu se obțin rezultate sau dacă simptomele dispar, dar recidivează după tratament, se recurge la endoscopie. Evidențierea unei cauze organice impune tratamentul adecvat. Dacă nu se relevă nici o cauză organică, dispepsia se etichetează „dispepsie funcțională refractară (intratabilă)”, care poate reacționa la măsuri ca: tehnici de relaxare, terapie antistres, hipnoterapie, psihoterapie. Valoarea blocanților de receptori serotoninici (amelioarează sensibilitatea gastrică la distensie) nu este încă evaluată.

În ce privește terapia empirică antisecretorie, blocanții receptorilor histaminici sunt tot mai rar folosiți, întrucât superioritatea inhibitorilor pompei de protoni s-a demonstrat în toate situațiile, inclusiv în dispepsia AINS (antiinflamatorii nesteroidiene). Pe măsură ce costul endoscopiei scade, avantajele amânării

endoscopiei inițiale se reduc. Un studiu randomizat (Halter F et al, 1997) și controlat susține chiar un raport cost-eficiență superior la endoscopia precoce față de terapia empirică. De asemenea două treimi din dispepticii tratați de la început empiric, până la urmă necesită endoscopie. Indicația pentru endoscopia precoce chiar la dispepticii sub 45-50 ani și în lipsa manifestărilor alarmante devine astăzi o problemă care, ca și testarea pentru *Helicobacter pylori*, se va aprecia de la caz la caz de către fiecare medic.

Această strategie de diagnostic se bazează pe reducerea costului de diagnostic în grupul de pacienți cu risc minimal de boli organice. Însă calculele cheltuielilor pentru un pacient cu dispepsie funcțională trebuie să ia în considerație și faptul că dispepsia funcțională este o boală cronică. Deci pe lângă cheltuielile legate de investigații (FGDS), sunt necesare surse financiare pentru acoperirea și a altor cheltuieli (vizite repetate la medic, zile de concediu medical, costul medicamentelor etc.). În plus, eficacitatea tratamentului empiric nu stabilește definitiv diagnosticul de dispepsie funcțională și nu poate prognoza evoluția bolii.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Deseori simptomele dispeptice apar în cadrul altor patologii ale tractului gastrointestinal sau ale altor sisteme.

Anterior s-a menționat că dispepsia poate fi împărțită în două categorii:

- Dispepsie organică (>50%)
- Dispepsie funcțională (<50%)

Dispepsia organică

Aceasta cuprinde boli organice bine definite, care se manifestă prin simptome dispeptice. Se apreciază că aproximativ jumătate din bolnavii dispeptici prezintă simptome dispeptice secundare unor boli organice. Bolile organice frecvent însoțite de simptome dispeptice sunt enumerate în tabelul 11:

Boli organice frecvent asociate cu dispepsia

(J.E.Richter)

Leziuni organice ale sistemului digestiv	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ulcer gastric și duodenal ➤ Boli biliare ➤ Gastrită și duodenită ➤ Pancreatită ➤ Carcinom stomac, pancreas, colon ➤ Sindrom de malabsorbție ➤ Alte boli infiltrative ale stomacului
După administrarea de anumite medicamente	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Antiinflamatorii nesteroidice ➤ Antibiotice orale ➤ Teofilină ➤ Digitale ➤ Substituențele de K și Fe ➤ Alcool
Boli metabolice	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Diabet zaharat ➤ Hipo- și hipertireoidie ➤ Hiperparatireoidism ➤ Tulburări electrolitice
Diverse	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Boli ischemice cardiovasculare ➤ Boli de colagen

În tabelul 12 sunt reprezentate cauzele dispepsiei organice, care necesită a fi excluse la un pacient ce prezintă simptome dispeptice.

Tabelul 12.

Cauzele dispepsiei organice (după MC Quand)

Bolile tubului digestiv	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ulcer peptic 15-25% ➤ Boală de reflux gastroesofagian 5-15% ➤ Cancer gastric 1-3% ➤ Sindromul intestinului iritabil ➤ Gastropareză
Alte boli digestive	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ischemie intestinală cronică ➤ Parazitoze (Giardia lamblia, Strongiloides stercoralis) ➤ Malabsorbția carbohidraților (lactoză, fructoză) ➤ Volvulus gastric cronic ➤ Enteropatie glutenică ➤ Boala Crohn

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Amiloidoza stomacului și a intestinului subțire ➤ Boala Menetrier ➤ Gastroenterita eozinofilică ➤ Sarcoidoză ➤ Gastrită virală și fungică ➤ Tuberculoză și sifilis gastric
Boli hepato-biliare și pancreatice	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Litiază biliară ➤ Diskinezie de sfincter Oddi ➤ Ciroză ➤ Pancreatită cronică ➤ Cancer pancreatic
Neoplasmul intraabdominal	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cancer ovarian ➤ Limfom malign
Boli extradigestive	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Insuficiență cardiacă ➤ Cardiopatie ischemică dureroasă ➤ Diabet zaharat ➤ Boli tiroidiene (hipo- și hipertiroidie) ➤ Boli paratiroidiene ➤ Boli de colagen. Vasculite ➤ Sarcină ➤ Insuficiență renală (acută, cronică)
Dispepsia prin intoleranță alimentară	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Alcool, cafea, băuturi cu pH scăzut, condimente, lapte și alți carbohidrați în malabsorbție (sorbitol, fructoză)
Dispepsia prin intoleranța medicamentelor	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Aspirină și alte AINS ➤ Antibiotice (macrolide, metronidazol) ➤ Teofilină ➤ Digoxină ➤ Corticosteroizi ➤ Fier ➤ Clorură de potasiu ➤ Niacină ➤ Gemfibrozil ➤ Narcotice ➤ Chinidină ➤ Colchicină ➤ Estrogeni ➤ Levodopa ➤ Manitol (malabsorbția carbohidraților)

Etiologia dispepsiei organice:

Ulcerul peptic

Dispepsia organică are cel mai frecvent ca substrat ulcerul peptic, care explică 15-25% dintre dispepsii. Dintre dispepsiile de tip ulceros, 30-60% nu au ulcer.

Tabelul 13.

Diagnosticul diferențial al dispepsiei funcționale cu ulcerul gastroduodenal

(Frolkis, 1991)

Semnele	Dispepsie funcțională	Ulcer gastroduodenal
Ritm nictimeral al durerilor	Nu este caracteristic (durerile apar în orice timp al zilei)	Specific
Ritm sezonier al durerilor	Lipsește	Specific
Ritm multianual al durerilor	Lipsește	Specific
Evoluție progredientă	Nespecifică	Specifică
Durata maladiei	Mai frecvent 1-3 ani	Deseori peste 4-5 ani
Debutul bolii	Deseori în copilărie sau adolescență	Mai frecvent la maturi tineri
Ameliorarea durerilor postprandial	Nu este caracteristic	Specific pentru ulcerul duodenal
Dureri nocturne	Nu sunt specifice	Specifice pentru ulcerul duodenal
Apariția durerilor în legătură cu factorii psihoemoționali	Caracteristic	Este posibilă
Greutăți	Este frecventă	Nu este frecventă
Scaun	De obicei, normal	Mai frecvent constipații
Pierdere ponderală	Nu este specifică	De obicei moderată
Durere locală în timpul palpării	Nu este caracteristică	Caracteristică
Manifestări neurotice concomitente	Caracteristice	Sunt posibile, dar de o intensitate mai redusă
Datele examenului radiologic	Se depistează dismotilitatea evacuării gastrice	„Nișa” ulceroasă, periduodenită, perigastrită
FEGDS	Aspect normal sau hipertonus gastric, desenul vascular accentuat, pliurile nete	Ulcer, cicatrice postulceroasă, gastrită

Boala de reflux gastroesofagian.

Includerea BRGE în sfera dispepsiei este controversată. Dacă simptomele de reflux gastroesofagian (pirozis, regurgitații) se includ în sfera dispepsiei, prevalența dispepsiei este de 32-54%. Sunt însă specialiști care consideră că simptomele de reflux gastroesofagian, chiar dacă sunt manifestare dominantă, nu ar trebui etichetate „dispepsie”, caz în care prevalența dispepsiei scade la 14-26%.

Cancerul gastric

Cancerul gastric explică numai 1-3% dintre dispepsii, chiar dacă se ia în calcul și cancerul de esofag.

Într-un studiu recent, prevalența corectă a cancerului gastric la dispeptici sub 45-50 ani a fost de 0,1%. De aceea se acceptă că endoscopia imediată nu este obligatorie la dispepticii sub 45 ani în lipsa unor manifestări alarmante; numărul de cancere gastrice care vor trece nedepistate este nesemnificativ.

După părerea altor autori (studiu Canadian), endoscopia digestivă superioară trebuie efectuată tuturor pacienților, inclusiv și celor mai tineri de 45 de ani și cu evoluție clinică benignă a simptomelor dispeptice, deoarece dezvoltarea cancerului gastric la această categorie de populație totuși este posibilă. Din aceste considerente diagnosticul și tratamentul ex juvantibus al dispepsiei funcționale la pacienții tineri poate fi considerat eronat.

Gastropareza

Gastropareza se manifestă prin durere abdominală postprandială, greață, vărsături, senzație de sațietate precoce. Gastropareza se depistează în diabet, postvagotomie, sclerodermie, boli neurologice, rezecții gastrice sau poate fi idiopatică.

Sindromul intestinului iritabil

SII poate fi însoțit de manifestări dispeptice. Deși el însuși este o tulburare funcțională, SII se exclude prin definiție din sfera dispepsiei funcționale.

Sindromul intestinului iritabil se manifestă prin dureri abdominale, care remit după defecație, meteorism, diaree, constipații sau alternanța celor două, senzația de defecație incompletă, chemări imperative la defecație etc. Însă trebuie de atenționat că sunt situații, când dispepsia funcțională poate fi concomitentă cu sindromul de intestin iritabil, deoarece patogeneza acestor maladii se combină prin mecanisme similare ale tulburărilor de motilitate digestivă.

Alte boli ale tubului digestiv

Ischemia intestinală cronică se prezintă uneori ca o dispepsie postalimentară; malabsorbția din enteropatia glutenică se manifestă uneori inițial ca o dispepsie (flatulență).

În unele cazuri sindromul dispepsiei funcționale necesită diferențierea de *alte tulburări funcționale ale stomacului* – aerofagia și vomă funcțională.

Aerofagia

Aerofagia se traduce ca „înghițirea aerului”. Însă această denumire nu este corectă (Maratka Z., 1967), deoarece în aerofagie aerul nu numai că este înghițit activ, dar și se absoarbe pasiv în esofag. Deși în geneza simptomelor aerofagiei este implicat nu numai stomacul, dar și esofagul, iar uneori și intestinul, majoritatea autorilor o consideră o tulburare funcțională gastrică. Acest fapt este condiționat de prevalarea simptomatologiei gastrice în tabloul clinic.

În mod normal, în lipsa degluțiției, sfîcterul esofagian superior este închis și aerul nu pătrunde din cavitatea bucală în esofag. În timpul mîncării, împreună cu alimentele se înghit involuntar și porții de aer. Se consideră fiziologică înghițirea a 2-3 cm³ de aer în timpul mîncării. În aerofagie se înghite o cantitate mai mare.

Bolnavii efectuează mișcări specifice, care contribuie la înghițirea aerului: prin ridicarea bărbiei și extenzia ușoară a gâtului se „îndreaptă” esofagul, se relaxează sfînterele. În timpul inspirului profund atât în stomac, esofag, cât și în cutia toracică scade presiunea, în consecință, se facilitează aspirarea aerului în porțiunile superioare

ale tubului digestiv. Unele dintre aceste mișcări sunt voluntare, altele nu pot fi controlate.

La mulți pacienți cu boli organice aerofagia și eructațiile se transformă în simptome „de obișnuință”, deoarece pot ușura starea de disconfort. Aerofagia deseori însoțește asemenea patologii ca: boala ulceroasă, hernia diafragmală, patologia biliară, angina pectorală. Uneori aerofagia are cauze neuro- psihogene. Disbalanța emoțională, stresurile psiho-emoționale induc tulburări de reglare a motilității prin mecanisme reflectorii.

Conform Fahrander H. (1974), cauzele aerofagiei pot fi clasificate:

1. Factori psihogeni;
2. Patologii organice sau funcționale cu senzație de distensie și plenitudine în epigastru;
3. Boli ale căilor respiratorii cu respirație nazală dificilă și cele ce condiționează inspir forțat;
4. Nerespectarea normelor igienice de ingerare a alimentelor (mâncat rapid, masticăție insuficientă);
5. Hipersalivațe;
6. Maladii sau intervenții chirurgicale cu dereglarea funcției cardiace (hernie diafragmală).

Recomandările Consiliului de la Roma (1999) definesc aerofagia ca eructații repetate, condiționate de înghițirea aerului, care este prezentă nu mai puțin de 12 săptămâni pe parcursul ultimului an și îi provoacă pacientului disconfort. Diagnosticul se stabilește în baza anamnezelor și este confirmat obiectiv prin observarea înghițirii aerului. Aerofagia este un act involuntar, fără legătură obligatorie cu procesul de alimentație, fiind considerată, de obicei, vicioasă.

Criteriile diagnostice:

Cel puțin 12 săptămâni într-un an se apreciază: 1) Înghițirea aerului, verificată obiectiv; 2) eructații repetate, care provoacă disconfort.

Aerofagia necesită să fie obiectivizată prin examen radiologic al stomacului, cu constatarea certă a înghițirii excesive de aer. Senzațiile de plenitudine și distensie în

epigastru se pot reduce după eructație. Bolnavii cu aerofagie necesită consultația obligatorie a medicului psihiatru pentru excluderea depresiei și anxietății.

Măsurile terapeutice vor include informarea obligatorie a pacientului despre esența patologiei, discuții cu elemente de psihoanaliză, psihoterapie. Sunt foarte utile recomandările dietetice: excluderea bomboanelor, a gumelor de mestecat, băuturilor carbogazate, se recomandă bolnavului să mănânce încet, să înghită în porții mici, să rugume bine. În caz de ineficiență a măsurilor de ordin general se va recurge la remedii anxiolitice, antiemetice, la alte preparate cu efect psihotrop, dar numai după consultarea psihiatrului.

La pacienții cu aerofagie postprandial pot apare palpitații, dispnee, dureri precordiale, care se reduc sau dispar după ce bolnavul eructează. Acest complex de simptome, denumit „pseudoanginos” trebuie să fie diferențiat de durerile anginoase veritabile (tabelul 14).

Tabelul 14.

Diagnosticul diferențial al angorului pectoral și durerilor pseudoanginoase

Criteriile diferențial-diagnostice	Forma sindromului algic	
	Dureri pseudoanginoase în aerofagie	Angor pectoral
Sexul	Mai frecvent femei	Mai frecvent bărbați
Vârsta	Mai frecvent tineri	Mai frecvent după 40 ani
Localizare	Spre stânga de linia mediosternală	Retrosternal
Iradiere	Nu este caracteristică	Caracteristică
Legătura cu alimentația	Apar după 10-15 min postprandial, depind de cantitatea de alimente ingerate	Poate să apară după abuz de alimente, de obicei dacă urmează un efort fizic.
Legătura cu mersul	Nu este caracteristică	Caracteristică
Ameliorarea stării după eructație	Caracteristică	Nu este caracteristică. Poate fi, dacă există aerofagie concomitentă.
Ameliorarea după administrarea de nitroglicerină	Nu este caracteristică	Caracteristică
Durata	Posibil ore	Până la 15-20 minute

Voma funcțională

Acest diagnostic se stabilește la pacienții care pe parcurs de 12 săptămâni și mai mult a anului curent și cel puțin 3 zile în săptămână au vome, dar rezultatele investigațiilor aprofundate nu denotă cauze obiective ale acestui simptom (lipsa vomei independente, condiționate de preparate medicamentoase, lipsa afecțiunilor organice intestinale sau a sistemului nervos central, a tulburărilor metabolice și a bolilor psihice severe). În cazuri de vomă funcțională mai puțin frecventă, diagnosticul este dificil și se stabilește numai după un examen detaliat, care include endoscopia digestivă superioară, examen radiologic baritat cu pasaj pe intestinul subțire, tomografie computerizată, evaluare a electroliților în sânge, apreciere a funcției de evacuare gastrică, examen minuțios al funcțiilor nervoase centrale.

