

PROKINETIKŲ TAIKymo GALIMYBĖS ESANT VIRŠKINIMO TRAKTO HIPOMOTORIKAI: APŽVALGA IR PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS



Doc. dr. Goda Sadauskaitė,

VU; VUL Santaros klinikų Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centras

Kasdieniniame gydytojo darbe dažnai susiduriama su pacientais, kurie skundžiasi įvairiais virškinimo sutrikimais: nuo pilvo pūtimo ir diskomforto iki lėtinio vidurių užkietėjimo ar nuolatinio pykinimo. Nors šie simptomai gali atrodyti nesudėtingi, jie neretai slepia sudėtingus sutrikimus, susijusius su virškinimo trakto motorikos disfunkcija. Virškinimo trakto motorikos sutrikimai – tiek funkciniai, tiek organiniai – gali paveikti paciento gyvenimo kokybę ir reikalauja tikslaus diagnostinio bei gydymo plano.

Virškinimo trakto motoriką stimuliuojantys vaistai, vadinamieji prokinetikai, yra svarbi priemonė šeimos gydytojo arsenale, padedanti valdyti daugelį šių sutrikimų. Šie vaistai ne tik gerina virškinimo trakto raumenų judėjimą, bet ir padeda sumažinti nemalonius simptomus, tokius kaip rėmuo, pykinimas ar lėtinis pilvo diskomfortas. Tačiau tinkamas prokinetikų pasirinkimas ir pritaikymas klinikinėje praktikoje reikalauja išsamių žinių apie jų veikimo mechanizmus, indikacijas ir galimus šalutinius poveikius.

Šis straipsnis skirtas padėti geriau suprasti prokinetikų vaidmenį valdant įvairias virškinimo trakto ligas. Aptarsime prokinetikų klasifikaciją, veikimo principus, klinikines indikacijas bei praktines rekomendacijas, kurios padės efektyviai ir saugiai pritaikyti šią vaistų grupę kasdienėje praktikoje.

Virškinimo trakto motorikos sulėtėjimo patofiziologinės priežastys

Virškinimo trakto motorikos sulėtėjimo priežastys yra sudėtingos ir dažnai daugiaveiksnės, apima fiziologinius, struktūrinius, farmakologinius bei ligų sukeltus veiksnius [1–4]. Pagrindiniai mechanizmai:

- **Raumenų disfunkcija.** Lygiųjų raumenų nesugebėjimas tinkamai susitraukti lemia sulėtėjusią maisto peristaltiką, pvz., diabetinė neuropatija ar sklerodermija.
- **Nervų sistemos sutrikimai.** Enterinės nervų sistemos pažeidimai, centrinės nervų sistemos įtaka ar klajoklio nervo

disfunkcija (pvz., po operacijų, sergant diabetu) sukelia peristaltikos sulėtėjimą, dėl kurio gali pasireikšti gastroparezė ar vidurių užkietėjimas.

- **Hormoniniai pokyčiai.** Hormonų, tokių kaip dopaminas ar somatostatinas, disbalansas slopina motoriką ir gali lemti vidurių užkietėjimą.
- **Uždegimas.** Nors uždegimai dažnai siejami su hiperperistaltika, kai kuriais atvejais jie gali sutrikdyti normalią raumenų funkciją sukeldami hipomotoriką, kuri gali tęstis ilgą laiką praėjus infekcijai.
- **Anatominės kliūtys.** Mechaninės obstrukcijos, pvz., navikai, randai ar sąaugos,

gerokai apsunkina maisto judėjimą virškinimo traktu.

- **Psichologiniai veiksniai.** Stresas ir nerimas, dažnai lydinčios depresijos ar nerimo sutrikimus, tarpininkaujant nervų sistemai gali sulėtinti žarnyno motoriką.
- **Mitybos veiksniai.** Nepakankamas skaidulų suvartojimas ir nepakankamas skysčių kiekis yra dažni vidurių užkietėjimo veiksniai.
- **Vaistai.** Opioidai, kalcio kanalų blokatoriai, anticholinerginiai preparatai – dažniausios vaistų sukeltos motorikos slopinimo priežastys.
- **Amžiniai pokyčiai.** Senstant raumenys silpsta, mažėja enterinės nervų sistemos

funkcionalumas, o lėtinės ligos ir mažas fizinis aktyvumas dar labiau apsunkina peristaltiką.

