

Funkční dyspepsie

MUDr. Martin Bortlík

Funkční dyspepsie (FD) je nejčastější příčinou zažívacích obtíží v horní části trávicí trubice. Diagnostika FD vychází z podrobné anamnézy a výsledků zobrazovacích a laboratorních vyšetření; základní podmínkou je absence organické příčiny obtíží. Léčba FD zahrnuje vedle medikamentózní intervence rovněž dietní a režimová opatření zaměřená na individuální toleranci potravin a způsobu jejich úpravy. Vzhledem k heterogenitě obtíží má farmakoterapie zpravidla charakter léčby empirické. Individuální a přiměřeně empatický přístup je u této diagnózy nezbytnou součástí péče o nemocného.

Klíčová slova: funkční dyspepsie, gastrointestinální trakt, Římská kritéria, farmakoterapie.

Definice a klasifikace funkční dyspepsie

Termínem dyspepsie (z řeckých slov dys a pepsis) označujeme soubor příznaků vycházejících z oblasti žaludku a dvanáctníku, jejichž příčinou může být jak organické onemocnění (vřed, nádor apod.), tak i funkční porucha zažívacího traktu bez prokazatelných organických změn. Ve druhém případě hovoříme o funkční dyspepsii (FD), pro niž je v literatuře používána řada synonym (neulcerózní, horní, žaludeční, idiopatická, esenciální dyspepsie atd.). Zcela samostatnou kapitolou je tzv. symptomatická dyspepsie doprovázející organická onemocnění ostatních orgánů mimo oblast gastrointestinálního traktu. Tzv. dyspepsie střevní (neboli dolní) spadá z větší části do rámce funkční poruchy tlustého střeva, tedy dráždivého tračníku, případně se v její etiopatogenezi uplatňují změny v mikrobiálním složení tračníku – tzv. dysmikrobie. V následujícím textu se budeme proto zabývat pouze dyspepsií horního typu.

Původní diagnostická kritéria funkční dyspepsie byla formulována pracovní skupinou gastroenterologů na konferenci v Římě v roce 1991 (tzv. Římská kritéria I) a následně revidována a upravena v roce 1999 (Římská kritéria II) a 2006 (Římská kritéria III). Základní charakteristikou FD je přítomnost epigastrické bolesti či dyskomfortu při současné absenci klinických, biochemických, endoskopických a sonografických známek organického onemocnění, které by mohlo být zdrojem uvedených obtíží. Součástí římské klasifikace je i rozlišení jednotlivých podskupin nemocných s FD. Z původního rozdělení na skupinu ul-

cerózní, refluxní, dysmotilitní a nespecifickou zůstaly v poslední římské klasifikaci jen skupiny ulcerózní a dysmotilitní, které byly navíc „přejmenovány“ na syndrom postprandiálního dyskomfortu (původně skupina dysmotilitní dyspepsie) a syndrom funkční epigastrické bolesti (původně ulcerózní typ dyspepsie). Současně bylo doporučeno, aby zařazení do jednotlivých podskupin vycházelo nikoli z celého souboru symptomů, ale z jednoho příznaku, který v klinickém obraze dominuje. Pro skupinu ulcerózní tak platí, že vedoucím příznakem je epigastrická bolest, u nemocných s dysmotilitním typem dyspepsie mají obtíže charakter nebolestivých senzací – tzv. dyskomfortu (pocitů plnosti, předčasné sytosti, nauzey apod.) v horní části břicha. Nespecifická FD nesplňuje kritéria ani jedné z výše uvedených podskupin. Z diagnózy FD

jsou rovněž vyloučeni nemocní se syndromem dráždivého tračníku, tedy ti, u nichž má břišní symptomatologie vztah k defekaci.