Actul vărsăturii se consideră a se desfășura în trei etape: greață, efortul de vărsătură (retching) și vărsătura propriu-zisă. Greața reprezintă o stare de rău, indispoziție, cu iminență de lipotimie, asociată cu paloare, hipersalivație, transpirații. Concomitent are loc inhibiția motilității antrale. Efortul de vărsătură poate fi neproductiv sau este posibilă expulsia în jet a conținutului alimentar. În această fază diafragma, mușchii toracici și cei abdominali se contractă violent. Ejecția în jet a conținutului gastric este favorizată de unde antiperistaltice cu debut în duoden sau jejunul proximal.

Voma trebuie delimitată de ruminație (vomă esofagiană), care nu este precedată de grețuri și se realizează prin regurgitația alimentelor nedigerate în timpul sau îndată după mâncare.

Termenul de „vomă psihogenă” nu este unanim acceptat. Voma funcțională, fiind o situație clinică mai rară în practica clinică, necesită o diferențiere netă de dispepsia funcțională, de voma indusă de medicamente, de obstrucția mecanică la diferite niveluri ale TGI și de maladiile SNC.

Tratament. Pacienții cu vomă funcțională necesită psihoterapie. Dintre preparatele antiemetice se dă preferință celor cu efect neuroleptic ușor, dar și ele nu sunt eficiente în toate cazurile. Rezultate bune se pot obține prin administrarea

antidepresantelor în doze mari. În unele cazuri este utilă reeducarea alimentară a pacientului.

Boli hepatice, biliare, pancreatice

Mulți pacienți cu litiază biliară acuză flatulență, meteorism, disconfort abdominal, intoleranță la grăsimi. Aceste manifestări dispeptice „de tip biliar” persistă adesea după colecistectomie. Dispepsia după colecistectomie a fost explicată prin absența colecistului. Astăzi majoritatea specialiștilor admite că dispepsia din litiaza biliară se explică prin cauze extrabiliare: dispepsie funcțională, sindrom de intestin iritabil, etc. Legătura dintre dispepsie și litiază biliară rezultă din existența frecventă atât a dispepsiei, cât și a litiazei biliare și evoluția lor concomitentă, fără o relație cauză-efect. Litiaza colecistică necomplicată nu mai trebuie explicată ca o cauză a dispepsiei. În schimb diskinezia de sfîncter Oddi și calculul de coledoc pot explica o dispepsie.

Dispepsia poate fi manifestarea pancreatitei cronice (durere, malabsorbție), a cancerului pancreatic (durerea poate fi inițial moderată, nespecifică), a pancreatitei acute (durere, greață, vome). Orice bolnav cu cancer intraabdominal se poate prezenta la medic pentru dispepsie.

Ciroza hepatică

Ciroza se poate prezenta cu manifestări dispeptice nespecifice: meteorism postprandial, flatulență, intoleranță la grăsimi, dureri în abdomenul superior, tendință spre diaree.

Patologia extradigestivă

Dispepsia apare în numeroase boli extradigestive: sarcină, insuficiență renală (greață, vărsături), insuficiență cardiacă globală, ischemia miocardului (disconfort epigastric recurent ca manifestare a angorului), diabet (gastropareză), bolile tiroidei (greață, vărsături, diaree) etc.

Depresie

Este de menționat că deseori pacienții cu semne dispeptice suportă așa-numita formă abdominală a „depresiei mascate”, care în prezent are o răspândire tot mai largă. La 10% dintre bolnavii ce vin la medicii terapeuți se depistează stări depresive, inclusiv la 6% - depresie mascată.

Criterii diagnostice ale depresiei endogene mascate (Frolkis 1991):

- Criterii psihopatologice: depresie vitală – inhibiție fără o cauză evidentă, pierderea capacității de a se bucura de viață, lipsa dorinței de comunicare, lipsă de energie, dificultatea adoptării deciziilor, oboseală, senzația de imperfecțiune fizică, anxietate, pseudofobii, ipocondrie.
- Criterii psihosomatice: dureri, paretezii în epigastru, dureri pe traseul intestinelor cu caracter și intensitate inconstante, fără legătură cu mâncarea, constipații, mai rar – diaree; diverse acuze nespecifice pentru o anumită patologie, insomnie, dereglarea ciclului menstrual, impotență, ineficacitatea tratamentului obișnuit.
- Criterii evolutive: spontanietatea și periodicitatea (caracter sezonier) acutizărilor maladiei, variații diurne ale simptomatologiei – agravarea stării în orele matinale cu ameliorare seara.
- Criterii psihofarmacologice: eficacitatea tratamentului cu antidepresive; uneori diagnosticul final de depresie endogenă se stabilește în rezultatul eficacității tratamentului antidepresant.
- Predispoziție constituțional-genetică: anamnezic familial agravat prin ereditate psihopatologică.

TRATAMENTUL

În tratamentul dispepsiilor funcționale un loc important îi revine dietei. Alimentația trebuie să aibă un orar bine stabilit, cu mese frecvente de 5-6 ori pe zi. Se exclude alcoolul, se abține de la fumat, se limitează administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene. În rația alimentară se recomandă de redus cantitatea de lipide, a produselor ce au efect iritant asupra mucoasei gastrice (supe concentrate, condimente,

conserve, cafea, ceai concentrat, băuturi carbogazoase). Alimentele trebuie să fie cruțătoare din punct de vedere mecanic și termic (se exclude mâncarea foarte fierbinte).

Sunt utile plimbările în aer liber înainte de somn (1-1,5 ore) sau de două ori pe zi (până la 20 km). Înotul și alte exerciții fizice cu efort moderat sunt favorabile pentru ameliorarea motricității tractului gastrointestinal.

Înlăturarea factorilor psihologici stresanți este foarte importantă, precum și crearea climatului psihologic favorabil în familie, ameliorarea relațiilor la serviciu, alcătuirea regimului rațional de muncă și de odihnă.

Tratamentul medicamentos este individual și depinde de varianta clinică a dispepsiei funcționale.

Tratamentul medicamentos al dispepsiei funcționale tip ulceros.

În acest tip de dispepsie se utilizează preparate antiacide și antisecretorii (blocații receptorilor H₂-histaminici, inhibitorii pompei protonice).

➤ Inhibitorii pompei protonice

Omeprazol. Acțiunea sa se produce prin blocarea ATP-azei de H⁺ și K⁺ (pompa protonică). Aceasta este o enzimă a celulei parietale care determină efluxul de ioni H⁺ care intră în compoziția HCl. Administrat oral, are o biodisponibilitate de peste 50% și timp de înjumătățire de 60 minute. Marea majoritate a cataboliților săi se elimină prin urină. Se administrează în doza de 20 mg/zi, în dispepsia funcțională nefiind nevoie, de obicei, de doze mai mari. Poate avea următoarele efecte secundare: greață, diaree sau constipație, erupții cutanate, fotosensibilitate, anemie, neutropenie, trombocitopenie. Durata terapiei este de una-trei săptămâni. Mai multe studii au demonstrat că terapia cu Omeprazol este eficientă în tratamentul empiric al dispepsiei, mai ales a celei de tip ulceros (Wiklund și colab,1997, Talley și colab.1998). Nu se recomandă prelungirea empirică a tratamentului în cazul rezistenței simptomelor la terapie, fără a se efectua gastroscopie.

Alți inhibitori de pompă de protoni sunt *lansoprazolul și pantoprazolul*.

Lansoprazolul are o biodisponibilitate înaltă, de 80%, și timp de înjumătățire de 3 ore, dar efectul este de durată. Metabolismul ambelor preparate, precum și a Omeprazolului depinde de activitatea enzimei hepatice *citocrom P-450*. Dozele uzuale sunt de 30 mg/zi Lansoprazol și 40 mg/zi Pantoprazol. Având în vedere costul ridicat al acestor două preparate, utilizarea lor este rezervată bolilor peptice organice și esofagitei de reflux, mai puțin dispepsiei funcționale.

IPP de ultimă oră este **Rabeprazolul (Pariet)**. Administrat per os în doza de 10-20 mg, se caracterizează prin apariția rapidă, după o oră a efectului antisecretor, cu maximum la 2-4 ore și abolirea simptomelor clinice chiar d în prima zi. Absorbția preparatului se petrece în intestin, iar învelișul pastilei de Rabeprazol (Pariet) îi asigură protecția de sucul gastric acid. Numeroase studii au demonstrat eficacitatea clinică marcată a Rabeprazolului (Pariet) în comparație cu alți IPP. Avantajele administrării Parietului se datorează indicelui cel mai înalt pK_a (constantei de ionizare) – 5,0, comparativ cu alte preparate ale acestui grup: Omeprazol – 4,0; Esomeprazol – 4,0; Lansoprazol – 3,9; Pantoprazol – 3,8 ([Us Prescribing Inf, 2001; Us Prescribing Inf, 2002; Stedman C, 2000]). pK_a este reprezentat de nivelul pH-lui, care permite protonificarea a 50% substanță medicamentoasă și acumularea selectivă a preparatului în celulele parietale gastrice în concentrații de 1000 de ori mai mari decât în sânge. Coeficientul înalt de ionizare oferă posibilități de activare rapidă a Rabeprazolului (Pariet) și blocarea cât mai precoce a pompei protonice, dar și realizarea acțiunii lui antisecretorii în condițiile unui pH acid și slab acid a canaliculelor celulelor parietale, deosebindu-l de alți IPP mai stabile în mediul acid (Williams MP, 1999).

Rabeprazolul (Pariet) este binevenit în calitate de remediu antisecretor și la pacienții cu patologia ficatului, deoarece eficacitatea lui nu depinde de polimorfismul genetic și de activitatea CYP2C19 și CYP3A4 (izoforme ale citocromului P-450) (McColl KE, 2002). Din această cauză Rabeprazolul nu interacționează cu medicamentele metabolizate de sistemul enzimatic citocrom P-450 (varfarina, fenitoina, teofilina, diazepamul).

- **H₂-blocanții.** Această categorie de medicamente conține substanțe cu formule chimice diferite, având în comun blocarea receptorilor histaminici de pe celulele parietale. Histamina este un excitant al secreției gastrice.

Cimetidina (1 generație) se fixează pe receptorii H₂ de la polul superior al celulei parietale, antagonizând competitiv histamina și deci împiedicând funcția secretoare a celulei parietale. Ea acționează și asupra mecanismelor vagal și gastric de stimulare a secreției gastrice. Biodisponibilitatea cimetidinei este de 60%, iar concentrația plasmatică maximă se atinge deja la 1-2 ore, corespunzând și timpului de înjumătățire. Se administrează în dispepsia funcțională în doză de 400-800 mg/zi în doză unică, seara la culcare sau, fracționat, în două prize.

Alți antagoniști ai receptorilor H₂-histaminici sunt Ranitidina (generația II), Famotidina (generația III), Nizatidina, Roxatidina etc.

Ranitidina nu interferează cu citocromul P-450, așa încât poate fi administrată fără teamă de interferență cu alte medicamente. Are o eficiență mai mare ca cimetidina, se administrează în doze de 150-300 mg/zi în doza unică seara. Biodisponibilitatea ei este de 50%, iar efectul durează până la 10 ore.

Famotidina are potență și mai mare, încât doza zilnică poate fi numai de 40 mg/zi. Biodisponibilitatea este 45%, iar timpul de înjumătățire de 2-3 ore. Poate fi administrată pacienților cu dispepsie funcțională tip ulceros și în varianta mixtă, ca unic preparat antisecretor în doza diurnă, menționată anterior (20 mg 2 ori/zi). Există publicații (Пасечников ВД, 2004; Olbe L, 1999), în care se argumentează utilitatea combinării H₂-blocantelor cu IPP. Oportunitatea acestei asocieri este condiționată de posibila apariție a „restabilirii acide nocturne” (RAN) pe fundalul tratamentului antisecretor cu IPP. Fenomenul RAN se datorează acțiunii minimale a IPP asupra pompelor protonice inactice (activitatea pompelor crește după alimentație, iar noaptea sunt inactive), din care cauză dozele de seară a IPP la o parte din pacienți permit această RAN (Peghini P., 1997). Astfel, combinarea IPP (doza de dimineață 20 mg Rabeprozol) cu Famotidina (doza de seară 20 mg), ar permite evitarea acestui fenomen, deoarece eficacitatea antisecretorie a H₂-blocantelor nu depinde de

alimentație (Olbe L, 1999), iar la administrarea Rabeprazolului se obține înjumătățirea duratei RAN (Pehlivanov N et al, 2003).

Combinarea IPP cu antagoniștii H₂ histaminici în dispepsia funcțională poate fi utilă în cazurile de ineficacitate a monoterapiei, în cazurile de RAN clinic manifestă. Există opinii că după 4 săptămâni de tratament combinat la o parte din pacienți se dezvoltă toleranța către H₂ blocați, cauzată de particularitățile individuale ale bolnavilor cu RAN (Пасечников ВД, 2004).

- La 25-30% dintre pacienții cu dispepsie funcțională tip ulceroasă poate fi eficient **tratamentul de eradicare al infecției cu Helicobacter pylori**.

Însă cu această tactică nu sunt de acord toți savanții. Consiliul de la Maastrich (1996) consideră dispepsia funcțională ca al II-lea grup de patologii, care au indicații relative către administrarea terapiei de eradicare, deoarece aici „eradicarea ar putea fi eficientă”. Tratamentul cu triplă sau cvadruplă terapie de eradicare are indicații absolute doar în cazurile unde semnele clinice ale dispepsiei funcționale se completează cu rezultatele morfologice care demonstrează prezența gastritei cronice Helicobacter pylori pozitive.

- Printre preparatele auxiliare utilizate în tratamentul dispepsiei funcționale se numără și **antiacidele**.

Antiacidele sunt medicamente utilizate pentru neutralizarea secreției gastrice. Ele au și o slabă acțiune citoprotectoare. Antiacidele fac parte din categoria medicamentelor care se vând în circuit deschis, fără rețetă. Motivul este lipsa de efecte secundare (dacă nu se produc abuzuri prin supermedicație). Eficacitatea medicamentelor depinde de capacitatea lor de a neutraliza aciditatea gastrică (sau esofagiană). Ele pot produce însă un rebound al acidității, mediată de gastrină, a cărei secreție este stimulată de neutralizarea pH-ului acid intraluminal.

Hidroxidul de aluminiu are acțiune antiacidă nesistemică (nu produce alcalinizarea mediului intern) dar și antipeptică, deoarece inactivează pepsina la pH crescut. Acționează mai lent și cu potență moderată. Se folosește ca gel lichid și

uscăt, de obicei în sistem „on demand”, adică ori de câte ori apar simptomele (durere, pirozis). Se administrează în doza de 0,5-1 g pe doză (10-30 ml gel).

Hidroxidul de magneziu are acțiune intensă și de durată scurtă, nesistemică. Produce diaree ca efect secundar frecvent. Se administrează în doza de 10-15 ml pe doză sau 500 mg pulbere.

Trisilicatul de magneziu are efect lent și durabil. Se administrează în doza de 1-2 g. Poate favoriza litiaza renală.

Carbonatul de calciu sau **bicarbonatul de sodiu** se mai folosesc empiric sau în combinații magistrale, dar tind să fie scoase din uz.

