
ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΕΙΣ

**Λειτουργική δυσπεψία.
Αρχική θεραπεία με...**

...PPI's ή άλλες Θεραπείες

Δ. Καμπέρογλου

Γαστρεντερολόγος

Εισαγωγή

Με τον όρο λειτουργική δυσπεψία (ΛΔ) ορίζεται ένα ετερογενές κλινικό σύνδρομο της περιοχής της άνω κοιλίας (στόμαχος – 12δάκτυλο) με συμπτώματα όπως επιγαστρικός πόνος ή δυσφορία, πύρωση επιγαστρίου, πρόωρος κορεσμός και μεταγευματικό βάρος ή πληρότητα χωρίς την παρουσία οργανικής ή άλλης συστηματικής ή μεταβολικής νόσου. Τα συμπτώματα πρέπει να είναι παρόντα κατά το τελευταίο 3μηνο και η έναρξη τους να χρονολογείται από τουλάχιστον 6 μηνών. Στην τελευταία συμφωνία / διάσκεψη Ρώμη III αναθεωρήθηκε ο ορισμός της ΛΔ και προτάθηκε ο διαχωρισμός α) στο σύνδρομο του επιγαστρικού άλγους και β) στο σύνδρομο μεταγευματικής δυσχέρειας.¹ Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η αναθεώρηση της Ρώμης III εξυπηρετεί καλύτερα ως προς την διάκριση των ασθενών σε κατηγορίες και βελτιώνει την θεραπευτική προσέγγιση αυτών.² Η συχνότητα της δυσπεψίας είναι πολύ συχνή στον γενικό πληθυσμό κυμαινόμενη από 20% έως 40% ενώ η πλειονότητα των περιστατικών αφορά ΛΔ.³ Δεδομένου ότι περιορίζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών δημιουργείται σημαντικό πρόβλημα στην οικονομία της δημόσιας υγείας.⁴ Παράγοντες συμμετέχοντες στην παθογένεια της ΛΔ είναι η γαστρική οξύτητα, η αλκαλική παλινδρόμηση, η λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (ΕΠ), οι κινητικές διαταραχές του στομάχου, η σπλαχνική υπερευαισθησία και οι διαταραχές κεντρικής αντίληψης των ερεθισμάτων. Η θεραπεία των ασθενών με ΛΔ είναι δύσκολη λόγω της πολυπαραγοντικής αιτιολογίας του συνδρόμου, λόγω του ότι πολλές πτυχές των παθοφυσιολογικών μηχανισμών παραμένουν σκοτεινές και λόγω της μη σταθερής κλινικής εικόνας. Η φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με ΛΔ είναι συχνά μη ικανοποιητική ακόμα και στο 40% των περιπτώσεων.⁵ Το θεραπευτικό όφελος δεν υπερβαίνει το 15% αλλά και όταν το υπερβαίνει διαπιστώνεται σοβαρό μεθοδολογικό πρόβλημα των μελετών.^{6,7} Επίσης, αξίζει να αναφερθεί ότι συχνά οι ασθενείς ανταποκρίνονται στο εικονικό φάρμακο (placebo).

Ο ρόλος της δίαιτας

Αν και οι ασθενείς συχνά αναφέρουν ότι ορισμένες τροφές προκαλούν ή επιδεινώνουν τα συμπτώματα της δυσπεψίας, οι μελέτες έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Γενικά, οι περισσότεροι συμφωνούν ότι τα λίπη διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην έκλυση συμπτωμάτων σε δυσπεπτικούς ασθενείς. Μία μελέτη έδειξε ότι η έγχυση λίπους στο 12δάκτυλο προκάλεσε συμπτώματα σε ασθενείς με ΛΔ.⁸ Συνεπώς, ο περιορισμός των λιπών σε συνδυασμό με αποφυγή ερεθιστικών τροφών και τα μικρά γεύματα συνιστούν ορισμένες διαιτητικές συμβουλές σε ασθενείς με ΛΔ.

Αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs)

Είναι ευρέως παραδεκτό ότι οι PPIs είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά φάρμακα στην γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο (ΓΟΠΝ) και στο πεπτικό έλκος. Αντίθετα, στη ΛΔ δεν εμφανίζουν την ίδια αποτελεσματικότητα όπως δεικνύουν πολλές και καλά σχεδιασμένες μελέτες. Φαίνεται ότι η δράση τους, εκφραζόμενη με την ικανοποίηση των ασθενών, είναι μεγαλύτερη όταν συνυπάρχουν συμπτώματα ΓΟΠΝ. Η πρώτη σημαντική μελέτη δημοσιεύθηκε το 1998 από τους Talley και συνεργ. (BOND & OPERA study) και έδειξε υπεροχή της ομεπραζόλης (10 ή 20mg) έναντι του εικονικού φαρμάκου, αλλά όχι σε ασθενείς με συμπτώματα τύπου κινητικής διαταραχής (dysmotility).⁹ Σε μία μικρή μελέτη με 197 ασθενείς οι Bollig–Sternevald και συνεργ. διαπίστωσαν μικρή υπεροχή της ομεπραζόλης (20mg X 2) μόνο στην κατά πρωτόκολλο ανάλυση.¹⁰ Σε 2 μελέτες στην Κίνα και Αμερική, η αγωγή με λανσοπραζόλη 15 ή 30mg δεν ήταν αποτελεσματικότερη από το εικονικό φάρμακο.^{11,12} Οι van Zanten και συνεργ. απέτυχαν να δείξουν ευνοϊκό αποτέλεσμα μετά από αγωγή 8 εβδομάδων με εσομεπραζόλη 40mg.¹³ Αντίθετα, σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε υπεροχή της παντοπραζόλης 20mg έναντι του εικονικού φαρμάκου σε δυσπεπτικούς ασθενείς.¹⁴ Μία μετα-ανάλυση 7 μελετών με 3725 ασθενείς απέδειξε υπεροχή των PPIs έναντι του εικονικού φαρμάκου

(NNT=14,6: αριθμός ασθενών που χρειάζεται να λάβει την αγωγή για να θεραπευθεί ένας), αλλά μόνο στα περιστατικά δυσπεψίας τύπου έλκους ή ΓΟΠΝ.¹⁵ Συνοψίζοντας, η αποτελεσματικότητα των PPIs στη ΛΔ είναι μέτρια με θεραπευτικό εύρος 7-10%.⁶

Ανταγωνιστές H2 υποδοχέων ισταμίνης (H2A)

Το βασικό πρόβλημα των μελετών με τους H2A είναι ότι έχουν σοβαρά μεθοδολογικά προβλήματα.⁶ Η τελευταία μεγάλη ανασκόπηση με βάση τα δεδομένα της βιβλιοθήκης Cochrane με 2183 ασθενείς, η οποία δημοσιεύθηκε το 2006, έδειξε υπεροχή των H2A (βελτίωση συμπτωμάτων στο 54% έναντι 40% του εικονικού φαρμάκου). Ο NNT ήταν 7 και το θεραπευτικό εύρος 8-35%.¹⁶ Δεδομένης της υπεροχής των PPIs έναντι των H2A, αναφορικά με την αντιεκκριτική δράση, θεωρείται σχεδόν απίθανο να συνεχισθεί η μελέτη των τελευταίων σε περιστατικά ΛΔ.