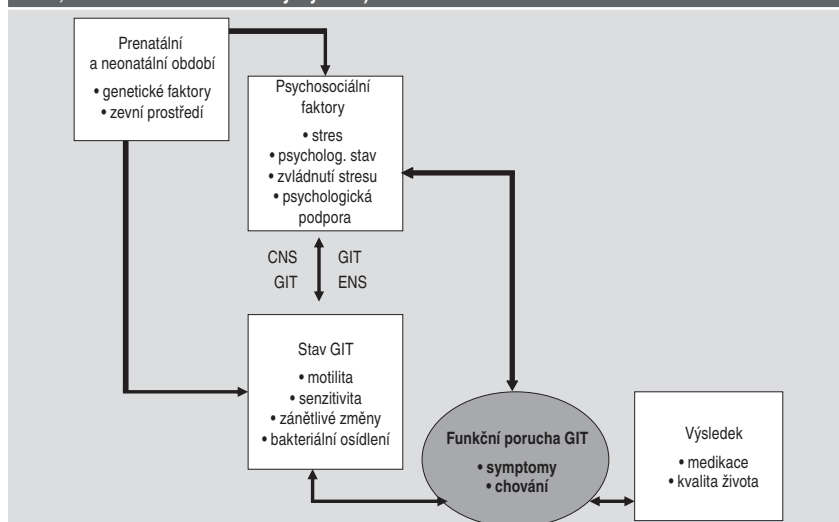
V českém písemnictví je stále hojně užívána klasifikace dyspepsie podle Mařatky, v níž jsou dyspeptické obtíže odděleny od bolestí břicha. Rozdělení na hyperstenický (dráždivý) a astenický (chabý) žaludek lze ovšem považovat za určitou analogii s klasifikací anglosaskou, v níž dráždivému žaludku odpovídá ulcerózní a chabému žaludku dysmotilitní dyspepsie.

Epidemiologie, patogeneze a diagnostika funkční dyspepsie

Dyspeptické obtíže jsou časté a v průběhu života postihují téměř každého jedince. Prevalence dyspepsie se pohybuje mezi 26–41 %, přičemž pětina až čtvrtina nemocných vyhledá pro své obtíže lékaře. Ve 40 % případů je zjištěna organická příčina, u zbylých 60 % nejsou organické změny přítomny a Tito nemocní splňují kritéria FD.

Patogeneze FD je složitý proces zahrnující řadu mechanismů. Na jednom konci spektra nacházíme konkrétní poruchy funkce žaludku a duodena, především prodloužené vyprazdňování žaludku, poruchu žaludeční akomodace, antrální hypomotilitu a poruchu duodeno-jejunální motility, na straně druhé pak poněkud „abstraktní“ změny viscerální senzitivity, tedy poruchy vnímání de facto fyziologických procesů. Stále větší význam je také přikládán rozličným psychosociálním faktorům. Jednotlivé mechanismy se zpravidla různě kombinují a vytváří definitivní klinický obraz funkční poruchy (obrázek 1).

Obrázek 1. Biopsychosociální koncepce vzniku a manifestace funkčních poruch v gastrointestinálním traktu. Upraveno podle 3 (CNS – centrální nervový systém, GIT – gastrointestinální trakt, ENS – enterální nervový systém)



Diagnóza FD vychází z podrobného anamnestického rozboru obtíží a negativních výsledků zobrazovacích a laboratorních vyšetření. Základním vyšetřením je gastroscopie a laboratorní screening. Existují dva způsoby, jimiž lze přistupovat k načasování gastroscopie u nemocných s typickou symptomatologií FD. První spočívá v provedení gastroscopie na počátku sledování, čímž okamžitě vyloučíme organickou chorobu a dosáhneme (někdy) zklidnění nemocného, který ztratí obavu ze závažného onemocnění. Alternativou je gastroscopické vyšetření až v okamžiku, kdy podávaná léčba nemá efekt. Z literatury i z našich zkušeností vyplývá, že naprostá většina nemocných s FD je dříve či později gastroscopována a první z uvedených způsobů (časná gastroscopie) je tak zřejmě výhodnější, zejména v našich podmínkách snadné dostupnosti a nízké ceny gastroscopického vyšetření. Přínos sonografie v diagnostice FD je ve srovnání s endoskopií menší. Neexistuje jednotný návod na to, kdy je třeba uvedená vyšetření provést a kdy stačí anamnestický rozbor ke stanovení diagnózy FD. Obvykle je doporučováno podrobnější vyšetření u nemocných nad 50–55 let věku, neboť výskyt závažných organických chorob (především karcinomu žaludku) u mladších osob je velmi vzácný. Samozřejmostí je důkladné vyšetření u nemocných s tzv. varovnými příznaky.