Fosfalugelul – reprezintă un preparat antiacid insolubil cu acțiune tampon. Conține fosfat coloidal de aluminiu 10,4 g într-un plic, gel agar-agar și pectină. Fosfatul de aluminiu interacționează cu acidul clorhidric din stomac până nu se atinge un pH de 3,0. Acest nivel de aciditate gastrică nu influențează procesele fermentative din stomac și nu dăunează digestiei. Acțiunea-tampon a fosfatului de aluminiu își păstrează capacitatea acido-neutralizatoare atâta timp cât preparatul se află în stomac și nu induce hipersecreție gastrică acidă („ricșet acid”), fenomen caracteristic antiacidelor fără proprietăți de tampon (bicarbonatul de sodiu sau carbonatul de calciu). Protecția mucoasei gastrice este asigurată de adeziunea micelilor hidrofile ale fosfatului de aluminiu de pereții tubului digestiv. Alte substanțe din componența Fosfalugelului (gelul agar-agar și pectina) formează un strat antipeptic mucoid prin inhibiția parțială a activității pepsinei și normalizează pasajul intestinal. Un gram de micelii de fosfat de aluminiu au o suprafață de contact de circa 1000 m², asigurând capacitatea mare de adsorbție a toxinelor exo- și endogene și gazelor.

Grație insolubilității sale, fosfatul de aluminiu nu se absoarbe din tractul digestiv, însă la un pH < 2,5 are loc interacțiunea preparatului cu acidul clorhidric din stomac și ca rezultat al reacției chimice se formează clorură de aluminiu solubilă, care poate fi absorbită (este posibilă absorbția a 0,001% din aluminiu). Persoanele cu funcția renală neafectată elimină integral această cantitate de aluminiu cu urina. În cazurile de insuficiență renală este posibilă acumularea treptată a aluminiului în țesutul nervos și osos. Clorura de aluminiu neabsorbită se transformă în intestin în

fosfat și carbonat de aluminiu. Este important că pentru această reacție se utilizează o cantitate de fosfor similară celei din doza de fosfalugel. Astfel se evită tulburările metabolismului fosforului și mobilizarea calciului din oase.

Fosfalugelul poate fi administrat pacienților cu dispepsie funcțională de tip ulceros sau în varianta nespecifică câte 1-2 plicuri de 2-3 ori/zi înainte de mâncare. La necesitate conținutul plicului poate fi dizolvat cu o jumătate de pahar de apă. Nu există contraindicații absolute pentru administrarea fosfalugelului, însă persoanelor cu insuficiență renală este binevenită monitorizarea nivelului de aluminiu în sânge. Fosfalugelul poate fi indicat în doze terapeutice în cure de scurtă durată gravidelor și femeilor ce alăptează. Dozele mari pot provoca constipații. Capacitate mare de adsorbție a fosfalugelului poate influența absorbția medicamentelor (furosemidului, tetraciclinei, digoxinei, izoniazidei, indometacinei, ranitidinei, acidului chenodeoxicolic, flurichinolonei), din care cauză acestea nu se vor administra concomitent, dar după un interval de 1-2 ore.

➤ **Adsorbantele**

Se utilizează frecvent mai mult decât este necesar. Recomandarea logică o reprezintă balonarea și aerofagia. Există la dispoziție tradiționalul **cărbune medicinal (Carbolen)**, care este un adsorbant propriu-zis, cu efect probabil mai degrabă placebo (culoarea). Se administrează în doze 2-6 g/zi.

O alternativă mai recentă este reprezentată de **Dimeticon** și **Simeticon**. Acești compuși reduc bulele de gaz în particule mai mici, care pot fi mai ușor adsorbite. Ei sunt polimeri silanici, al doilea cuprinzând și bioxid de siliciu. Se administrează în doze de 250-500 mg. Nu au efecte secundare, doar rareori produc constipație, însă nici efectul antiflatulent nu a fost obiectivat riguros științific.

Tratamentul medicamentos al dispepsiei funcționale tip dismotilitate.

Un loc deosebit în tratamentul dispepsiei funcționale de tip dismotilitate îl au preparatele cu acțiune prokinetică, care normalizează funcția motorie a tractului gastrointestinal.

➤ **Medicamentele prokinetice** sunt capabile să accelereze tranzitul conținutului din tractul gastrointestinal. Această categorie cuprinde mai multe feluri de substanțe, cu structură diferită și cu mecanism de acțiune divers, dar având în comun efectul de stimulare a motilității digestive (Galmiche și colab.1991). Mecanismele variate de acțiune determină clasificarea lor în grupe, conform tabelului 15 (după Reynolds și Putham 1992, modificat):

Tabelul 15.

Clasificarea medicamentelor prokinetice:

Agoniști colinergici	➤ Bethanecol
Substituenți de benzamide	➤ Metoclopramid ➤ Cisaprid ➤ Renzaprid ➤ Zacoprid ➤ Cleboprid ➤ BRL 2492
Antidopaminergice	➤ Domperidona
Macrolide	➤ Eritromicina ➤ EM 523 ➤ EM 523 L
Antagoniști/agoniști de serotonină	
Antagoniști de colecistokinină	
Antagoniști opiacei	
Trimebutina și derivații săi	
Analogi de GRH-leuprolid	

Metoclopramidul

Reprezintă primul prokinetic de largă utilizare și până de curând unicul utilizat în SUA și la noi în țară.

Este aplicat în clinică de circa 20 de ani. Este un derivat liposolubil de acid para-amino-benzoic. Atinge nivelul plasmatic maxim la o oră, are un timp de înjumătățire de 3-5 ore, o biodisponibilitate de 30.97% și eliminare urinară. Stimulează eliberarea de acetilcolină și prin aceasta motilitatea gastrică atât la dispeptici cu gastropareză, cât și la cei sănătoși. O parte din efecte se datorează însă unei acțiuni antidopaminergice, prin care se inhibă relaxarea adaptivă a fundusului gastric.

Acțiunea antiemetică, pentru care metoclopramidul este frecvent utilizat, pare a fi atribuită antagonizării receptorilor antiserotoninergici 5-HT₃. Se utilizează pentru dispepsiile tip dismotilitate, pentru greață și vărsături indiferent de origine, pentru refluxul gastroesofagian. Un neajuns îl reprezintă faptul că molecula de metoclopramid străbate bariera hematoencefalică și, prin urmare, poate da efecte secundare de tip extrapiramidal, precum tremurături și somnolență la 20-30% dintre pacienții tratați (Ивашкин ВТ, 1999). Printre efectele nedorite putem menționa ginecomastia, galactoreea, tulburări ale ciclului menstrual, condiționate de hiperprolactinemie. Mult mai rar pot apărea anxietate, diaree. Metaclopramida se administrează în doza de 10 mg de 4 ori pe zi sau 10-20 mg de 3 ori/zi. Se poate administra și parenteral i/m sau în perfuzie.

Cisapridul (Coordinax)

Cisapridul este un derivat de benzamidă care promovează motilitatea gastrointestinală și crește coordonarea antro-pilorică, ceea ce face posibilă accelerarea evacuării gastrice. Medicamentul eliberează acetilcolină. Eliberarea acestui mediator este, probabil, datorată antagonizării receptorilor de serotonină tip 3 (5-HT₃). Ca și la alte serotoninergice, antagonizarea receptorilor 5-HT₃ se însoțește de acțiunea agonistă a supra receptorilor 5-HT₄. Este posibil ca cisapridul să influențeze și transmiterea altor mesageri chimici, de exemplu crește concentrația postprandială de motilină și de polipeptid pancreatic și scade concentrația de colecistokinină. Cisapridul s-a constatat că reduce pragul de disconfort la distensia intragastrică cu barostat, în paralel cu creșterea complianței gastrice (Tack și colab. 1998). Aceste date recomandă efectuarea de studii în viitor asupra cisapridului referitor la influența lui nu doar a motilității, dar și a funcției senzoriale a stomacului. Se administrează în doze de 5-20 mg de 3 ori/zi, atingând nivelul plasmatic maxim în 1-2 ore, are o biodisponibilitate de 40-50% și se excretă în urină și scaun. Spre deosebire de metoclopramidă, cisapridul nu traversează bariera hematoencefalică și nu are efecte secundare de tip extrapiramidal, nu induce hiperprolactinemia, nu influențează secreția acidă gastrică. Ca efecte secundare se remarcă diareea (3,3-

11,2%), crampe abdominale (0,8-2,3%), cefalee (2,0%), vertij (1,0%), erupții cutanate (0,4%) [Ивашкин ВТ, 1999].

Domperidona (Motilium)

Este un derivat de benzimidazol care antagonizează specific efectele dopaminei asupra tubului digestiv. Astfel este contracarată acțiunea inhibitorie a dopaminei, transmițător din categoria sistemului nonadrenergic-noncolinergic. Domperidona nu are efect colinergic și de aceea nu poate fi antagonizată de atropină, ca cei doi compuși de mai sus. Nu străbate bariera hemato-encefalică din cauza lipofilității reduse și acționează doar la nivel periferic. Accelerează tranzitul gastric și crește coordonarea antro-pilorică. Are și o puternică acțiune antiemetică prin efect direct asupra triggerului vomiei. Se administrează în doza de 10 mg 3-4 ori/zi (în vomă câte 20 mg 3-4 ori/zi) înainte de mâncare. Nivelul plasmatic maxim este atins la 30-60 minute, are o biodisponibilitate de 91-93% și se elimină prin urină și prin fecale. **Motilium este lipsit de efectele secundare ale metoclopramidei și în prezent este preparatul de elecție în tratamentul dispepsiei funcționale de tip dismotilitate.**

Analiza rezultatelor studiilor duble efectuate în Europa, referitor la utilizarea motiliumului în tratamentul bolnavilor cu dispepsie funcțională în doze 5-20 mg de 3-4 ori/zi, a demonstrat că până la 88% de cazuri (Reyntjens A, 1987) au fost obținute rezultate clinice bune comparativ cu efectul placebo și cu metaclopramida. Paralel cu ameliorarea simptomatologiei (dispariția acuzelor) la acești bolnavi s-a constatat și ameliorarea evacuării din stomac a alimentelor lichide și solide (Heintze K, 1987). Un alt studiu vast din Germania a inclus 7834 bolnavi cu dispepsie funcțională, administrând motilium în doza nictimerală de 30 mg. Monitoringul asupra pacienților s-a efectuat de 1557 medici. Circa 80% medici și pacienți au apreciat eficacitatea acestui preparat, ca „foarte eficientă” (Miederer SE, 1987).

Efectele secundare se dezvoltă rar (0,5-1,8%). Cele mai frecvente fiind cefaleea, fatigabilitatea. Iar dereglările extrapiramidale și hiperprolactinemia, specifice pentru metoclopramid sunt foarte rare (0,05%) (Umeda N, 1980). Domperidona (Motilium) poate fi administrată și în doze diurne mari (40-120 mg) timp îndelungat – până la 20 luni (McCallum RW, 1995).

Antagoniștii și agoniștii serotoninergici.

Antagoniștii 5HT₃ și agoniștii 5HT₄ sunt de curând utilizați. Nu ne referim la derivații de benzamidă de mai sus, ci la antagoniștii specifici precum ECS-205430, GR-38032F, BRL-24924, BRL 46470 și MDL-72222 (Horowitz 1991). Ei sunt implicați în modularea reflexelor feed-back senzoriale din tubul digestiv. Singurul medicament din această categorie care este curent utilizat în clinică este Odansetronul, pentru emeza indusă de citostatice, dar nu în dispepsia funcțională.

Macrolidele. Eritromicina este un agent nou descoperit accidental. S-a constatat că eritromicina stimulează producerea de CMM la om și la animalele de laborator. Acest efect se face remarcant pe diverse segmente ale tubului digestiv: esofag, stomac, intestin, sistem biliar. Deoarece apariția CMM sub eritromicină a corespuns cu creșterea nivelului plasmatic de motilină, în prezent se încearcă dezvoltarea de agenți macrolidici lipsiți de efect antibiotic, dar cu efect prokinetic mai pregnant. așa-numitele „motilide” (Barnert și Wienbeck 1990).

Antagoniștii de colecistokinină. Se cunoaște că CCK întârzie evacuarea gastrică. Receptori specifici ai CCK, precum ***loxiglumidul*** și preparatul ***MK-329*** stimulează viteza de golire a stomacului. Perspectivele lor de utilizare clinică sunt însă limitate, deoarece doar la o minoritate din pacienți, CCK intervine în întârzierea evacuării gastrice (Horowitz 1991).

Antagoniștii opiacei. Se știe că opiaceele modifică motilitatea digestivă. Antagoniștii opiacei au efect motor invers. ***Naloxonul*** este cel mai bine cunoscut antagonist opiaceu care stimulează evacuarea gastrică la unii bolnavi cu gastropareză.

Leoprolidul acetat este un analog de GTRH, care administrat la bolnavi cu gastropareză, a determinat ameliorarea simptomatologiei. Preparatul nu este încă utilizat curent.

Agoniștii opiacei. În ultimii ani au fost propuse medicamente destinate să reducă nivelul percepției viscerale, sporind pragul senzorial periferic sau reducând transmiterea aferentă. Din această categorie de medicamente, cel mai utilizat este **Trimebutina (Debridat)**, agonist opiaceu pe receptorii κ , μ și δ (doza utuală este de 100-200mg 3 ori/zi).

Derivați de trimebutină au acțiune prokinetică prin intermediul receptorilor κ -opiacei (Schuurkes 1991). La concentrații mari predomină însă acțiunea spasmolitică, cu încetinirea motricității. **Trimebutina** este mai activă pe intestin, în timp ce fedotozina este mai activă pe motilitatea antrală.

Au fost propuse și **octreotidul** (derivat de somatostatină), unii **antagoniști serotoninergici** etc. Studii preliminare urmăresc inhibarea senzației viscerale cu **antiseropterinergice tip 5-HT₁ (Sumatripan)** și **α_2 -adrenergice (Clonidin)**.

➤ **Antispasticele** uzuale sunt fie anticolinergice, fie musculotrope directe.

Anticolinergicele cele mai utilizate sunt **Scobutilul** și **Propantelina**. Ele sunt utile, pentru că reduc excitația vagală asupra funcției motorii și secretorii, dar în prezent sunt folosite, mai ales, de pacienții care se autotratează. Eficacitatea lor a fost între timp depășită de alte medicamente. Se utilizează asociat cu antiacidele, împreună cu care reprezentau, acum două decenii, tratamentul de elecție al bolii ulceroase.

Pirenzepina care este tot un anticolinergic, cu acțiune specifică antimuscarinică M₂, utilă în tratamentul dispepsiei de tip ulceros, începe să dispară din practică.

Papaverina este un musculotrop, care relaxează fibrele musculare netede. Acțiunea analgică este mai importantă în administrarea parenterală, decât în cea orală. Este aplicată pentru tratamentul simptomatic analgic.

➤ **Antagoniștii de calciu** sunt blocante ale canalelor de calciu.

Utilizați în bolile cardiovasculare (hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, aritmii supraventriculare), antagoniștii de calciu pot fi administrați și în caz de durere

pacienților cu dispepsie funcțională. Efectul nifedipinei asupra motilității gastrice și a celei esofagiene servește ca argument pentru utilizarea acestor preparate. S-au sintetizat antagoniști de calciu cu acțiune specifică asupra musculaturii netede gastrointestinale. Un astfel de produs este ***Pinaverium (Dicetel)***, care are efecte bune în intestinul iritabil. Poate fi utilizat și în dispepsia funcțională.

➤ **Anestezicele de contact**

În practică au cunoscut aplicare soluțiile diluate 1-2% de ***procaină*** sau ***xilină***, administrate preprandial. Ele reduc disconfortul precoce, produs de alimente, prin scăderea excitabilității radioceptive. Erau utile și în aerofagie. Metabolizarea ***lidocainei*** la primul pasaj hepatic, durata scurtă de acțiune, riscul de alergii și dezvoltarea farmacopeei au condus la declinul utilizării acestui grup de medicamente.

Terapia alternativă

Printre mijloacele terapeutice convenționale, acceptate ca metode de tratament alternativ, pot fi menționate: acupunctura, homeopatia, fitoterapia, medicina ayurvedică etc. Alte metode, astfel ca: rezonanța bioenergetică, aromaterapia, urinoterapia nu sunt verificate și frizează normele de etică.