Προκινητικά φάρμακα

Τα προκινητικά φάρμακα, θεωρητικά τουλάχιστον, θα έπρεπε να βελτιώνουν τα συμπτώματα των ασθενών με ΛΔ διότι επιταχύνουν την γαστρική εκκένωση. Το βασικό πρόβλημα στις μελέτες με τα προκινητικά είναι ότι αφορούν μικρό αριθμό ασθενών και ότι έχουν μεθοδολογικές ατέλειες. Επιπλέον, η σισαπρίδη, η οποία έχει χρησιμοποιηθεί στις περισσότερες εξ αυτών, έχει αποσυρθεί λόγω παρενεργειών καρδιολογικής φύσεως. Η πρώτη μετα-ανάλυση το 2001 έδειξε σημαντική υπεροχή της σισαπρίδης και δομπεριδόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου.¹⁷ Από μία συστηματική μελέτη ανασκόπησης 19 εργασιών με 3178 ασθενείς, με βάση τα δεδομένα της βιβλιοθήκης Cochrane, διαπιστώθηκε σημαντική υπεροχή των προκινητικών έναντι του εικονικού φαρμάκου με θεραπευτικό εύρος 18-45%, αλλά οι συγγραφείς διατηρούν επιφυλάξεις ως προς το αποτέλεσμα (publications bias).¹⁶ Ομοίως, το 2007 οι Hiyaama και συνεργ. σε μετα-ανάλυση με 3400 ασθενείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μετοκλοπραμίδη, η δομπεριδόνη, η τριμεβουτίνη, η σισαπρίδη και άλλα νεότερα προκινητικά είναι δραστικά στη ΛΔ αλλά η χρονική περίοδος παρακολούθησης είναι μικρή.¹⁸ Τα νεότερα προκινητικά, όπως itopride¹⁹, mosapride²⁰ και tegaserod²¹ δεν έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικότερα των παλαιότερων μέχρι στιγμής.

Αντικαταθλιπτικά φάρμακα

Τα αντικαταθλιπτικά φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικά στο σύνδρομο χρόνιου πόνου και στο ευερέθιστο έντερο. Αντίθετα, η χρήση τους στη ΛΔ δίνει αντικρουόμενα αποτελέσματα ενώ οι διάφορες μελέτες δεν είναι καλά σχεδιασμένες και αναφέρονται σε μικρό αριθμό ασθενών. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, όπως η αμιτριπτιλίνη, αν και παρέχουν ικανοποιητικό αποτέλεσμα, δεν έχουν δοκιμασθεί σε μεγάλες μελέτες. Μία εργασία με ιμιπραμίνη σε 107 ασθενείς έδειξε οριακά σημαντικό αποτέλεσμα με NNT=5.²² Νεότερες μελέτες με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και αναστολείς επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης (SNRIs)²³ έχουν δώσει πενιχρά αποτελέσματα στη ΛΔ. Εκτός από τα αντικαταθλιπτικά έχουν δοκιμασθεί και άλλα φάρμακα με δράση στο ΚΝΣ (anti-nociceptive drugs) όπως το pregabalin, το οποίο χρησιμοποιείται στην επιληψία, με ύφεση του άγχους και των εν γένει συμπτωμάτων εκ του γαστρεντερικού.²⁴

Νεότερα φάρμακα

Κατά τα τελευταία χρόνια δοκιμάζονται με ενθαρρυντικά αποτελέσματα ορισμένα νέα φάρμακα σε ασθενείς με ΛΔ, τα οποία έχουν ως στόχο την βελτίωση κινητικών διαταραχών και της εκκένωσης του στομάχου.²⁵ Ένα από αυτά είναι η ακοτιαμίδα, η οποία είναι ανταγωνιστής των M₁ και M₂ μωσκαρινικών υποδοχέων αυξάνοντας την απελευθέρωση ακετυλχολίνης. Με αυτή την δράση βελτιώνεται η δυνατότητα υποδοχής του στομάχου καθώς και η κινητικότητα αυτού. Σε μία πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη μελέτη, η οποία έγινε στην Ιαπωνία με 892 ασθενείς, η ακοτιαμίδα σε δόση 100mg X 3 βελτίωσε σημαντικά τα συμπτώματα μετά το γεύμα (52,2% έναντι 34,8% του εικονικού φαρμάκου).²⁶ Η βουσπιρόνη, ένας συναγωνιστής των 5-HT_{1A} υποδοχέων, ελάττωσε το σκορ συμπτωμάτων 17 ασθενών ενώ συγχρόνως βελτιώθηκε και η γαστρική υποδοχή (μέτρηση με barostat).²⁷ Ο ανταγωνιστής της χολοκυστοκινίνης dexloxiglumide βοήθησε δυσπεπτικούς ασθενείς όταν προκλήθηκε γαστρική διάταση μετά από έγχυση λιπιδίων.⁸ Υπό διερεύνηση είναι ακόμα η επίδραση συνθετικού παραγώγου της ghrelin, η οποία επιταχύνει την γαστρική εκκένωση.²⁸