Funkční dyspepsie a *Helicobacter pylori*

Význam helicobakterové infekce na vznik FD je dlouhodobě kontroverzním tématem. Epidemiologické, patofyziologické a terapeutické studie na toto téma přinášejí nejednotné a rozporuplné výsledky, převažuje však názor, že *H. pylori* nemá zásadní význam pro vznik FD. Bylo prokázáno, že helicobakterová infekce neovlivňuje rychlost vyprazdňování žaludku ani průběh žaludeční akomodace. Rovněž stupeň viscerální senzitivity a charakter obtíží (subtyp FD) není ovlivněn přítomností *H. pylori*.

Na druhé straně metaanalýza studií hodnotících výskyt infekce u dyspeptických pacientů a u asymptomatických kontrol podporuje teorii o významu *H. pylori* pro FD. Jiná práce ukázala, že zvýšený výskyt *Helicobacter* se týká pouze nemocných s ulcerózní (bolestivou) dyspepsií a nikoli pacientů s dysmotilitním podtypem FD. Samostatnou kapitolou je efekt eradikační terapie na odstranění sym-

ptomů FD, výsledky těchto studií budou dále zmíněny.

Léčba dyspepsie

Léčba FD začíná již v okamžiku její diagnózy, přesněji vyloučením organického onemocnění. Nemocnému je třeba zdůraznit, a to opakovaně, že se nejedná o závažné onemocnění, které by mohlo ohrozit jeho život či přivodit jakékoli jiné zdravotní komplikace. Současně je vhodné zmínit vysokou frekvenci podobných symptomů v populaci a obtížnost jejich léčby. Lékař pečující o nemocné s FD si musí být vědom skutečnosti, že tzv. terapeutický pohovor bude pravidelnou součástí léčby při každé pacientově návštěvě a měl by mu věnovat dostatek pozornosti a času.

Dietní a režimová opatření

Dotazy týkající se diety jsou ze strany nemocných s FD velmi časté. Bohužel, v naprosté většině případů není možno dát nemocnému konkrétní radu. Efekt dietních opatření je zpravidla minimální a přechodný. Dietu je třeba doporučit individuální, tj. s ohledem na zvyklosti a zkušenosti nemocného, jednotný postup neexistuje.

Podobný význam mají doporučení ke změně životních návyků. Přestože stres je běžným vyvolatelem obtíží či přispívá k jejich zhoršení, jen zcela výjimečně jsou nemocní ochotni (a schopni) zásadně změnit svůj životní styl ve snaze zmírnit symptomy FD.

Medikamentózní léčba

Medikamentózní léčba FD zahrnuje širokou škálu léků. Stejně jako u jiných funkčních poruch, i v případě FD je účinnost léčby relativně nízká a výsledky klinických studií obtížně srovnatelné a nejednotné. I v případech, kdy studie prokazují příznivý účinek zkoumaného léku, je rozdíl oproti placebo zpravidla malý. Důvodem je nejenom nedostatečný efekt léčby, ale i vysoká účinnost placeba u FD.

Více než u jiných chorob gastrointestinálního traktu je léčba FD empirická. Vycházíme z osobních zkušeností s jednotlivými typy dyspepsie a ze zkušeností s konkrétními léky event. jejich kombinacemi. Změny v terapii během sledování a „hledání“ účinné léčby jsou běžné u většiny nemocných.