Faptul că numeroase simptome dispeptice persistă și sunt rezistente la tratament, determină numeroși pacienți să își piardă încrederea în posibilitatea medicinei alopate de a-i vindeca. Ei se îndreaptă spre medicina alternativă, care cunoaște în prezent un avânt pe care viitorul i-l va limita cu siguranță. În SUA s-au dublat în ultimii ani cheltuielile pe remedii alternative pentru bolile digestive (iar o bună parte din acestea sunt funcționale).

Singurele studii științifice asupra terapiei neconvenționale s-au efectuat pentru acupunctură, în intestinul iritabil. Rezultatele curative nu au fost convingătoare.

O tentativă de tratament (Dumitrașcu și Deleanu, 1988) cu aeroioni mici negativi în dispepsia funcțională nu a demonstrat succese concludente.

Psihoterapia

Dovezi ale implicării factorilor psiho-comportamentali în patologia funcțională digestivă sunt aduse de lucrările care relevă rezultate bune ale psihoterapiei. Eficacitatea terapiei este, totuși, dificil de estimat, deoarece 30-70% din dispepticii funcționali sunt receptivi la placebo. Rezultate favorabile au obținut cu tratamentul psihotrop Creed și Guthrie (1989), care recomandă tranchilizante, hipnoterapie, terapie comportamentală. Psihoterapia cognitivă, practică de Svedlund și colab. 1983, permite evidențierea ameliorărilor la 3 și 12 luni de tratament, precum și creșterea adaptabilității la stres. Hipnoterapia este utilă, mai ales sub 50 de ani (Whorwell și colab. 1988). Thompson (1986) prezintă unele succese terapeutice în tulburările funcționale digestive prin terapie comportamentală. Pentru reducerea stresului se recomandă antrenament în vederea scăderii excitabilității, a creșterii autocontrolului, a modificărilor cognitive, practicarea unor tehnici de relaxare, incluzând yoga și meditația transcedentală. Personalitatea bolnavului este importantă nu doar pentru diagnostic, ci și pentru evoluție, foarte mulți pacienți fiind rezistenți la tratament (doar 9% devin asimptomatici după 2 luni de tratament, Bleijenberg, 1989.)

Tratamentul psihoterapeutic modern este **psihoterapia cognitivă comportamentală**. Prin această abordare se încearcă combaterea proceselor psihice de comportament: anxietatea, depresia, oncofobia etc. Principiul constă în aflarea convingerilor despre simptome ale pacienților și restructurarea lor (refolmularea gândurilor, disputa logică a cogniției bolnavului, modificarea comportamentului). Metoda este bazată pe cunoștințe de psihologie experimentală și este mai justificată științific, comparativ cu psihanaliza.

Pentru bolnavii, ale căror simptome au apărut după stres (în cadrul *posttraumatic stress disorder*), este necesară abordarea tuturor aspectelor psihice legate de factorul traumatizant. Hipnoza este un mijloc util de a-i induce pacientului noi convingeri asupra bolii și de a-i modifica comportamentul maladiv. O meta-analiză a trialurilor de psihoterapie în bolile funcționale digestive (Talley 1994) a depistat un mare număr de studii la care metodologia științifică includea erori sau care nu erau corect proiectate. De aceea psihoterapia este recomandată, dar asociată mai frecvent cu

tratamentul farmacologic. În acest context ea devine un adjuvant terapeutic important. Subliniem că psihoterapia nu se poate efectua fără un diagnostic medical corect.

Farmacoterapia psihotropă

Anterior a fost relatat că anxietatea și depresia sunt cele mai frecvente tulburări psihice în dispepsia funcțională. Atunci când ele interferează cu viața cotidiană, alterându-i calitatea, este justificată administrarea de medicamente psihotrope.

Anxioliticele sunt medicamente care reduc anxietatea. Se mai numesc tranchilizante. Au de asemenea efect sedativ și hipnotic. Există mai multe categorii de anxiolitice.

Benzodiazepinele. Au eficiență terapeutică foarte bună, acțiune de durată și efecte secundare reduse. **Diazepamul** este cel mai bine cunoscut. Poate fi utilizat atât ca somnifer, cât și ca tranchilizant. Dozele anxiolitice sunt 10-30 mg/zi. **Clordiazepoxidul** are în plus și efect miorelaxant. **Medazepamul** este larg utilizat în doza tot de 20-30 mg.

Barbituricele sunt și ele tranchilizante, pe lângă efectul hipnotic important pe care îl au.

Propranololul și **Clonidina** sunt și ele medicamente care produc anxioliză, odată cu scăderea hipertensiunii arteriale.

Buspirona este un antiserotoninic 5-HT_{1A}. Are biodisponibilitate mare și se administrează în doze de la 5 până la 30 mg/zi ca anxiolitic.

Alprazolam (Xanax, Helex) este un derivat de triazolo-benzodiazepină, introdus în terapeutică în 1984. Are acțiune anxiolitică, reduce angoasa și senzația de neliniște, frică și tensiune. Are efect antidepresiv, miorelaxant central și hipnotic moderat. Se administrează în doze inițiale de 0,25-0,5 mg de 3 ori/zi, doza de întreținere – 0,5-4 mg/zi divizată în câteva prize. Sistarea tratamentului se face gradual, micșorând doza cu 0,5 mg/zi timp de 3 zile și mai mult. Tratamentul de durată (mai mult de 12 săptămâni) poate conduce la dependență.

Antidepresivele modifică dispoziția afectivă depresivă. Se clasifică în antidepresive triciclice și antidepresive atipice. Antidepresivele triciclice au pe lângă efectul antidepresiv și un efect anxiolitic, sedativ și anticolinergic. Produc hipotensiune și sunt cardiotoxice. Antidepresivele atipice sunt selectiv antidepresive. Specialitatea de acțiune a antidepresivelor atipice comparativ cu cele triciclice face ca doar cele din urmă să fie eficiente în durerea din dispepsia funcțională. Cele atipice pot fi administrate în forme mai severe de depresie.

Mecanismul de acțiune se bazează pe interacțiunea cu receptorii serotoninergici și adrenergici.

Amitriptilina este un antidepresiv triciclic amină terțiară. Are efect antidepresiv puternic, de asemenea anxiolitic și sedativ. Are biodisponibilitate de circa 50% și timp de înjumătățire de 21 ore. Se administrează 25 mg de două ori pe zi.

Nortriptilina este un antidepresiv triciclic amină secundară și are efecte secundare mai puține. Se utilizează în doze de 30-40 mg/zi.

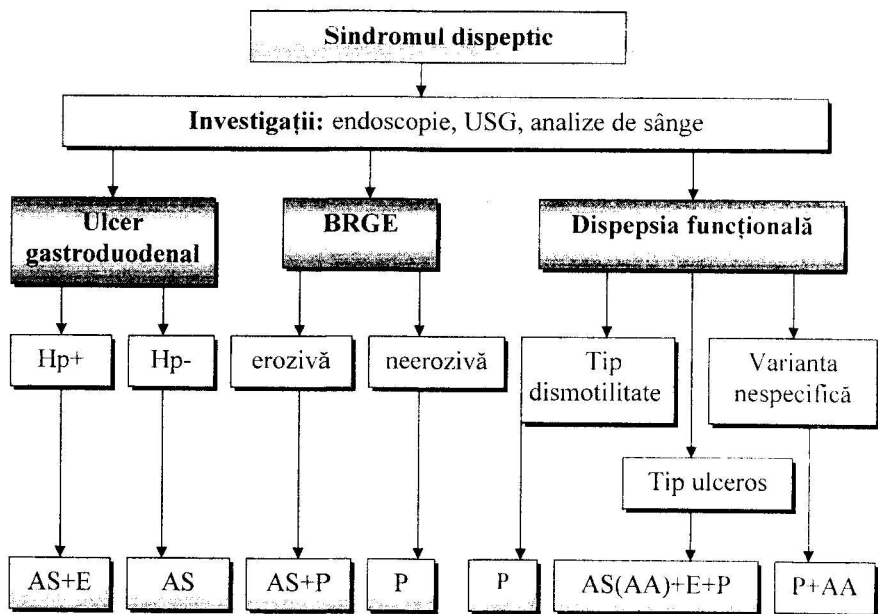
Doxepina este un antidepresiv triciclic amină secundară. Are efect antidepresiv, dar și antihistaminic. Se prescrie în doze asemănătoare cu amitriptilina.

Maprotilina este tot un antidepresiv triciclic amină secundară. Se recomandă atunci când este prezentă și o stare de agitație, deoarece posedă și un efect sedativ puternic.

Fluoxetina (Framex, Prozac) este un antidepresiv din grupul inhibitorilor recaptării presinaptice a serotoninei în sinapsele encefalice. Influențează procesele adrenergice sau dopaminergice foarte slab. Ameliorează dispoziția, înlătură senzația de frică și de tensiune, disforia. Inhibă puțin receptorii histaminergici, muscarinergici și alfa-1-adrenergici. Efectul deplin se instalează peste 1-4 săptămâni de tratament. Se administrează în doze de 20 mg dimineața. Peste câteva săptămâni doza poate fi gradual mărită cu 20 mg la o săptămână până la efectul dorit. Dozele mai mari de 20 mg se administrează în 2 prize (dimineața și seara). Doza maximă constituie 60 mg/zi.

ALGORITMUL DE TRATAMENT AL BOLNAVIILOR CU DISPEPSIE FUNȚIONALĂ

LA Congresul consacrat patologiilor funcționale digestive de la Madrid (martie 1999), de către Președintele acestui Congres, renumitul savant gastroenterolog spaniol J.R.Malagelada, a fost propus algoritmul de tratament al dispepsiilor funcționale. Acest algoritm a fost aprobat de către participanții la Congres.



AS – preparate antisecretoorii
 E – eradicarea H.pylori
 P – prokinetice
 AA - antiacide

În ulcer gastroduodenal și în dispepsia funcțională tip ulceros pot fi administrate și prokinetice, dacă sunt prezente tulburările motilității gastroduodenale.

Figura 13. Algoritmul de diagnostic și tratament al bolnavilor cu dispepsie cronică (J.R.Malagelada, 1999)

Pacienților cu ulcer gastric sau duodenal, asociat cu *Helicobacter pylori* li se administrează tratament cu preparate antisecretoarii, combinat cu eradicarea infecției HP. În cazuri cu teste la HP negative se recurge doar la tratamentul antisecretor. Pentru persoanele la care s-a stabilit diagnosticul de BRGE (boala de reflux gastroesofagian) tactica de tratament corespunde terapiei în trepte (*step-up treatment*) pentru această maladie: celor care nu au erozii pe mucoasa esofagului se administrează prokinetice (motilium sau coordinax), iar celor la care s-au depistat eroziuni în esofag – inhibitorii pompei protonice ca monoterapie sau combinate cu prokinetice.

După excluderea patologiilor organice care ar putea fi cauza dispepsiei organice, poate fi stabilit diagnosticul de „dispepsie funcțională”, iar varianta clinică se apreciază pe baza semnelor clinice dominante (tip ulceros sau tip dismotilitate). În dispepsia funcțională tip dismotilitate se utilizează prokinetice (Motilium) 3-4 săptămâni, cu trecerea în continuare la „tratamentul la necesitate”. În varianta ulcerlike este posibilă administrarea antiacidelor, a blocantelor receptorilor H₂-histaminici sau a inhibitorilor pompei protonice, iar în caz de depistare a infecției cu *Helicobacter pylori* este necesară terapia de eradicare. Prokineticele, în calitate de preparat suplimentar, sunt acceptate la fel și în tratamentul bolnavilor cu ulcere gastrice sau duodenale, dar și în dispepsiile funcționale de tip ulceros și nespecific, dacă în clinica acestor bolnavi sunt semne ce sugerează tulburările motilității gastrice și duodenale.

STUDIUL PROPRIU ASUPRA SEMNIFICAȚIEI CLINICE A INFECȚIEI HELICOBACTER PYLORI ÎN DISPEPSIA FUNCȚIONALĂ

Am efectuat un studiu randomizat monocentric simplu orb, având ca scop evaluarea eficienței eradicării infecției *Helicobacter pylori* la pacienții cu dispepsie funcțională. Problema necesității eradicării infecției H.pylori în cadrul dispepsiilor funcționale provoacă un interes mare, fiindcă nici până acuma nu este bine definit, dacă este utilă eradicarea infecției la acest grup mare de bolnavi.

În studiu au fost recrutați 121 de pacienții, cu vârsta între 18 și 75 de ani, cu simptomatologie dispeptică, care au fost supuși endoscopiei și testării la prezența infecției *Helicobacter pylori*.

Tuturor pacienților li s-au evaluat istoricul detaliat al suferinței, examenul clinic, ultrasonografic și testele hematologice și biologice uzuale.

În studiu au fost incluși bolnavi care au corespuns criteriilor de dispepsie funcțională cronică (Gasbarrini A).

Criterii de includere au fost:

1) prezența simptomatologiei de etaj abdominal superior de ≥ 3 luni cu scorul global al simptomatologiei de ≥ 3 (vezi chestionarul de mai jos);

2) examen ecografic normal;

Criterii de excludere:

Pacienți

- cu esofagită de reflux severă;
- cu ulcer duodenal, gastric sau piloric activ, diagnosticat endoscopic;
- cu afecțiuni maligne;
- cu istoric de intervenții pe tubul digestiv;
- cu litiază biliară;
- cu afecțiuni pancreatice și a căilor biliare;
- cărora li s-a administrat H_2 – blocați, inhibitorii pompei de protoni, preparate de bismut sau antibiotice în ultimele 4 săptămâni din momentul evaluării;
- care necesită administrarea preparatelor ulcerogene (AINS sau AIS), de aur sau a medicamentelor care au un potențial de interacțiune cu preparate care sunt prezente în studiu (anticoagulante);
- care au folosit tratament de eradicare al infecției *H.pylori* în antecedente;
- care au boli organice, sistemice, metabolice sau psihiatrice grave (cu alterarea funcțiilor renale, hepatice și a altor sisteme);
- care au boli infecțioase cronice;

- care sunt hipersensibili la medicamente folosite în studiu (penicilină);
- care au deteriorare psihică și nu pot executa instrucțiunile;
 - consumatori cronici de alcool;
 - femei gravide și în perioada alăptării;
- femei care nu folosesc contracepția;
 - femei cu patologia ciclului menstrual;
 - pacienți mai tineri de 16 ani și mai bătrâni de 75 de ani;

De la toți pacienți a fost obținut acordul de participare în studiu. Orice altă medicație a fost sistată cu 72 de ore înainte de intrarea în studiu.

Inventarierea și cuantificarea simptomelor

Simptomele dispeptice au fost evaluate în chestionarul care include diferite simptome ale etajului abdominal superior (prezența și severitatea lor) (Parente F):

- a) durere sau arsură epigastrică - foamea dureroasă ,
- b) durere epigastrică postprandială;
- c) durere epigastrică nocturnă;
- d) plenitudine postprandială;
- e) sațietate precoce;
- f) greață ;
- g) anorexia ;

Fiecare simptom a fost gradat de la 1 la 3, în corespundere cu influența lui asupra activității uzuale a pacientului:

0 = absent;

1 = blând (simptomul prezent ,dar nu influențează activitatea uzuală a pacientului și poate fi ignorat) - 1 punct;

2 = relevant (deranjează pacientul (nu poate fi ignorat), dar nu duce la modificarea activității uzuale a pacientului și a capacității de concentrare) - 2 puncte;

3 = sever (interferează cu activitatea uzuală a pacientului și/sau puterea de concentrare) - 3 puncte (Tucci A).

Pacienții care prezentau simptomatologia cu scorul total ≥ 3 și cu cel puțin 1 din 7 simptome dispeptice cu scorul > 2 au fost incluși în studiu.

Frecvența apariției simptomatologiei a fost evaluată pe scară atributivă de la 1 la 4, unde :

- 1 = mai rar de o dată pe lună;
- 2 = mai rar de o dată pe săptămână;
- 3 = mai rar de 3 ori pe săptămână.;
- 4 = mai des de 3 ori pe săptămână.