Φάρμακα φυτικής προέλευσης

Το φυτικής προέλευσης STW 5 ή Iberogast, περιέχον iberis, μέντα και χαμομήλι, δοκιμάστηκε σε πολυκεντρική μελέτη με 315 δυσπεπτικούς ασθενείς και βελτίωσε το σκορ δυσπεψίας σημαντικά έναντι του εικονικού φαρμάκου.²⁹ Επίσης, το παραδοσιακό Ιαπωνικό σκεύασμα Rikkunshito έχει χορηγηθεί με ικανοποιητικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ΛΔ ενώ υπάρχουν και ενδείξεις ότι βελτιώνει ορισμένες παθοφυσιολογικές παραμέτρους.³⁰ Επιπλέον, έχουν δοθεί με κάποιο όφελος εκχύλισμα φύλλων αγκινάρας καθώς και το κόκκινο πιπέρι (capsaicin).

Άλλες θεραπείες

Έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικές ψυχολογικές θεραπείες σε ασθενείς με ΛΔ, όπως τεχνικές χαλάρωσης, ψυχοδυναμική ψυχοθεραπεία, γνωσιακή θεραπεία συμπεριφοράς (cognitive therapy) και υπνοθεραπεία. Μία συστηματική ανασκόπηση το 2004 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία για την εφαρμογή τέτοιου είδους θεραπειών σε δυσπεπτικούς ασθενείς.³¹ Η υπνοθεραπεία, εκτός από την αποτελεσματικότητα της στο ευερέθιστο έντερο, φάνηκε σε συγκριτική μελέτη μεταξύ ρανιτιδίνης ή εικονικού φαρμάκου, να υπερέχει σε παρακολούθηση ενός έτους σε 126 ασθενείς.³² Τέλος, σε μία μεγάλη μελέτη από την Κίνα με 712 δυσπεπτικούς ασθενείς διαπιστώθηκε μεγάλη αποτελεσματικότητα του βελονισμού με ανταπόκριση στο 70%.³³

Συγκρίσεις μεταξύ θεραπευτικών επιλογών

Αν και ο σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της δράσης των PPIs και των άλλων θεραπευτικών επιλογών στη ΛΔ θα ήταν παράλειψη να μην σχολιασθεί ο ρόλος του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (ΕΠ) και ειδικότερα η σύγκριση μεταξύ της εκρίζωσης του μικροβίου και των άλλων θεραπειών. Η εκρίζωση του ΕΠ σε ασθενείς με ΛΔ παραμένει ένα αμφισβητούμενο θέμα δεδομένου ότι οι διάφορες μελέτες έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η τελευταία μετα-ανάλυση βασισόμενη στην βάση δεδομένων Cochrane κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εκρίζωση του ΕΠ σε δυσπεπτικούς ασθενείς οδήγησε σε μικρό αλλά σημαντικό θεραπευτικό όφελος (10% ελάττωση του σχετικού κινδύνου με NNT = 14, δηλαδή πρέπει να λάβουν την θεραπεία 14 ασθενείς για να θεραπευθεί ένας).³⁴ Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της συνδιάσκεψης Maastricht IV το 2010 στη Φλωρεντία, η εκρίζωση του ΕΠ επιτυγχάνει το καλύτερο θεραπευτικό όφελος από οποιαδήποτε άλλη θεραπεία στη ΛΔ.³⁵ Το πρόβλημα με τις συγκριτικές μελέτες (κύρια μεταξύ PPIs και εκρίζωσης ΕΠ) είναι ότι αφορούν μικρό αριθμό ασθενών και μικρό χρόνο παρακολούθησης. Σε εργασία από την Σιγκαπούρη με 136 ασθενείς δεν διαπιστώθηκε διαφορά σε 12μηνια παρακολούθηση μεταξύ προκινητικών και εκρίζωσης της ΕΠ λοίμωξης.³⁶ Αναφορικά με την σύγκριση μεταξύ θεραπείας εκρίζωσης και PPIs, σε άλλες μελέτες δεν παρατηρείται διαφορά³⁷⁻⁴⁰ ενώ σε άλλες υπερέχει η εκρίζωση του μικροβίου.^{41,42} Σε μία μετα-ανάλυση με 9 μελέτες και 1911 ασθενείς δεν φάνηκε διαφορά μεταξύ εκρίζωσης ΕΠ και αγωγής με PPIs, με βελτίωση συμπτωμάτων στο 43% και 39% των ασθενών αντιστοίχως.⁴³