Léky testované v klinických studiích Antisekreční léčba

Blokátory H₂ receptorů byly testovány ve více než 20 klinických studiích, většinou se jednalo o cimetidin nebo ranitidin. Řada těchto prací je zatížena metodologickými nedostatky, které vycházejí z nejednotné definice a klasifikace FD používanými jejich autory. Přesto lze konstatovat, že účinek H₂ blokátorů převyšuje efekt placeba. Dvě metaanalýzy hodnotily celkový přínos H₂ blokátorů v léčbě FD. V obou případech dospěli autoři k závěru, že terapeutický zisk dosahuje přibližně 20%.

Antisekreční účinnost inhibitorů protonové pumpy (proton pump inhibitors – PPI), jejichž preskripcí je již delší dobu uvolněna i pro praktické lékaře, významně převyšuje efekt H₂ blokátorů a PPI jsou základem léčby peptických onemocnění GIT (refluxní choroba jícnu, vředová choroba). Otázkou přínosu PPI pro terapii FD se zabývalo několik prací. Tři randomizované, dvojité slepé, multicentrické studie přinesly zajímavé výsledky (studie BOND, OPERA a ENCORE).

Studie BOND a OPERA byly prakticky identické zkoušky a celkem v nich bylo zahrnuto 1262 pacientů s FD. Jejich hlavní výhodou oproti většině dřívějších prací je skutečnost, že nemocní s dřívější anamnézou vředové choroby a refluxní choroby jícnu byli ze sledování vyloučeni a totéž platilo pro nemocné s dominující refluxní symptomatologií v době zahájení studie. Nemocní byli randomizováni do tří skupin (omeprazol 20 mg 1x denně, omeprazol 10 mg 1x denně a placebo) a léčeni po dobu 4 týdnů. Primárním cílem bylo úplné vymizení obtíží, sekundárním odpověď na otázku, zda podávaná léčba vedla k dostatečnému ústupu symptomů. U všech pacientů byl pomocí dechového testu stanoven *H. pylori* status. K úplnému vymizení obtíží došlo u 38,2 resp. 36 % léčených omeprazolem oproti 28,2 % v placebové skupině. Podobných výsledků bylo dosaženo i z hlediska sekundárního cíle, tedy subjektivního pocitu dostatečného (ne úplného) ústupu obtíží.

Účinnost léčby byla v obou studiích hodnocena i ve vztahu k typu FD. Tato analýza ukázala, že omeprazol je účinný u nemocných s ulcerózní dyspepsií, ale nikoli u dysmotilitní FD. Přítomnost helicobakterové infekce neměla vliv na účinnost léčby omeprazolem bez ohledu na podávanou dávku.

Sledování nemocných po dobu 3 měsíců po ukončení léčby prokázalo, že příznivý efekt



terapie přetrvává zejména u těch pacientů, u nichž bylo vstupní léčbou (trvajícím 4 týdny) dosaženo úplného vymizení obtíží. Tito nemocní měli v následujícím období významně nižší spotřebu léků i počet konzultací, a také kvalita jejich života byla prokazatelně vyšší (studie ENCORE).

Uvedená data potvrzují, že omeprazol v dávce 20 mg denně je účinnější v léčbě FD oproti placebo. Rozdíl v účinnosti je sice relativně malý, nicméně může být určitým vodítkem pro klinickou praxi. Otázkou zůstává, jaký je mechanismus působení omeprazolu (event. H₂ blokátorů) při léčbě FD. Je pravděpodobné, že alespoň část nemocných trpí „přecitlivělostí“ na přítomnost žaludeční kyseliny, jejíž množství je antisekreční léčbou sníženo. U nemocných s poruchou duodenální motility může být navíc prodloužena doba, během níž je sliznice dvanáctníku vystavena působení kyselého obsahu.