Durerea epigastrică și disconfortul (plenitudine postprandială, greață, vomă) au fost analizați separat (Tosseti C). Predominanța durerii a fost definită ca prezența durerii epigastrice cu scorul ≥ 2 în absența altor simptome (scorul ≤ 1). Prezența disconfortului cu scorul ≥ 2 în absența durerii relevante (scorul ≤ 1) a fost definită ca predominarea disconfortului. Bolnavii care acuzau durere și disconfort relevante au fost considerați neclasificabili.

Pacienții au fost grupați în funcție de simptomul prevalent, astfel (Tosseti C):

1. grupul dispepsia “ulcer-like” a inclus pacienți cu predominanța durerii nocturne și diurne epigastrice;
2. grupul dispepsia de tip dismotilitate a inclus bolnavi cu sau fără durere epigastrică, dar cu cel puțin 2 din 4 simptome, care sugerează dismotilitatea tubului digestiv superior (greață, plenitudine postprandială, anorexie sau sațietate precoce);
3. grupul dispepsia nespecifică – a fost constituit din pacienți cu suferința dispeptică, care nu s-au încadrat în prima sau a doua categorie și aveau simptomele specifice ambelor grupe.

Pacienții care prezentau frecvent:

1. cel puțin 3 criterii Maning (Manning AP) (durere ce se ameliorează după defecație, scaune nelegate și frecvente în atacul de durere, distensie abdominală vizibilă, senzație de evacuare incompletă, eliminarea mucusului la defecație și balonare) s-au considerat ca “overlapping” de sindrom de intestin iritabil;

2. cel puțin unul dintre simptomele tipice ale refluxului gastroesofagian a fost definită prin prezența pirozizului sau regurgitațiilor acide (cel puțin de gradul 2) destul de severe pentru a afecta activitatea uzuală a pacientului, se considerau ca “overlapping” de BRGE.

Evaluarea infecției *H.pylori* a demonstrat că 74 de pacienți au fost *H.pylori* pozitivi și 47 *H.pylori* negativi. Prevalența infecției a fost de 61%. Lotul pacienților *H.pylori* pozitivi a fost împărțit în două grupe: grupa A-41 de pacienți cărora li s-a administrat schema de eradicare – Amoxicilina 1000mg x ori pe zi – Metronidazol 500mg x ori pe zi - Bismut subcitrat 240mg x 2 ori pe zi, 7 zile; grupa B – 33 de pacienți, tratați cu schema Amoxicilina 1000mg x 2 ori pe zi - Metronidazol 500 mg x 2 ori pe zi, 7 zile. Pacienții *H.pylori* negativi au format grupa C (47 de pacienți) și au fost supuși tratamentului cu Omeprazol. După evaluarea *H.pylori*, o pacientă din grupa C nu a urmat tratamentul prescris, fiindcă a fost diagnosticată sarcina. În toate grupele analizate repartiția pe sex o fost asemănătoare, numărul bărbaților a fost între 48,5% și 56,9%. Distribuția pe sex a fost următoare: F:B = 1:1,2.

Vârsta medie a fost de $47,05 \pm 14,13$ de ani, între 18 și 75 de ani la pacienți *H.pylori* pozitivi. Pacienții din grupa C au avut o vârstă medie de $46,26 \pm 14,50$, între 18 – 70 de ani. Distribuția de vârste a fost următoare: 18 –29 ani n = 16 (13,2%) ; 30-39 ani, n = 21 ((17,4%); 40-49 ani, n = 29 (23,9 %) ; 50-59 ani, n = 32 (26,4%); 60-69 ani, n = 18 (14,9 %) ; 70-79 ani, n = 5(4,1 %)

Comparând pacienții *H.pylori* pozitivi și *H.pylori* negativi, nu am observat diferențe semnificative. În ambele grupe pacienții din mediul urban s-au întâlnit în 56,8% (42) vs. 53,2% (25) respectiv. Consumul de alcool și tutun la fel nu a fost mult diferit în grupele comparate. Dintre pacienții *H.pylori* negativ 34% (16) au consumat alcool și 31,9% (15)- tutun. La pacienții *H.pylori* pozitivi consumul de alcool a fost înregistrat la 23% (17) și fumătorii au constituit 23% (17 din 74 de pacienți).

Distribuția pacienților pe baza simptomelor dominante a fost următoare:

- 53,71 % (65) cu prevalența durerii, tip ulceros;
- 32,23% (39) cu discomfortului epigastric, tip dismotilitate;
- 14,05% (17) dispepsia neclasificabilă; (figura 13)

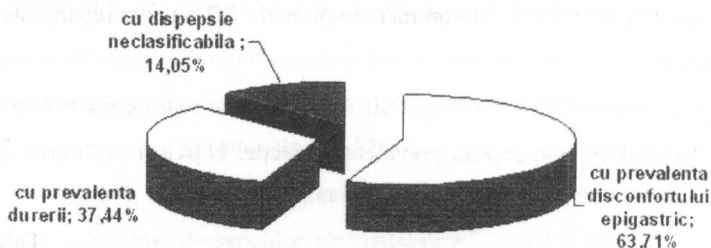


Figura 13. Distribuția pacienților pe baza simptomelor dominante în acord cu subgrupele principale

Din 121 de pacienți, 12,4%(15) au prezentat simptome induse numai de dispepsia funcțională (DF), dar majoritatea (87,6% - 106) au raportat concomitent simptome de boală de reflux gastroesofagian (BRGE) și/sau de sindrom de intestin iritabil (SII) (Figura 14). Majoritatea bolnavilor prezintau concomitent mai multe simptome (50%).

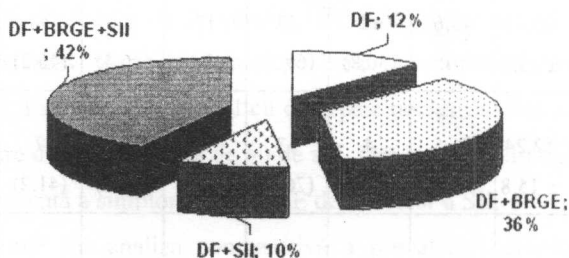


Figura 14. Distribuția pacienților pe baza simptomelor dominante în acord cu simptomele de BRGE și SII

(DF- dispepsia funcțională, BRGE – boala de reflux gastroesofagian, SII – sindrom de intestin iritabil)

Pacienții cu predominanța durerii sunt, în general, bărbați cu infecția H.pylori prezentă, dar pacienții cu predominanța disconfortului sunt, în general, femeile cu vârsta după 45 de ani. Simptomele al BRGE au fost mai puțin frecvente la pacienți cu prevalența disconfortului decât la pacienți cu prevalența durerii. (69,2% (27 din 39) vs. 83,1% (54 din 65) $p = 0,002$) și cu dispepsia neclasificabilă (69,2% (27 din 39) vs.

76,5% (13 din 17); $p = 0,04$). În contrast simptomele SII au fost repartizate egal în toate subgrupele.

Prevalența simptomelor de BRGE, SII în subgrupele sus-numite este prezentată mai jos. În Tabelul 16 este expusă prevalența infecției H.pylori în diferite grupe de pacienți.

Tabelul 16.

Prevalența BRGE, SII și infecției H.pylori în subgrupele de pacienți dispeptici

Subgrupe	Vârsta medie	Sex (%B)	BRGE		SII		H.pylori		Total
			NU	DA	NU	DA	NU	DA	
Prevalența durerii	45,01 ± 12,9	55,4	11 (16,9)	54 (83,1)	32 (49,3)	33 (50,8)	22 (33,8)	43 (66,2)	65 [54]
Prevalența discomfortului	48,13 ± 15,0	43,6	12 (30,8)	27 (69,2)	17 (43,6)	22 (56,4)	18 (46,2)	21 (53,8)	39 [32]
Neclasificabilă	52,24 ± 15,8	76,5	4 (23,5)	13 (76,5)	9 (52,9)	8 (47,1)	7 (41,2)	10 (58,8)	17 [14]
Total	47,05 ± 14,2	55,0	27 (23,3)	94 (77,7)	58 (47,9)	63 (52,1)	47 (38,8)	74 (61,2)	121 (100)

În paranteză rotundă : procentul BRGE , SII și H.pylori din fiecare subgrup de pacienți și la toți pacienți;

În paranteza pătrată : procentul de pacienți din fie care grupă.

Comparând subgrupele clinice, am constatat că frecvența de apariție a simptomelor de BRGE a fost cea mai mare la bolnavii cu predominanța durerii - 83,1% (54 din 65), la pacienți din subgrupa de dispepsii neclasificabile a fost de

76,5% (13 din 17) și cea mai mică frecvență de apariție al simptomelor de BRGE a fost la pacienții cu prevalența disconfortului. În același timp observăm că bolnavii cu prevalența disconfortului au relevat cel mai des simptomele de SII - 56,4% (22 din 39), frecvența apariției simptomelor de SII la pacienți cu prevalența durerii a fost de 50,8 % (33 din 65), cea mai mică frecvență a acestor simptome a fost înregistrată la bolnavii din subgrupa “dispepsiilor neclasificabile” - 47,1% (8 din 17). Pacienții cu disconfort epigastric prezintă infecția H.pylori mai rar decât bolnavii cu prevalența durerii (53,8% (21 din 39) vs. 66,2% (43 din 65); $p = 0,026$). Pacienții cu prevalența durerii au fost mai tineri decât cei cu prevalența disconfortului și decât subiecții din subgrupul dispepsiilor neclasificabile - vârsta medie 45,01 vs. 48,13 vs. 52,24 respectiv. Analiza repartiției pe sex a demonstrat că pacienții din grupa cu prevalența durerii au avut raportul F:B = 1:1,24; în grupa cu prevalența disconfortului - F:B = 1,3 :1; în grupa cu dispepsia neclasificabilă - F:B = 1:3,25. Așadar, bolnavul cu prevalența durerii este cel mai frecvent, un bărbat tânăr, care prezintă adesea pe lângă durerea epigastrică și simptome de BRGE cu o probabilitate mare de prezență a infecției H.pylori. Pacientul cu prevalența disconfortului este, cel mai frecvent, o femeie de aproximativ 50 de ani, care, pe lângă disconfort abdominal, manifestă simptome de SII. Pacientul din grupul cu dispepsie neclasificabilă este de mai multe ori, un bărbat care depășește vârsta de 50 de ani, fără simptomatologia specifică și cu prezența mai frecventă a simptomelor BRGE de cât celor a SII.

Prezentăm mai jos analiza comparativă a prevalenței diferitor simptome la pacienții cu infecția H.pylori prezentă și cei H.pylori negativi.

Subiecții infectați nu au avut diferențe semnificative de sex, vârstă, prevalența simptomelor de BRGE și a simptomelor de SII în comparație cu pacienții H.pylori negativi. (Tabelul 17). Au fost constatate diferențe în prevalența și severitatea durerii epigastrice între infectați și neinfecțați (prevalența - 87,8 vs. 80,9%; scorul severității - $1,80 \pm 0,8$ vs. $1,71 \pm 0,8$ respectiv). Disconfortul abdominal, greața și anorexia au fost mai des întâlnite la pacienții H.pylori negativi. Nu au fost observate diferențe semnificative în severitatea altor simptome.

Tabelul 17.

Analiza simptomatologiei în funcție de prezența infecției H.pylori.

	H.pylori pozitivi (n=74)	H.pylori negativi (n = 47)
Sex (B/F)	52,1% / 47,9%	59,6% / 40,4%
Vârsta (ani)	46,255 ± 14,06	47,589 ± 14,5
Prevalența BRGE	79,7%	74,5%
Prevalența SII	52,7%	51,1%
Prevalența durerii	87,8%	80,9%
Prevalența disconfortului	50,0%	66,0%
Prevalența greții	47,3%	57,4%
Prevalența anorexiei	29,7%	34,0%

Prezența infecției H.pylori la pacienții din studiu în funcție de sex, vârstă, durere și disconfort abdominal sunt expuse în Figurile 3 - 5. Bărbații au prevalența infecției H.pylori mai mică decât femeile (57,6% [38 din 66] vs. 67,3% [36 din 55] p = 0,053). (Figura 3) A fost stabilită o corelație între infecția H.pylori și vârstă > 45 ani. Prevalența infecției la acești bolnavi a fost mai mare (64,4%, [47 din 73]) de cât la pacienții sub 45 ani (56,2% 27 din 48) (Figura 15).

Subiecți cu absența durerii sau durere ușoară (scorul ≤ 1) prezintă infecția H.pylori mai rar (58,5% [24 din 41 de pacienți]) de cât pacienții cu disconfortul absent sau disconfortul de severitate minimă (65%, [34 din 53 de pacienți], $p < 0.001$).

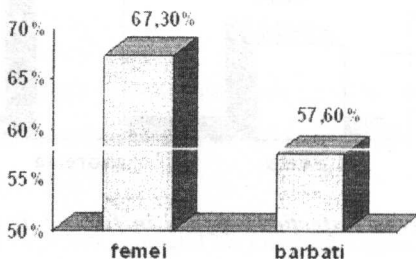


Figura 15. Prevalența infecției H.pylori în funcție de sex

În același timp, prevalența infecției H.pylori este mai mare (62,5% 50 din 80 de pacienți) la pacienți care prezintă durerea relevantă sau severă, de cât prevalența infecției H.pylori la bolnavi cu disconfortul relevant sau sever (55%, 37 din 68).

Pacienții care au prezentat greață sau anorexie au avut aceeași prevalență a infecției H.pylori (56,5% (35 din 62) vs. 57,9% (22 din 38), $p < 0,001$). (figura 16)

Compararea pacienților în funcție de sex, vârstă și prezența simptomelor au permis identificarea subgrupelor de pacienți cu rata minimală și maximală a infecției H.pylori:

- rata minimală a infecției H.pylori de 25% (unul din patru) cel mai frecvent se întâlnește la bărbații, sub 45 de ani, cu acuze la disconfort abdominal;
- rata maximală a infecției de 75% (13 din 17) se constată la femeii după 45 de ani cu acuze la durere epigastrică.

Analiza regresiei logistice a demonstrat că vârsta > 40 ani ($p < 0,00001$), durerea epigastrică și pirozismul cu scorul de severitate ≥ 2 ($p = 0,0229$) sunt factori care corelează cu prezența infecției H.pylori. (Tabelul 18).

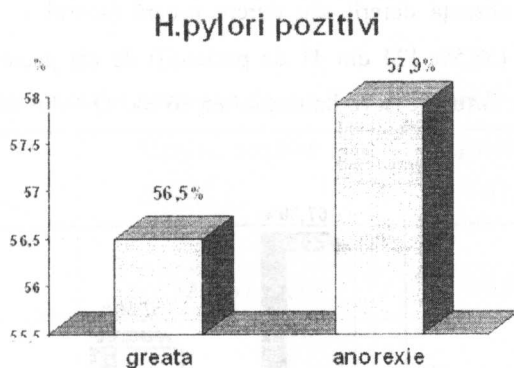


Figura 16. Prevalența infecției *H.pylori* în funcție de prezența la pacienți a simptomelor dispeptice: anorexie și greață.

Tabelul 18.

Factori de risc ai infecției *H.pylori* și ai simptomelor relevante sau severe.

Variabilă independentă	OR	IC	Valoare p
Variabilă dependentă: infecția <i>H.pylori</i>			
Vârsta (>40ani)	4,09	2,39-7,00	0,00001
Durere epigastrică ≥ 2	1,70	1,04-2,77	0,0229
Variabilă dependentă: durerea epigastrică ≥ 2			
BRGE	2,08	0,82-2,42	0,1590
<i>H.pylori</i>	1,70	1,04-2,77	0,0875
Variabilă dependentă: plenitudinea postprandială + greață + anorexia ≥ 6			
Sex masculin	1,95	0,96-1,94	0,0708
SII	3,54	1,06-9,18	0,0281

Analiza a fost efectuată cu testul χ^2 și riscul relativ este raportat cu intervalul confidențial de 95%:

IC – intervalul confidențial; OR – rata probabilității.