Σύνοψη – Συμπεράσματα

Η θεραπεία της λειτουργικής δυσπεψίας παραμένει μία πρόκληση δεδομένης της αναποτελεσματικότητας των διάφορων θεραπευτικών επιλογών. Αυτό συμβαίνει λόγω της ετερογένειας των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και των συμπτωμάτων, τα οποία δεν είναι σταθερά ούτε σε ένταση ούτε σε διάρκεια ούτε σε συχνότητα. Τα προβλήματα με την πληθώρα των φαρμακευτικών μελετών είναι ότι οι περισσότερες δεν είναι υψηλής ποιότητας (ειδικά αυτές οι οποίες ασχολούνται με τους H2A, τα προκινητικά και τα αντικαταθλιπτικά), εμφανίζουν υψηλό ποσοστό στην αποτελεσματικότητα του εικονικού φαρμάκου και δεν παραθέτουν στοιχεία αναφορικά με την παρακολούθηση των ασθενών σε βάθος χρόνου. Οι πλέον δοκιμασμένες και δραστικές θεραπευτικές επιλογές είναι η αντιεκκριτική αγωγή με PPIs και η εκρίζωση του ΕΠ. Υπάρχει προβληματισμός ως προς την σχέση αποτελεσματικότητας-κόστους της θεραπείας εκρίζωσης (θεωρείται ακριβή η αγωγή στις ΗΠΑ) και ως προς την δημιουργία αντίστασης στα αντιβιοτικά και τις παρενέργειες αυτών. Τελευταία αναφέρονται ενθαρρυντικά αποτελέσματα από νεότερα φάρμακα όπως η ακοτιαμίδα, η οποία φαίνεται να διορθώνει τις κινητικές διαταραχές με αποτέλεσμα ύφεση των συμπτωμάτων ασθενών με μεταγευματικό σύνδρομο.

Η έρευνα στην θεραπεία της ΛΔ θα πρέπει να εστιασθεί σε καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες με παρακολούθηση των ασθενών σε βάθος χρόνου και σε φάρμακα στοχεύοντα την βελτίωση των κινητικών διαταραχών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Talley N, Ruff K, Jiang X, et al. The Rome III classification of dyspepsia: will it help research? *Dig Dis* 2008;26:203-209.
2. Bisschops R, Karamanolis G, Arts J, et al. Relationship between symptoms and ingestion of a meal in functional dyspepsia. *Gut* 2008;57:1495-503.
3. Camilleri M, Dubois D, Coulie B, et al. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:543-552.
4. Moayyedi P, Mason J. Clinical and economic consequences of dyspepsia in the community. *Gut* 2002;50(Suppl. IV):10-12.
5. Monkemuller K, Malfertheiner P. Drug treatment of functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2006;12:2694-2700.
6. Lacy B, Talley N, Lock III G, et al. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:3-15.
7. Abraham N, Moayyedi P, Daniels B, et al. Systematic review: the methodological quality of trials affects estimates of treatment efficacy in functional (nonulcer) dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:631-641.
8. Feinle C, Meier O, Otto B, et al. Role of duodenal lipid and cholecystokinin receptors in the pathophysiology of functional dyspepsia. *Gut* 2001;48:347-355.
9. Talley N, Meineche-Schmidt V, Pare P, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1055-1065.
10. Bolling-Sternevald E, Lauritsen K, Aalykke C, et al. Effect of profound acid suppression in functional dyspepsia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1395-1402.
11. Wong W, Wong B, Hung W, et al. Double blind, randomized, placebo controlled study of four weeks of lansoprazole or the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients. *Gut* 2002;51:502-506.
12. Peura D, Kovacs T, Metz D, et al. Lansoprazole in the treatment of functional dyspepsia: two double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Med* 2004;116:740-748.
13. van Zanten S, Armstrong D, Chiba N, et al. Esomeprazole 40mg once a day in patients with functional dyspepsia: the randomized, placebo-controlled "ENTER" trial. *Am J Gastroenterol* 2008;101:2096-2106.
14. van Rensburg C, Berghofer P, Enns R, et al. Efficacy and safety of pantoprazole 20mg once daily treatment in patients with ulcer-like functional dyspepsia. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2009-2018.
15. Wang W, Huang J, Zheng G, et al. Effects of proton pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:172-185.
16. Moayyedi P, Shelly S, Deeks J, et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD001960.
17. Veldhuyzen van Zanten S, Jones M, Verlinden M, et al. Efficacy of cisapride and domperidone in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:689-696.
18. Hiyama T, Yashihara M, Matsuo K, et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:304-310.
19. Talley N, Tack J, Ptak T, et al. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut* 2008;57:740-746.
20. Hallerback B, Bommelaer G, Bredberg E, et al. Dose finding study of mosapride in functional dyspepsia: a placebo-controlled, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:959-967.
21. Vakil N, Laine L, Talley N, et al. Tegaserod treatment for dysmotility-like functional dyspepsia: results of two randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1906-1919.
22. Wu J, Cheong P, Chan Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low dose imipramine for treatment of refractory functional dyspepsia (FD). *Gastroenterology* 2011;140(Suppl. 1):S-50.