Prokinetika

Prokinetika stimulují propulzivní motilitu a současně upravují porušenou koordinaci různých oddílů trávicí trubice. Z hlediska farmakologického účinku se dělí na látky blokující periferní dopaminový receptor (metoklopramid, domperidon, alizaprid), léky stimulující uvolňování acetylcholinu v myenterickém plexu (cisaprid) a látky, které působí jako agonisté motilinelových receptorů (erytromycin, ABT-229). Kombinovaný účinek má nové prokinetikum itoprid. V klinické praxi patří prokinetika k nejpoužívanějším lékům u nemocných s FD.

Klinických studií s prokinetiky bylo publikováno nepřehledné množství. Stejně jako v případě antisekreční léčby, i tyto práce mají řadu nedostatků, které zkreslují výsledky a znemožňují vzájemné srovnání. Přesto se většina autorů shoduje v tom, že prokinetika jsou účinnější než placebo v léčbě FD. Nejvíce studovaným lékem byl v minulosti cisaprid, který však byl před několika lety stažen z trhu pro riziko vedlejších účinků (riziko závažných srdečních arytmií).

Zkušenosti s novým prokinetikem itoprid jsou sice zatím omezeny na několik zemí světa (u nás je dostupný), nicméně zcela recentně byla v prestižním časopise (New England Journal of Medicine) publikována rozsáhlá studie, která prokázala dobrý efekt tohoto léku u nemocných s funkční dyspepsií. Studie rovněž ukázala, že účinek itopridu stoupá s dávkou (ve studii v rozmezí od 50 do 200 mg třikrát denně). Také v naší literatuře byly publikovány

výsledky nekontrolované studie s itopridem u nemocných s FD, příznivého efektu bylo dosaženo u 90 % nemocných.

Uvedená data (i naše vlastní zkušenosti) prokazují význam léčby prokinetiky u nemocných s FD, cílovou skupinou jsou zejména nemocní s dysmotilním podtypem FD.

Psychofarmaka

Použití psychofarmak v léčbě FD vychází ze skutečnosti, že tito nemocní mají více psychických obtíží a pocítují více stresových situací než osoby bez dyspepsie. Ačkoli účinek psychofarmak v léčbě funkčních zažívacích obtíží prokazuje řada prací, studie cíleně zaměřené na FD jsou ojedinělé.

Nejčastěji používané tricyklické antidepresivum je amitriptylin. V klinické praxi je amitriptylin používán spíše v léčbě dráždivého tračníku, kde lze využít jeho obstipacního účinku.

Zvláštní postavení mezi psychofarmaky zaujímá sulpirid, atypické neuroleptikum strukturálně podobné metoclopramidu. Přestože jsou jeho prokinetické účinky významně omezeny, prokazují některé práce urychlení žaludeční evakuace po jeho perorálním podávání. Současně s tím dochází ke snížení vnímání žaludeční distenze mechanismem nezávislým na žaludečním tonu. Chronické podávání sulpiridu může významně potlačit dyspeptické symptomy zvýšením prahu pro vnímání břišního dyskomfortu.

Příznivý, byť přechodný účinek při léčbě FD byl popsán i při použití psychotherapeutických metod.

Eradikace *H. pylori*

Eradikační léčba u nemocných s FD představuje značně kontroverzní téma. Neexistují totiž spolehlivé údaje, které by dosvědčovaly význam *H. pylori* pro patogenезi dyspeptických obtíží. Jednou z cest, jak tento vztah posuzovat, je zhodnocení výsledků eradikační léčby u nemocných s FD.

Výsledky klinických studií jsou opět nejednoznačné. Typickým příkladem je metaanalýza Talleyho a kol. Ze šestnácti studií zařazených do hodnocení se v osmi případech prokázala účinnost eradikační terapie a osm studií bylo negativních. Jiná rozsáhlá analýza prokázala trend směrem k účinnosti eradikace při léčbě, když ústup obtíží zaznamenalo 73 % nemocných po úspěšné eradikaci oproti pouhým 45 % pacientů, u nichž nebylo eradikace dosaženo.