Evaluând factorii, care sunt asociați cu durerea epigastrică, cu scorul de severitate ≥ 2 , au fost descoperite următoarele corelații:

- durerea epigastrică severă este asociată cu prezenta de "overlapping" al BRGE ($p = 0,1590$);
- durerea epigastrică severă corelează cu prezența infecției H.pylori ($p = 0,0875$);

Plenitudinea postprandială, greața și anorexia cu suma scorului de severitate ≥ 6 au fost asociate cu prezența simptomelor de SII ("overlapping" al Sii) ($p = 0,0281$) și sexul masculin ($p = 0,0708$).

În ultimele decenii H.pylori a devenit un important agent patogen al afecțiunilor gastrointestinale. Recunoașterea acestui patogen a revoluționat atitudinea terapeutică a ulcerului peptic și a altor maladii asociate cu aceasta infecție.

În studiul nostru prevalența infecției H.pylori la pacienții cu gastrită cronică a fost de 61% (74 din 121). Datele din literatură relevă că pacienții cu gastrita antrală (în special gastrita activă) prezintă infecția H.pylori în 69-96% dintre cazuri. În România, infecția H.pylori la pacienți cu gastrita cronică a fost evidențiată la 77- 92% de cazuri. (Consensus Conference of the National Societies of Gastroenterology Romania 1996).

Evaluarea repartiției pacienților după vârstă a demonstrat că majoritatea pacienților incluși în studiu au fost în decada a cincia de viață (84 din 121 - 69 % de pacienți). Prevalența infecției H.pylori crește odată cu vârsta. Prevalența maximă a fost la pacienți din decada a cincia de viață. Douăzeci și patru din 74 pacienți (32%) cu infecția H.pylori prezentă au avut vârsta între 40 și 49,dar 56 din 74 de pacienți (76 %) au avut vârsta > 40 de ani. *Fujisawa T. și colab. (1999)* susțin că prevalența infecției la populația japoneză crește semnificativ odată cu vârsta, ajungând cota maximă între 50 și 59 de ani, fiind în descreștere după 60 de ani, iar rata infecției este semnificativ mai mică la pacienții sub 40 de ani.

Dispepsia nonulceroasă reprezintă în prezent un complex de simptome probabil induse de diverse cauze, care nu sunt bine cunoscute. (Funch - Jensen P) Diferite

studii fiziopatologice au raportat variate tulburări secretorii, motorii și senzitive, care au fost asociate cu infecția *H.pylori*, dar nici una dintre ele nu a fost confirmată sau reprodusă. (Armstrong D) De exemplu, *El- Omar și colab.*(1995) arată că la pacienți cu dispepsia nonulceroasă *H.pylori* pozitivi, tulburările secreției de acid clorhidric sunt similare cu tulburările secretorii la pacienți cu ulcer duodenal. În același timp *Tucci și colab.*(1992) a demonstrat că debitul acid la persoane care prezintă dispepsie este comparabil cu debitul persoanelor sănătoase.

Stanghellini și colab. (1999) a susținut că există trei grupe de pacienți dispeptici, care se diferențiază prin parametri demografici, clinici și patofiziologici: prima grupă – bărbați cu acuze la durerea epigastrică, cu greutatea normală sau supraponderali și cu motilitatea gastrointestinală normală; a doua grupă - femei cu prevalența acuzelor la plenitudine postprandială, subponderali sau cu greutatea ideală, cu întârzierea evacuării gastrice și “overlapping “ de SII și în a treia grupă – predominant bărbați cu severitatea durerii și a plenitudinii similară, subponderali, cu întârzierea evacuării gastrice și cu suprapunerea simptomatologiei al SII și BRGE. În studiul nostru am evidențiat că pacienții cu predominanța durerii sunt, în general, bărbați normoponderali, cu infecția *H.pylori* prezentă. Cei cu predominanța disconfortului sunt, în general, femeile subponderale sau cu greutate ideală, cu vârsta după 45 de ani.

Pacienții cu diferite sindroame funcționale digestive sunt clasificați de *Drossman și colab.*(1990) după parametrii demografici și psihologici. Sexul masculin, cu reacții agresive este asociat cu dispepsia ulcer - like, dar sexul feminin, depresivi sunt predispuși la simptomatologia dismotiliti - like. Acest studiu a arătat că două treimi de pacienți cu dispepsia funcțională cronică au prezentat infecția *H.pylori* intragastric. După diferențierea pacienților (în acordul cu prevalența simptoamelor) 54% (65 din 121) au avut ca simptom major durerea epigastrică, 32% (39 din 121) - disconfortul abdominal și 14% (17 din 121) au fost afectați de dispepsia “neclasificabilă”. Termenul de “dispepsia neclasificabilă” este folosit pentru pacienții care au simptomatologia combinată: durere și disconfort sau simptomatologie nespecifică. Numai 12% (15 din 121 pacienți) din studiu au raportat simptome

induse numai de dispepsia funcțională, dar majoritatea (87,6% 106 din 121) a raportat concomitent simptomatologie de boală de reflux gastroesofagian (BRGE) și/sau de sindrom de intestin iritabil (SII). *Talley și colab.*(1993) relevă că numai 26% dintre 162 de pacienți au un profil specific al simptoamelor (numai durere sau numai disconfort), restul pacienților au evidențiat simptome combinate, cu suprapunerea simptoamelor de BRGE sau de SII. Datele sus-expuse se acordă cu datele din studiul nostru și relevă clar, că criteriile de clasificare sunt puțin aplicabile în practică, fiindcă majoritatea pacienților cu dispepsie funcțională nu pot fi împărțite în subgrupe simple și specifice. Jumătatea pacienților prezintă concomitent simptome și de BRGE și de SII. “Overlapping” de SII a fost depistat cu aceeași frecvență în toate subgrupele dispepticilor, ce a sugerat că mecanismele fiziopatologice, induse de dismotilitate, sunt comune tuturor pacienților. În contrast, pirozizul și regurgitații cu acid se întâlnesc mai frecvent la pacienții cu “prevalența durerii” decât la bolnavi cu “prevalența disconfortului”, ce confirmă ipoteza că mecanismele BRGE sunt diferite de mecanisme care induc dispepsia funcțională. Pe de altă parte, BRGE relevantă corelează cu evidențierea obiectivă refluxului de acid, testată la pH metrie esofagiană, efectuată timp de 24 de ore (Klauser AG)

Stabilirea diagnosticului a dispepsiei este dificilă numai după descrierea senzațiilor subiective ale pacienților și după evoluarea cantitativă a acestora. Pentru stabilirea severității simptoamelor dispeptice se folosesc ca metode potente multiple punctaje și scoruri atributive (Veldhuyzed van Zanten SJO).

Tucci și colab. (1992) susțin ideea potrivit căreia conceptul de severitate sporește reproductibilitatea chestionarelor. O anamneză detaliată permite obținerea informațiilor despre existența și intensitatea senzațiilor de durere la pacienții dispeptici (Gasbarrini A). Existența fibrelor aferente diferite, nociceptive și nonnociceptive, implicate în transmiterea diferitor tipuri de impulsuri viscerale la sistemul nervos central (Mayer EA) explică posibilitatea existenței senzațiilor de plenitudine postprandială, de greață și de vomă severe fără existența senzațiilor de durere. În studiul nostru am constatat că durerea epigastrică și plenitudinea

postprandială au simptome predominante, precum durerea epigastrică a fost mai des raportată ca severă sau relevantă, dar plenitudinea postprandială – ca ușoară.

În studiul prezent am evaluat efectele infecției *H.pylori* asupra simptomatologiei clinice și evoluția lor sub tratament. Nu este cunoscut un profilul simptomatologic particular, care este specific pentru infecția *H.pylori* (van Zanten SJOV). Relațiile între infecția *H.pylori* și tipul sau severitatea simptomelor al dispepsiei funcționale non-ulceroase sunt importante. Evaluarea acestei probleme de mai mulți autori a dus la împărțirea opiniilor prin obținerea rezultatelor contradictorii. Tucci și colab.(1992) au raportat că durerea epigastrică și pirozsisul sunt mai frecvente și mai severe la pacienții infectați cu *H.pylori* , în timp ce plenitudinea postprandială predomină la pacienții *H.pylori* negativi. Această opinie este susținută și de alți autori (Tucci (1992), Spanghelini V, Kemmer TP)

În studiul nostru au fost observate diferențe în prevalența și severitatea durerii epigastrice între pacienții infectați și neinfecțați (prevalența – 87,8% (65 din 74) vs. 80,9% (38 din 47) ; scorul severității - $1,80 \pm 0,8$ vs. $1,71 \pm 0,8$ respectiv). De asemenea a fost stabilită o frecvență mai mare a simptomatologiei “dismotiliti-like” la pacienții *H.pylori* negativi în comparație cu pacienții *H.pylori* pozitivi (66% (31 din 47)vs. 50% (37 din 74) respectiv).

Luând în considerație că pacienții cu prevalența durerii epigastrice sunt mai frecvent infectați de cât pacienții cu prevalența disconfortului, noi credem, că pacienții cu infecția *H.pylori* prezentă și în simptomatologia cărora predomină durerea epigastrică pot fi încadrați în grupul de risc pentru dezvoltarea bolii ulceroase. Această opinie se bazează pe următoarele observații:

- 1) pacienții cu dispepsie funcțională sau gastrită cronică, la care infecția *H.pylori* nu a fost eradicată, pot dezvolta ulcer peptic (O`Morain C, Sipponen P)

- 2) în comparație cu pacienții neinfecțați, la pacienții *H.pylori* pozitivi cu dispepsia funcțională secreția gastrică de acid crește (El-Omar E 1993,1995).

În studiul nostru am înregistrat că prevalența infecției la pacienții cu vârsta peste 40 de ani a fost mai mare decât la bolnavi sub 40 de ani; prezența infecției *H.pylori* a fost mai mare la femei decât la bărbați - 67% (36 din 55) vs. 58% (38 din 66) respectiv. În analiza de regresie logistică a fost evidențiat că infecția *H.pylori* este asociată cu vârsta de peste 40 de ani și cu durerea epigastrică severă. *Perri F. și colab.*(1998) raportează date similare: infecția *H.pylori* se depistează mai des la pacienții, ce au vârsta mai mare de 40 de ani, cu prevalența durerii epigastrale și mai mult din analiza de regresie logistică, care demonstrează că durerea epigastrică este asociată nu numai cu prezența infecției *H.pylori*, dar și cu sexul feminin și concomitent cu simptomele de BRGE. Aceste date suportă existența unui subgrup de pacienți dispeptici cu prevalența durerii epigastrice, la care *H.pylori* joacă un rol central.

Relația între *H.pylori* și simptomatologia dispeptică este controversată. În contrast cu datele expuse mai sus, alți cercetători susțin, că nu există simptome dispeptice specifice care sunt asociate cu infecția *H.pylori* (Armstrong 1996, Caballero-Plasencia A, Nearin F, Glasbrenner B). Alte două reviste ale literaturii mondiale de specialitate nu fac legătură între infecția *H.pylori* și simptomatologia dispeptică (Velthuysen van Zanten SJO, Talley NJ, 1994), dar majoritatea studiilor negative nu aplică analiza cantitativă a simptomatologiei (Sobala GM, Schubert TT, Boixeda D, Pereira – Lima JG) sau în aceste studii sunt investigați un număr mic de pacienți.(Strauss RM, Goh KL, Collins JSA, Mearin F) În contrast, când sunt evaluați un număr mare de pacienți cu evidențierea profilului simptomatologic și analiza cantitativă a simptomatologiei dispeptice, relațiile între infecția *H.pylori* și simptomatologie sunt ușor evidențiate (Tucci A 1992, O'Morain C). Pentru verificare acestor relații este necesară analizarea eficienței eradicării infecției *H.pylori* asupra ameliorării simptoamelor la această categorie de bolnavi, care va fi discutată mai jos.

Influența tratamentului de eradicare asupra diminuării severității simptoamelor la pacienții cu dispepsie nonuleroasă rămâne o problemă controversă și discutabilă (Talley NJ,1997). Nu există date concludente, care ar demonstra că infecția cauzează simptomatologia sau că eradicarea infecției tratează aceste simptome, dar totuși

crește numărul bolnavilor dispeptici care se prezintă la consultație și se testează pentru prezența infecției H.pylori. Oricărzi pacient dispeptic, cu prezența infecției H.pylori, i se oferă tratamentul infecției. Este necesar de informat pacientul că testul nu dovedește că infecția H.pylori explică simptomatologia și tratamentul infecției nu duce neapărat la dispariția simptoamelor. Riscul potențial al tratamentului la fel este necesar de menționat, incluzând posibilitatea infecției *Clostridium difficile* din cauza administrării antibioticelor și apariția efectelor adverse minore, astfel ca diareea și tulburările de gust. (Werdmuller BF)

Comparând evoluția durerii la pacienții H.pylori pozitivi și H.pylori negativi, am constatat, că bolnavii H.pylori pozitivi au evoluat la fel de bine ca și pacienții H.pylori negativi. Pacienții H.pylori pozitivi la prima vizită au prezentat durere în 87,8% (65 din 74) de cazuri → după tratament – în 56,9% de cazuri; pacienții H.pylori negativi la prima vizită au acuzat durerea în 80,9% (38 din 47) de cazuri, după terminarea tratamentului – în 63,6% de cazuri. Durerea nocturnă a evoluat favorabil la pacienții H.pylori negativi și la pacienții H.pylori pozitivi, care au prezentat eradicarea infecției H.pylori. Acești bolnavi au prezentat dispariția durerii nocturne. Foamea dureroasă la pacienții H.pylori negativi și la pacienții H.pylori pozitivi, care după tratament au evidențiat persistența infecției H.pylori, a fost asemănătoare. Evoluția durerii postprandiale a fost identică la pacienții H.pylori pozitivi din grupa A, care au obținut eradicarea infecției H.pylori și la pacienții H.pylori negativi. Grupa pacienților H.pylori negativi au prezentat diminuarea severității de plenitudine postprandiale. În concluzie, putem afirma, că evoluția clinică la pacienții H.pylori negativi a fost asemănătoare cu evoluția clinică al pacienților H.pylori pozitivi care au obținut eradicarea infecției H.pylori. *Werdmuller B. și colab (1999)* comunică date asemănătoare: scorul simptoamelor s-a redus semnificativ și la pacienții H.pylori pozitivi, și la pacienții H.pylori negativi.

Ambele grupe de bolnavi H.pylori pozitivi au relevat evoluția favorabilă a intensității durerii sub influența tratamentului. Numai 10% (4/41) dintre pacienții tratați cu triplă terapie au rămas cu durerea constantă și 25% (8/33) - tratați cu

biterapie. Este necesar de menționat că patetul severității durerii la prima vizită în ambele grupe a fost comparabil. Aceste date pledează pentru eficiența mai mare a triplei terapiei .

Evoluția severității durerii la pacienții care nu au reușit să obțină eradicarea infecției H.pylori a fost nefavorabilă în ambele grupe de pacienți. În primul rând, se care de menționat că bolnavii, care nu au obținut eradicare infecției au avut durerea de intensitate mai severă decât acei, care au obținut eradicarea infecției H.pylor. La acești pacienți durerea a rămas constantă după terminarea tratamentului la aproape jumătatea dintre pacienți (40%). Aceste date sugerează existența corelațiilor strânse între persistența infecției H.pylori și severitatea durerii.

Comparând efectul tratamentului de eradicare, tripla terapie și biterapia la pacienții care au obținut eradicarea infecției H.pylori , am ajuns la concluzia că tripla terapie a avut efecte mai mari asupra evoluției clinice la pacienții din studiul nostru.

Trespi E și colab.(1994) raportează că evoluția simptoamelor după tratament la pacienții cu dispepsia “ulcer-like” este mai spectaculoasă decât la alte subgrupe de pacienți.