23. van Kerkhoven L, Laheij R, Aparicio N, et al. Effect of the antidepressant venlafaxine in functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:746-752.
24. Stein D, Bruce Lydiard R, Herman B, et al. Impact of gastrointestinal symptoms on response to pregabalin in generalized anxiety disorder: results of six-study combined analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24:126-132.
25. Tack J, Janssen P. Emerging drugs for functional dyspepsia. *Expert Opin Emerg Drugs* 2011;16:283-292.
26. Matsuedo K, Hongo M, Tack J, et al. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut* 2012;61:821-828.
27. Tack J, Janssen P, Masaoko T, et al. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1239-1245.
28. Murray C, Martin N, Patterson M, et al. Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Gut* 2005;54:1693-1698.
29. von Arnim U, Peitz U, Vinson B, et al. STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1268-1275.
30. Kusunoki H, Haruma K, Hata J, et al. Efficacy of Rikkunshito, a traditional Japanese medicine (Kampo) in treating functional dyspepsia. *Intern Med* 2010;49:2195-2202.
31. Soo S, Forman D, Delaney B, et al. A systematic review of psychological therapies for nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1817-1822.
32. Calvert E, Houghton L, Cooper P, et al. Long-term improvement in functional dyspepsia using hypnotherapy. *Gastroenterology* 2002;123:1778-1785.
33. Ma T, Yu S, Li Y, et al. Randomized clinical trial: an assessment of acupuncture on specific meridian or specific acupoint vs. sham acupuncture for treating functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:552-561.
34. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD002096.
35. Malfertheiner P, Megraud F, O' Morain C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV / Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-664.
36. Ang T, Fock K, Teo E, et al. *Helicobacter pylori* eradication versus prokinetics in the treatment of functional dyspepsia: a randomized, double-blind study. *J Gastroenterol* 2006;41:647-653.
37. Koskenpato J, Farkkila M, Sipponen P. *Helicobacter pylori* and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2866-2872.
38. Veldhuyzen van Zanten S, Fedorak R, Lambert J, et al. Absence of symptomatic benefit of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* positive, functional (nonulcer) dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1963-1969.
39. Koelz H, Arnold R, Stolte M, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia resistant to conventional management: a double-blind randomized trial with a six month follow up. *Gut* 2003;52:40-46.
40. Delaney B, Qume M, Moayyedi P, et al. *Helicobacter pylori* test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: multicentre randomized controlled trial (MRC-CUBE trial). *BMJ* 2008;336:651-654.
41. Malfertheiner P, MOssner J, Fischbach W, et al. *Helicobacter pylori* eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:615-625.
42. Mazzoleni L, Sander G, Francesconi C, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med* 2011;171:1929-1936.
43. Gisbert J, Calvet X, Gabriel R, et al. *Helicobacter pylori* infection and functional dyspepsia. Meta-analysis of efficacy of eradication therapy. *Med Clin (Barc)* 2002;118:405-409.