Zajímavé a z hlediska kvality nezpochybnitelné údaje přinesly dvě studie (ORCHID a OCAY), které zahrnuly více jak 600 nemocných s FD a pozitivitou helicobakterové infekce. Nemocní byli randomizováni do 2 skupin (omeprazol + antibiotika, omeprazol + placebo) a po léčbě trvajícím 1 týden dále sledováni po dobu 12 měsíců. Příznivá odpověď na léčbu byla na konci sledování zjištěna u 26 % léčených antibiotiky ve srovnání s 21 % nemocných v placebové skupině, tento rozdíl nebyl statisticky signifikantní. Významný rozdíl nebyl ani při posuzování efektu léčby mezi nemocnými, u nichž došlo k eradikaci a těmi, kteří zůstali *H. pylori* pozitivní (30 % vs 23 %). A konečně ani průměrná hodnota symptomového skóre se v obou sledovaných skupinách významně nelišila. Výsledky obou prací lze shrnout do konstatování, že nebyla prokázána prospěšnost eradikační terapie u nemocných s FD.

Empirická léčba

Malá účinnost medikamentózní léčby FD vede k tomu, že ve značném počtu případů jsme nuceni přistoupit k léčbě, pro niž nejsou k dispozici údaje z klinických studií, ale která, podle našich zkušeností, může být v jednotlivých případech dostatečně účinná. V rámci této empirické terapie používáme některé typy pankreatických enzymových preparátů, spasmolytika a deflatulencia. Protože oddělení dyspeptických obtíží od projevů dráždivého tračníku je někdy obtížné a obě poruchy se často kombinují, zasahuje tato léčba částečně i do problematiky funkčních střevních poruch.

Pankreatické enzymy

V klinické praxi jsou tyto léky užívány především v léčbě zevní pankreatické insuficience u nemocných s chronickou pankreatitidou a po resekci pankreatu. Značné množství nemocných však užívá pankreatinové preparáty i pro funkční dyspeptické obtíže. Intraduodenální pankreatin zvyšuje uvolňování pankreatických polypeptidů a tyto enzymy ovlivňují produkci některých gastrointestinálních hormonů nezbytných pro koordinaci trávení v horní části trávicí trubice (např. cholecystokinin, motilin, GIP – žaludeční inhibiční peptid). Dostatečné množství postprandiálních pankreatických enzymů zajišťuje hladký průběh žaludeční evakuace. Mezi pankreatickými enzymy volíme při terapii FD léky obsahující pankreatin event. v kombinaci s rostlinnými proteázami a hovězí žlučí (Combizym kompozitum tbl, Panzynorm

forte apod). Při poruchách trávení škrobovin, luštěnin, ovoce a zeleniny může přinést dobrý efekt takadiastáza (Orenzym drg).

Spasmolytika

Spasmolytika nepatří mezi léky běžně používané v léčbě FD. Důvodem je skutečnost, že funkční testy u nemocných s dyspepsií prokazují obvykle sníženou motorickou aktivitu v horní části trávicí trubice a podání spasmolytik může tento stav spíše zhoršit. Teoreticky se mohou uplatnit při spasmech antra a pyloru a u nemocných s poruchou žaludeční akomodace. Většina spasmolytik nebyla u nemocných s FD vůbec testována. Výjimkou je trimebutin, který příznivě reguluje jak hyper-, tak i hypomotilitu trávicí trubice. Účinek trimebutinu na dobu žaludeční evakuace sledoval ve své studii Aktas a kol. Mezi nemocnými s FD byli pomocí radionuklidového vyšetření identifikováni pacienti s prodlouženým vyprazdňováním žaludku a léčení trimebutinem po dobu 3 týdnů. Po této době bylo zaznamenáno významné zkrácení lag periody (doba od přijetí potravy do začátku evakuace ze žaludku) a menší reziduum v žaludku po 100 minutách od jídla. Klinické hodnocení však neprokázalo signifikantní ústup obtíží.