Așa dar, majoritatea pacienților manifestă concomitent cu simptome induse numai de dispepsia funcțională și simptomele de boala de reflux gastroesofagian (BRGE) și/sau de sindrom de intestin iritabil (SII). Vârsta > 40ani , durerea epigastrică și pirozisul moderate sau severe sunt factori care corelează cu prezența infecției H.pylori. Evoluția severității durerii la pacienții care nu au reușit să obțină eradicarea infecției H.pylori a fost nefavorabilă în ambele grupe de pacienți H.pylori pozitivi, ceea ce sugerează existența corelațiilor strânse între persistența infecției H.pylori și severitatea durerii. Comparând efectul tratamentului de eradicare, tripla terapie și biterapia (grupa A și grupa B), la pacienți care au obținut eradicarea infecției H.pylori , am ajuns la concluzia că tripla terapie a avut efecte mai mari asupra evoluției clinice la pacienții din studiu.

PROGNOSTICUL

Prognosticul bolnavilor cu dispepsie funcțională este favorabil. Studiile asupra dinamicii SII (sindromului de intestin iritabil), efectuate pe parcursul a 27 ani, au demonstrat că la 50-75% în acest interval de timp a diminuat intensitatea acuzelor. Posibil că acest fapt se datorează reducerii acțiunilor stresante sau adaptării pacienților la factorii care, de obicei, provocau reapariția semnelor clinice.

Dispepsia funcțională persistă, de fapt, în timp, ceea ce poate determina cheltuieli importante prin investigații repetate, absenteism, polipragmazie terapeutică. Cunoașterea evoluției dispepsiilor este necesară pentru dezvoltarea strategiilor de sănătate publică.

Studii epidemiologice au demonstrat că simptomele dispar la doar 9-30% dintre pacienți în decurs de un an. Pe de altă parte, incidența unor cazuri noi este asemănătoare, așa că frecvența bolii la populația generală rămâne constantă.

O dificultate în aprecierea evoluției dispepsiei funcționale rezultă din faptul că tabloul poate varia în timp. Simptomele digestive superioare se pot deplasa cu anii spre segmentele inferioare ale tubului digestiv, sau, invers, pacienții cu intestin iritabil pot evolua spre dispepsie funcțională.

O altă dificultate constă în faptul că sunt cazuri în care simptomele digestive funcționale se asociază cu suferințe nefuncționale. Bolnavii cu dispepsie funcțională pot avea și reflux gastroesofagian sau pacienții cu intestin iritabil pot prezenta și carență dizaharidică. După opinia noastră, așa cum pot coexista două boli organice și sunt ambele menționate într-un diagnostic, tot așa o boală funcțională poate coexista cu alta organică, fără a-și pierde „dreptul” de a fi menționată în diagnostic.

Nu există studii efectuate pe termen destul de lung care să pună în evidență complicații ale dispepsiei funcționale. O cercetare recentă de la Spitalul Fundeni (Manuc și colab. 1998) a comunicat despre un număr de subiecți cu dispepsie funcțională de tip ulceros, care în timp au dezvoltat ulcer gastric sau duodenal.

Nu se poate confirma cu precizie când tulburările psihice prezente la o parte importantă dintre dispeptici sunt o complicație, o cauză sau un fenomen de însoțire, care a determinat apelarea la servicii medicale.

Prognosticul de viață nu este influențat, dispepsia funcțională fiind o maladie complet benignă. Prognosticul de lungime a vieții este similar cu cel al populației generale. Oricât ar fi de supărătoare simptomele, ele nu influențează speranța de viață. Nu s-a constatat că depresia dispepticilor ar constitui un factor de risc pentru suicid.

Prognosticul de însănătoșire este uneori rezervat. Boala poate dura uneori ani de zile, cu exacerbări și cu perioade de acalmie. Frecvent simptomele au o recrudescență înainte sau după unele sărbători (Crăciun, Paști), când comportamentul maladiv predispune pe dispepticii funcționali la un nou prilej de suferință. Mobilizarea în anumite scopuri (emigrarea, construirea unei case etc.), poate contribui la atenuarea simptomelor.

Prognosticul de muncă este neuniform și sever adeseori. Capacitatea de muncă poate fi alterată prin solicitarea abuzivă a serviciilor medicale și din cauza modificărilor de personalitate asociate.

CALITATEA VIEȚII

Calitatea vieții este un parametru căruia medicina contemporană îi acordă tot mai multă atenție. Ea cuprinde elemente de sănătate, de activitate habituală și profesională, de interrelație cu membrii familiei și cu alte persoane, de activitate sexuală. Dispepsia funcțională, precum și alte maladii cronice, determină scăderea calității vieții.

S-au identificat două definiții ale calității vieții: una orientată spre funcționarea obiectivă și alta spre bunăstarea subiectivă (Muldoon și colab.1998). Evaluarea obiectivă a funcționalității trebuie completată cu cea subiectivă, deoarece confortul pacientului, determinat subiectiv, constituie o dimensiune centrală a persoanei.

Prezentăm în continuare două chestionare pentru măsurarea calității vieții. Chestionarul PGWB (Psychological General-Bein Index) cuprinde 22 itemi pe 6 direcții. Fiecare evaluează răspunsurile pe o scală de 6 descriptori verbali, în total 132 puncte. Valorile normale sunt în jur de 100 puncte, valori mai mici denotă scăderea

calității vieții. Un astfel de chestionar (tabelul 19) tinde să evalueze impactul bolii asupra diverselor aspecte ale vieții (activitate, bunăstare, stare psihică, simptome).

Tabelul 19.

Chestionar pentru evaluarea calității vieții

Anxietate	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Nervozitate <input type="radio"/> Tensiune <input type="radio"/> Anxietate <input type="radio"/> Relaxare <input type="radio"/> Stres
Depresie	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Depresie <input type="radio"/> Proastă dispoziție <input type="radio"/> Tristețe
Bunăstare generală	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Stare de spirit în general <input type="radio"/> Fericire <input type="radio"/> Interes față de viața cotidiană <input type="radio"/> Veselie
Autocontrol	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Control ferm <input type="radio"/> Teama de a pierde controlul <input type="radio"/> Stare emoțională
Sănătatea generală	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Preocupare față de boală <input type="radio"/> Destul de sănătos pentru a lucra <input type="radio"/> Preocupat de sănătate
Vitalitate	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Energie <input type="radio"/> Vigoare <input type="radio"/> Oboseală

Există, pe lângă astfel de chestionare generale, și chestionare specializate (tabelul 20), orientate spre investigarea impactului suferințelor digestive asupra calității vieții. Un astfel de chestionar este GSRS (Gastrointestinal Symptoms Rating Scale). El conține 15 itemi, fiecare gradat pe o scală de 7 trepte. Valoarea maximă de

105, semnifică cea mai alterată calitate a vieții, iar scorurile mici, o calitate bună a vieții.

Tabelul 20.

**Chestionar de calitate a vieții, orientat spre impactul simptomelor
gastrointestinale**

Diaree	<ul style="list-style-type: none">○ Număr de scaune crescut○ Scaune moi○ Defecație imperioasă
Meteorism	<ul style="list-style-type: none">○ Borborisme○ Distensie abdominală○ Eructații○ Flatulență
Constipație	<ul style="list-style-type: none">○ Număr redus de scaune○ Scaune tari○ Senzație de evacuare incompletă
Durere abdominală	<ul style="list-style-type: none">○ Durere abdominală○ Senzație de jenă, foame dureroasă○ Greață
Reflux	<ul style="list-style-type: none">○ Pirozis○ Regurgitații acide

La bolnavii cu dispepsie funcțională se întâlnesc frecvent scoruri alterate ale calității vieții, ceea ce sugerează necesitatea de luare în considerație și a acestui element în programul de recuperare a acestor pacienți.

RECUPERAREA

Recuperarea dispepticilor funcționali devine necesară atunci, când percepția individuală a bolii este atât de alterată, încât pacientul nu își poate desfășura activitatea. Cu excepția cazurilor de simulare, există pacienți care acuză o stare

generală atât de gravă (care nu corespunde cu starea lui reală), încât nu poate lucra. Alteori tulburările motorii se exacerbează, încât pacientul este reținut la pat de vărsături incoercibile. În astfel de situații este utilă uneori sustragerea pacientului din mediul cotidian și din ambientul profesional, în special când acestea îi provoacă insatisfacții diverse. I se poate recomanda o scurtă ședere în stațiuni balneo-climaterice cu profil digestiv și/sau neuropsihiatric. Efectele favorabile, care se pot observa în unele cazuri, sunt probabil, explicabile prin efect placebo.

Desigur nu se pune problema expertizei capacității muncii, dar în cazuri extreme de comportament deviant, psihiatrul poate aprecia justetea reducerii programului de lucru.

În tot cursul tratamentului și al recuperării, pacientul va respecta măsurile igienodietetice uzuale: dietă conform toleranței, tehnici de combatere a stresului, de relaxare, evitarea toxicelor.

BIBLIOGRAFIE:

1. Andreica V Tamas S, Cotul S et al. Gastric emptying in patients with Helicobacter pylori positive antral chronic gastritis // *Simp Patologia Funcțională Digestivă*, Cluj, 1989
2. Armstrong D. Helicobacter pylori infection and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (suppl 215): 38 – 47.
3. Bausch J. Abridged guideline for the management of dyspepsia // *Dtsch Med Wochenschr.* 2004 Jul 23;129(30):1644; author reply 1644
4. Beales J, Calam J. Pathogenic mechanisms in H.pylori infection. *Hosp Med* 1998;59:186-190.
5. Bennett EJ, PiesseC, Palmer K, et al. Functional gastrointestinal disorders : Psychological, social, and somatic features, *Gut* 1998;42:414-20.
6. Bixquert Jimenez M. Patient information. Functional dyspepsia // *Rev Esp Enferm Dig.* 2004 Jun;96(6):427
7. Boixeda D, Gisbert JP, Deargila CM, et al. Is there an association between digestive symptomatology and H.pylori infection? *Rev Esp Enferm Dig* 1995;87:8-14.

8. Bost R; Hostein J; Valenti M; Bonaz B; Payen N Faure H; Fournet J. Is there an abnormal fasting duodenogastric reflux in nonulcer dyspepsia? *Dig Dis Sci* 1990 Feb;35(2):193-9.
9. Bruley des Varannes S, Scarpignato C. Infection a *Helicobacter pylori*: relation entre gastrite et symptomatologie clinique // *Gastroenterol Clin Biol*. 1996, 20: S84-S94
10. Bytzer P. Diagnostic approach to dyspepsia // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004 Aug;18(4):681-93
11. Caballero-Plasencia AM, Muros-Navarro MC, Martin-Ruis JL et al. Dyspeptic symptoms and gastric emptying solids in patients with functional dyspepsia. Role of *Helicobacter pylori* infection // *Scand J Gastroenterol*. 1995, 30: 745-751
12. Calvet X, Quesada M, Sanfeliu I, Salceda F, Rosello M, Montserrat A, Brullet E, Segura F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients by stool antigen detection usefulness of a new monoclonal enzyme immunoassay test // *Dig Liver Dis*. 2004 Jul;36(7):450-4
13. Chang CS; Chen GH; Kao CH; Wang SJ; Peng SN, Huang CK. The effect of *Helicobacter pylori* infection on gastric emptying of digestible and indigestible solids in patients with nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1996 Mar;91(3):474-9
14. Chen CL, Lin HH, Huang LC, Huang SC, Liu TT. Electrogastrography differentiates reflux disease with or without dyspeptic symptoms // *Dig Dis Sci*. 2004 May;49(5):715-9
15. Chiba N, Bernard L, O'Brien BJ, et al. A Canadian physician survey of dyspepsia management. *Can J Gastroenterol* 1998; 12: 83-90
16. Clouse RE, Richter JE, Heading RC, et al. In: Drossman DA, Corazziari E, Talley NY, et al. Eds. Rome II: The functional gastrointestinal disorders. 2nd edn. McLean VA: Degnon Associates, 2000
17. Consensus Conference of the National Societies of Gastroenterology and Digestiv Endoscopy. *Helicobacter pylori* in Benign Gastro- Duodenal Descases. Sinaia, Romania. 4 7 June 1996. *Rom J Gastroenterol* 1996, vol 5, Nr. 3, p. 147-158.
18. Corazziari E. Definition and epidemiology of functional gastrointestinal disorders // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004 Aug;18(4):613-31
19. Cover T, Blaser M. *Helicobacter pylori* factors associated with disease. *Gastroenterology* 1999;117:257-9.
20. Crabtree J , Linglei I. Mucosal interleukin-8 and *Helicobacter pylori* -associated gastroduodenal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatology* 1994;6(suppl.1),S88-8.
21. Cremonini F, Delgado-Aros S, Talley NJ. Functional dyspepsia: drugs for new (and old) therapeutic targets // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004 Aug;18(4):717-33

22. Cucchiara S; Bortolotti M; Colombo C; Bocchieri A, De Stefano M; Vitiello G; Pagano A; Ronchi A; Auricchio S. Abnormalities of gastrointestinal motility in children with nonulcer dyspepsia and in children with gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1991 Aug;36(8):1066-73.
23. De La Loge C, Trudeau E, Marquis P, Revicki DA, Rentz AM, Stanghellini V, Talley NJ, Kahrilas P, Tack J, Dubois D. Responsiveness and interpretation of a quality of life questionnaire specific to upper gastrointestinal disorders // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Sep;2(9):778-86
24. Dickerson LM, King DE. Evaluation and management of nonulcer dyspepsia. // *Am Fam Physician*. 2004 Jul 1;70(1):107-14.
25. Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons // *N Eng J Med*, 1989, 321: 1562-1566
26. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders. Diagnosis, Pathophysiology, and treatment. A Multinational Consensus. Little, brown and Company. Boston/ New York/ Toronto/ London. 1994. 370 p.
27. Drossman DA, Thompson WG, Talley NJ, et al. Identification of subgroups of functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterol Int* 1990;3:159-72.
28. Dumitrașcu D. Patologia digestivă funcțională. – București, 1991: 335
29. Dumitrașcu D.L., Pascu O. D. Dispepsia funcțională. – Cluj-Napoca, 1999: 156
30. El -Omar E, Penman I, McColl KEL. A substantial proportion of *H. pylori* – positive non-ulcer dyspepsia patients have the same abnormality of acid secretion as duodenal ulcer patients. *Gut* 1995;36:534-8
31. El-Omar E, Penman I, Dorrian CA, et al. Eradicating *Helicobacter pylori* infection lowers gastrin-mediated acid secretion by two-thirds in patients with duodenal ulcer. *Gut* 1993;34:1060-5.
32. Fabre C, Jonard P, Pauwels S et al. La presence de *Campylobacter pylori* chez les dyspeptique nonulcereux // *Gastroenterol Clin Biol*, 13: A143
33. Figura N, Vindigni C, Covacci A et al . *cagA* positive and negative *Helicobacter pylori* strains are simultaneously present in the stomach of most patient with non-ulcer dyspepsia: relevance to histological damage. *Gut* 1998;42:772-778.
34. Finney JS, Kinnersley N, Hughes M, et al. Meta-analysis of antisecretory and gastrokinetic compounds in functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 312-20
35. Fisher RS and Parkman HP. Management of nonulcer dyspepsia. - *N. Engl. J. Med.*, 1998; 339(19): 1376-81

36. Fujisawa T, Kumagai T, Akamatsu T, et al. Changes in Seroepidemiological Pattern of Helicobacter pylori and Hepatitis A Virus Over the Last 20 Year in Japan. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2094-2099.
37. Funch – Jensen P, Talley J, Drossman A, et al. Review in depth: Functional dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992;4:595-625.
38. Gasbarrini A, Massari I, Serricchio M, et al. Helicobacter pylori and Reynaud Phenomenon. *Gastroenterol Int* 1997;10 (suppl 1):18-19
39. George AA; Tsuchiyose M; Dooley CP. Sensitivity of the gastric mucosa to acid and duodenal contents in patients with nonulcer dyspepsia. *Gastroenterology* 1991 Jul;101(1):3-6.
40. Gilvarry M, Leen E, Sweeney E et al. The long term effect of Helicobacter pylori on gastric mucosa // *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1994, 6: 43-45
41. Glasbrenner B, Weiler S, Ellenrieder V, et al. Relationship between Helicobacter pylori infection ,histological gastritis, and functional dyspepsia. *Hepato Gastroenterol* 1998;45: 2238-2243.
42. Goodwin S; Kassar-Juma W; Jazrawi R; Benson M, Northfield T. Nonulcer dyspepsia and Helicobacter pylori, with comment on posteradication symptoms. *Dig Dis Sci* 1998 Sep;43(9 Suppl):67S-71S
43. Haag S, Talley NJ, Holtmann G. Symptom patterns in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: relationship to disturbances in gastric emptying and response to a nutrient challenge in consulters and non-consulters. *Gut*. 2004 Oct;53(10):1445-51
44. Halter F, Giger M, Mignon M, Ruzsniowski P. Functionelle Dyspepsie. Abklaerungsstrategien und Kostenfragen // *Der Informierte Arzt*, 1997, 19-20: 901-4
45. Hauser W, Grandt D, Runzi M. Chronic abdominal pain--internistic-psychosomatic aspects // *MMW Fortschr Med*. 2004 May 6;146(19):31-4
46. Heading Eds. R.C., Wood J.D.. Patients with dyspepsia. A heterogeneous population. *Gastrointestinal dysmotility. Focus of cisapride.*, NJ 1992.
47. Heintze K. // *Therapeutics Today*, 1987, 6: 14-18
48. Holtmann G, Goebell H, Holtmann M, et al. Dyspepsia in healthy blood donors. Pattern of symptoms and association with Helicobacter pylori // *Dig Dis Sci*, 1994, 39: 1090-1098
49. Hui WM; Shiu LP; Lam SK. The perception of life events and daily stress in nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1991 Mar;86(3):292-6.
50. Hyams JS. Irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, and functional abdominal pain syndrome // *Adolesc Med Clin*. 2004 Feb;15(1):1-15

51. Johannessen T; Petersen H; Kristensen P; Kleveland PM; Dybdahl J; Sandvik AK; Brenna E; Waldum H The intensity and variability of symptoms in dyspepsia. *Scand J Prim Health Care* 1993 Mar;11(1):50-5.
52. Kaneko H; Mitsuma T; Uchida K; Furusawa A; Morise K. Immunoreactive-somatostatin, substance P, and calcitonin gene-related peptide concentrations of the human gastric mucosa in patients with nonulcer dyspepsia and peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 1993 Jun;88(6):898-904.
53. Kemmer TP, Dominguezmunoz JE, Klinger H, et al. The association between non-ulcer dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:571-7.
54. Klatt S; Pieramico O; Guethner C; Glasbrenner B; Beckh K; Adler G. Gastric hypersensitivity in nonulcer dyspepsia: an inconsistent finding. *Dig Dis Sci* 1997 Apr;42(4):720-3.
55. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastroesofagial reflux disease. *Lancet* 1990;335:205-8.
56. Koch KL. Dyspepsia of unknown origin. Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Dig Dis* 1997; 15: 316-29
57. Krol N, Muris JW, Schattenberg G, Grol R, Wensing M. Use of prescribed and non-prescribed medication for dyspepsia // *Scand J Prim Health Care*. 2004 Sep;22(3):163-7
58. Kuipers EJ, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and Nonmalignant Diseases // *Helicobacter*. 2004;9 Suppl 1:29-34
59. Lee KJ, Demarchi B, Demedts I, Sifrim D, Raeymaekers P, Tack J. A pilot study on duodenal acid exposure and its relationship to symptoms in functional dyspepsia with prominent nausea // *Am J Gastroenterol*. 2004 Sep;99(9):1765-73
60. Lee KJ, Kindt S, Tack J. Pathophysiology of functional dyspepsia // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004 Aug;18(4):707-16
61. Lee MG. Dyspepsia: review of management options // *West Indian Med J*. 2004 Jun;53(3):188
62. Lin X, Levanon D, Chen JDZ. Impaired postprandial gastric slow waves in patients with functional dyspepsia *Digestive Diseases and Sciences* 43 (8) 1998, 1678-1684.
63. Madsen LG, Bytzer P. Reproducibility of a symptom response to omeprazole therapy in functional dyspepsia evaluated by a random-starting-day trial design // *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Aug 1;20(3):365-72
64. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter Pylori* infection - the Maastricht Consensus Report. The

- European Helicobacter pylori Study Group [EHPSG]. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9: 1-2
65. Manning AP, Thompson W, Heaton K, et al. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. Br Med J 1978;2:653-4.
 66. Matter SE; Bhatia PS; Miner PB Jr. Evaluation of antral mast cells in nonulcer dyspepsia. Dig Dis Sci 1990 Nov;35(11):1358-63
 67. Mayer EA, Gebhard GF. Basic and clinical aspect of visceral hyperalgesia. Gastroenterology 1994;46:107:271-93.
 68. Mc Coll KEL, Kennerley P. proton pump inhibitors differences emerge in the hepatic metabolism // Digest.Liver Dis, 2002, 34: 461-467
 69. McCallum RW. // United European Gastroenterology Week, 4-th: Abstracts, Berlin. 1995: A207
 70. McColl K; Murray L; El-Omar E; Dickson A; El-Nujumi A; Wirz A; Kelman A; Penny C; Knill-Jones R; Hilditch T N. Symptomatic benefit from eradicating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. Engl J Med 1998 Dec 24;339(26):1869-74
 71. Miederer SE // Ibid, 1987: 43-48
 72. Mine K; Kanazawa F; Hosoi M; Kinukawa N; Kubo C. Treating nonulcer dyspepsia considering both functional disorders of the digestive system and psychiatric conditions. Dig Dis Sci 1998 Jun;43(6):1241-7.
 73. Minocha A; Siddiqi S; Rahal PS; Vogel RL. Helicobacter pylori is associated with alterations in intestinal gas profile among patients with nonulcer dyspepsia. Dig Dis Sci 1994 Aug;39(8):1613-7.
 74. Montalto M, Santoro L, Vastola M, Curigliano V, Cammarota G, Manna R, Gasbarrini G. Functional dyspepsia: definition, classification, clinical and therapeutic management // Ann Ital Med Int. 2004 Apr-Jun;19(2):84-9
 75. Nearin F, de Ribot X, Balboa A, et al. Does *Helicobacter pylori* infection increase gastric sensitivity in functional dyspepsia? Gut 1995;37: 47-51.
 76. O'Morain C, Buckley M. Helicobacter pylori and dyspepsia. Scand J Gastroenterol 1996;31(suppl 214) : 28-30.
 77. Olbe L. Proton Pump Inhibitors // Basel. – Birkhauser Verlag, 1999: 3-45
 78. Parente F, Maconi G, Sangaletti D, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and related gastroduodenal lesions in spouses of Helicobacter pylori positive duodenal ulcer patients. Gut 1996;39:629-33.

79. Peghini P, Katz P, Bracy N et al. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice daily dosing of proton pump inhibitors // *Amer J Gastroenterol*, 1997, 93: 763-767
80. Pehlivanov N, Olyae M, S arosiek I, McCallum R. Comparison of morning and evening administration of rabeprazole for gastro-oesophageal reflux and nocturnal gastric acid breakthrough in patients with reflux disease: a double-blind, cross-over study // *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18: 883-890
81. Penston JG. Review article: clinical aspects of *Helicobacter pylori* eradication therapy in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:469-486.
82. Pereira – Lima JG, Scholl JG, Pinheiro JB, et al *Helicobacter pylori* –associated gastritis : does it play a role in functional dyspepsia? *Z Gastroenterol* 1995;33:421-425.
83. Perri F, Clemente R, Festa V, et al. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of *Helicobacter pylori* infection and delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2082-2088.
84. Pfaffenbach B, Adamek RJ, Lux G. The place of electrogastrography in the diagnosis of gastroenterological functions. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 123 (28-29) 1998, 855-860
85. Pounder R, Ng D, the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995,9 (suppl 2): 33-39.
86. Quigley EM. Functional dyspepsia (FD) and non-erosive reflux disease (NERD): overlapping or discrete entities? // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004 Aug;18(4):695-706
87. Revicki DA, Rentz AM, Tack J, Stanghellini V, Talley NJ, Kahrilas P, De La Loge C, Trudeau E, Dubois D. Responsiveness and interpretation of a symptom severity index specific to upper gastrointestinal disorders // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Sep;2(9):769-77
88. Reyntjens A // *Therapeutics Today*, 1987, 6: 36-42
89. Riezzo G; Cucchiara S; Chiloiro M; Minella R, Guerra V; Giorgio I. Gastric emptying and myoelectrical activity in children with nonulcer dyspepsia. Effect of cisapride. *Dig Dis Sci* 1995 Jul;40(7):1428-34
90. Samelli G, Vandenbergh J, Tack J. Visceral hypersensitivity in functional disorders of the upper gastrointestinal tract // *Dig Liver Dis*. 2004 Jun;36(6):371-6.
91. Schubert TT, Schubert AB, Ma CK, Symptoms, gastritis, and *Helicobacter pylori* patients referred for endoscopy. *Gastrointestinal Endosc* 1992;38:357-60.

92. Sharma P. Review: Helicobacter pylori eradication therapy is mildly effective for reducing symptoms in nonulcer dyspepsia // ACP J Club. 2004 Sep-Oct;141(2):41
93. Sheu BS; Lin CY; Lin XZ; Shiesh SC; Yang HB; Chen CY. Long-term outcome of triple therapy in Helicobacter pylori-related nonulcer dyspepsia: a prospective controlled assessment. Am J Gastroenterol 1996 Mar;91(3):441-7
94. Silverstein M, Petterson T, Talley NJ. Initial endoscopy or empirical therapy with or without testing for helicobacter pylori for dyspepsia: a decisionanalysis. Gastroenterol, 1996; 110: 72-83
95. Sipponen P, Varis K, Fraki O, et al. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. A clinical follow up study of 454 outpatients. Scand J Gastroenterol 1990; 25:966-73.
96. Sobala GM, Dixon MF, Axon ATR. Symptomatology of Helicobacter pylori-associated dyspepsia. Eur J Gastroenterol Hepatol 1990;2:445-9.
97. Soo S, Forman D, Delaney BC, Moayyedi P. A systematic review of psychological therapies for nonulcer dyspepsia // Am J Gastroenterol. 2004 Sep;99(9):1817-22
98. Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Lewis M, Forman D. Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia // Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD002301
99. Spiller RC. Inflammation as a basis for functional GI disorders // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004 Aug;18(4):641-61
100. Stanghellini V, Tosseti C, Paternico A, et al. Predominant symptom identify different subgroups in functional dyspepsia. Am J Gastroenterol 1999;94:2080-2085.
101. Stanghellini V, De Giorgio R, Barbara G, Cogliandro R, Tosetti C, De Ponti F, Corinaldesi R. Delayed Gastric Emptying in Functional Dyspepsia // Curr Treat Options Gastroenterol. 2004 Aug;7(4):259-264.
102. Stanghellini V, Maccarini MR, Barbara G, et al. The relationship between functional dyspepsia and Helicobacter pylori infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993,5 (suppl 2):S 64-6.
103. Stedman C, Barclay M. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors // Aliment Pharmacol Ther, 2000, 14: 963-978
104. Stone MA, Barnett DB, Mayberry JF. Lack of correlation between self reported symptoms of dyspepsia and infection with helicobacter pylori in a general population sample. Eur. J. Gastroenterol Hepatol, 1998; 10: 301-304

105. Suzanne Timmons, Liston Richard, Kieran J. Moriarty. Functional Dyspepsia: Motor Abnormalities, Sensory Dysfunction, and Therapeutic Options // *Am J Gastroenterol* 99(4):739-749, 2004
106. Sykora J, Malan A, Zahlava J, Varvarska J, Stozicky F, Siala K, Schwarz J. Gastric emptying of solids in children with H. pylori-positive and H. pylori-negative non-ulcer dyspepsia // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Sep;39(3):246-52
107. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 115: 1586-7
108. Tack J. Proximal Gastric Dysfunction in Functional Dyspepsia: Management Options // *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2004 Aug;7(4):265-272
109. Talley NJ, Silverstein M, Agreus L, et al. Technical review. Evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 114: 582-95
110. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 45: 1137-42
111. Talley NJ, Weaver AL, Tesmer DL, et al. Lack of discriminative value of dyspepsia subgroups in patients referred for upper endoscopy. *Gastroenterology* 1993;105:1378-86.
112. Talley NJ. Functional dyspepsia and Helicobacter pylori : A controversial link. In . Hunt RH, Tutgat GNJ, eds. Helicobacter pylori: basic mechanism to clinical cure. Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, 1994: 437 - 48.
113. Talley NJ. Nonulcer dyspepsia: myths and realities. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1991 Vol 5.
114. Talley NJ; McNeil D; Piper DW. Environmental factors and chronic unexplained dyspepsia. Association with acetaminophen but not other analgesics, alcohol, coffee, tea, or smoking. *Dig Dis Sci* 1988 Jun;33(6):641-8
115. Tossetti C, Stanghellini V, Paterico . et al. Overlapping irritable bowel syndrome and delayed gastric emptying identify different subgroups among patients with functional dyspepsia. *Gut* 1996;39 (suppl 3):A219.
116. Tucci A, Corinaldesi R, Stanghellini V et al. Helicobacter pylori infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia // *Gastroenterology*, 1992, 103: 768-774
117. Tytgat G, Noach L, Rauws E Is gastriduodenitis a cause of chronic dyspepsia ? *Scand J Gastroenterol* 1991;26 (suppl. 182): 33-39.
118. Umeda N, Sakagami R // *Kiso to Rincho*, 1980, 10: 275
119. US Prescribing Information 2001. Currently available proton pump inhibitors. Comparison of day 1 pharmacokinetics // www.powerpak.com

120. US Prescribing Information 2002. Proton Pump Inhibitors: Update on Comparative Pharmacology, Clinical Efficacy, Safety, and Use in Patients with Acid Related Diseases // www.powerpak.com
121. Velanovich V. A prospective study of Helicobacter pylori nonulcer dyspepsia. Mil Med 1996 Apr;161(4):197-9
122. Veldhuyzed van Zanten SJO. The role of Helicobacter pylori infection in non-ulcer dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 1997;119(suppl 1): 63-70.
123. Veldhuyzed van Zanten SJO, Tytgat KMAJ, Pollak PT, et al. Can severity of symptoms be used as an outcome measure in trials of non-ulcer dyspepsia and Helicobacter pylori associated gastritis? J Clin Epidemiol 1993;46:273-9.
124. Velthuysen van Zanten SJO, Sherman PM. Helicobacter pylori infection as a cause of gastritis, duodenal ulcer, gastric cancer and non ulcer dyspepsia : A systemic overview. Can Med Assoc J 1994; 150:177-85.
125. Wegener M, Borsch G, Schaffstein J et al. Are dyspeptic symptoms in patients with Campylobacter pylori associated type B gastritis linked to delayed gastric emptyng? // Am J Gastroenterol, 1988, 83: 737-740
126. Williams MP, Pounder RE. Review article: the pharmacology of rabeprazole // Aliment Pharmacol Ther, 1999, 13 (3): 3-10
127. Барановский А.Ю., Щукина О.Б. Функциональная диспепсия. Учебное пособие. - Ст.Пет., 2001: 21
128. Ивашкин В.Т. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. Римские критерии II. РМЖ, 2 (2), 2000
129. Ивашкин ВТ, Шептулин АА. Современные представления о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта и месте прокинетиков в их лечении // xxx, 1999, 6:xxx
130. Пасечников ВД. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний //Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии, 2004, 3 (14): 32.40
131. Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь. Руководство для врачей. - Москва, 2000: 377
132. Рекомендации по обследованию и лечению больных с синдромом диспепсии. Пособие для врачей. Российская группа по изучению функциональных заболеваний ЖКТ. Москва, 2001: 30

133. Фролькис А.В. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. Ленинград, 1991: 224
134. Хендерсон Дж.М. Патофизиология органов пищеварения. Пер с англ. – С.Пет., 1999: 285
135. Шептулин АА. Прокинетический препарат мотилиум: фармакологические свойства и возможности клинического применения // Клиническая Медицина, 1997. 75 (11): 48-50