V klinické praxi se někdy osvědčují i další léky ze skupiny muskulotropních spasmolytik, které mají přímý relaxační účinek na hladkou svalovinu trávicí trubice. Patří k nim otilonium bromid (Spasmomen tbl) a alverin citrat obsažený spolu se simeticonem v preparátu Meteospasmyl.

Deflatulencia

Tyto léky upravují povrchové napětí tekutiny v lumen trávicí trubice a usnadňují tím odchod plynů a nepříjemné pocity spojené s nadýmá-

ním. U nás je dostupný simetikon (aktivovaný koloidní oxid křemičitý) v preparátech Ceolat, Espumisan, Lefax a Sab simplex.

Diagnostický a léčebný algoritmus u FD

Je obtížné či spíše nemožné shrnout poznatky o diagnostice a zejména léčbě FD do jednoduchého návodu použitelného u všech nemocných v klinické praxi. Opakovaně bylo zmíněno, že účinnost léčby je všeobecně nízká a v mnoha případech jen málo převyšuje účinky placeba. Je třeba zdůraznit, že farmakoterapie je někdy spíše doplňkem celkového přístupu lékaře k nemocnému s FD, jejíž symptomy mají přirozený sklon ke kolísání v průběhu času. Přesto se domníváme, že dostupné údaje hovoří ve prospěch některých léků či lékových skupin. Tyto léky (zejména antisekrecční preparáty a prokinetika) by proto měly být mezi prvními u většiny nemocných s FD. Selhání této léčby pak otevírá široký prostor k použití dalších preparátů.

Nemocní s dyspepsií přicházejí obvykle k praktickému lékaři. Jeho role spočívá v rozboru anamnézy a základním vyšetření. Pokud obtíže svědčí pro funkční původ, je vhodné zklidnění nemocného, vysvětlení funkční podstaty symptomů a pozvání ke kontrolní návštěvě v odstupu 2–4 týdnů. Alternativou je zahájení léčby antisekrecčním preparátem pro-

kinetikem. Přítomnost alarmujících symptomů jako váhový úbytek, opakované zvracení, krvácení, anemie, dysfagie, ikterus či hmatná rezistence musí vést bez prodlení k podrobnému vyšetření nemocného.

Pokud výše uvedený postup nemá dostatečný efekt, nemocný je obvykle odeslán do gastroenterologické ambulance. Následuje přehodnocení diagnózy a ve většině případů gastroskopie ev. další doplňující vyšetření, jejichž negativní výsledek potvrdí funkční původ obtíží. V této fázi je vhodné zařazení nemocného do jedné ze dvou základních skupin podle převažujícího symptomu (epigastrická bolest nebo postprandiální dyskomfort) a následně léčba antisekrecčním preparátem nebo prokinetikem. Nedosáhne-li požadovaného účinku, vstupujeme do fáze empirické léčby, kdy na základě opakovaných rozhovorů s nemocným a především s využitím vlastních zkušeností hledáme optimální terapeutický postup. Funkční dyspepsie často probíhá ve formě relapsů a období relativního klidu. Je proto vhodné umožnit nemocným v době obtíží časnou návštěvu lékaře, neboť ta mívá sama o sobě mírný léčebný efekt.

MUDr. Martin Bortlík

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: mbortlik@hotmail.com

Základní literatura (detailně k dispozici u autora)

1. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377–1390.
2. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gut* 1999; 45 (Suppl.2): II1–II5.
3. Mařatka Z. Diagnostika a terapie funkčních žaludečních a střevních poruch. *Vnitř Lék* 1995; 41: 196–198.
4. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC et al. Functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999; 45 (Suppl. 2): 37–42.