Virškinimo trakto motorika dažnai sulėtėja susidėjus keliems priežastiniams veiksniams, todėl svarbu kompleksiskai įvertinti paciento anamnezę, mitybą, psichologinę būklę bei vartojamus vaistus. Išmanant šiuos veiksnius lengviau nustatyti tikslią diagnozę ir parinkti efektyviausią gydymą, taip pagerinant paciento gyvenimo kokybę.

Dažniausi simptomai, kylantys dėl lėtos virškinimo trakto motorikos

- **Pilvo pūtimas.** Vienas dažniausių simptomų, atsiranda dėl maisto ar dujų sąstovio žarnyne, sukelia pilnumo ar diskomforto jausmą.
- **Vidurių užkietėjimas.** Sulėtėjus peristaltikai sulėtėja išmatų judėjimas, todėl jos tampa sausos ir kietos. Tai viena dažniausių lėtos motorikos komplikacijų.
- **Pilvo skausmas ir diskomfortas.** Maisto sąstovis žarnyne ar skrandyje gali sukelti spazmus bei nemalonius pojūčius, kurie vargina pacientus, neretai trukdo kasdinei veiklai.
- **Ankstyvas sotumo jausmas.** Maistas lėtai juda virškinimo traktu, todėl pacientai jaučia sotumą suvalgę net mažą kiekį maisto.
- **Sunkumo jausmas skrandyje.** Pacientai dažnai skundžiasi, kad maistas užsibūna

skrandyje arba kad virškinamas neįprastai ilgai.

- **Pykinimas.** Sulėtėjęs maisto judėjimas per virškinimo traktą dažnai sukelia pykinimo jausmą, ypač po valgio.
- **Gastroparezė.** Tai būklė, kai skrandis negali efektyviai ištuštinti turinio į žarnyną, pasireiškia sunkumo jausmu, pykinimu ir kai kuriais atvejais vėmimu.
- **Rėmuo ir refluksas.** Sulėtėjęs skrandžio išsistūstinimas gali skatinti rūgščių grįžimą į stemplę, sukelti rėmens simptomus.
- **Disfagija (rijimo sutrikimai).** Kai kuriais atvejais lėta motorika gali apsunkinti maisto judėjimą stemple, sukelti jausmą, kad maistas stringa.

Prokinetikų klasifikacija ir veikimo mechanizmai

Prokinetikai yra klasifikuojami pagal veikimo mechanizmus ir poveikio zonas virškinimo trakte (1 lentelė). Šie vaistai skirtingais būdais stimuliuoja virškinimo trakto judrumą, veikdami stemplę, skrandį ar plonąją bei storąją žarną [5–8]. Išskiriamos keturios pagrindinės prokinetikų grupės.

- **Dopamino receptorių antagonistai.** Dopaminą, kuris paprastai slopina virškinimo trakto motoriką, neutralizuoja dopamino receptorių blokatoriai. Šie vaistai blokuoja D₂ receptorių, sumažindami dopamino slopinamąjį poveikį virškinimo trakto mo-

torikai. Dėl to pagerėja skrandžio ir plonosios žarnos motorika, sumažėja pykinimas ir vėmimas. Dažniausiai vartojami šios grupės vaistai yra metoklopramidai, domperidonas ir itopridas. Jie skiriami pykinimui ir vėmimui gydyti, taip pat siekiant pagerinti virškinimo trakto motoriką.

- **Serotonino receptorių agonistai (5-HT₄).** Serotoninas vaidina svarbų vaidmenį reguliuojant virškinimo trakto motoriką. Vaistai, tokie kaip prukalopridas, aktyvina 5-HT₄ receptorių ir skatina žarnyno peristaltiką. Prukalopridas dažniausiai skiriamas gydant rezistentišką lėtinį vidurių užkietėjimą, kai įprastinės priemonės neefektyvios.
- **Motilino receptorių agonistai.** Motilinas – tai peptidas, kuris stimuliuoja skrandžio ir plonosios žarnos motoriką. Eritromicinas, veikiantis motilino receptorių, yra viena iš šios grupės priemonių. Jis skiriamas trumpalaikiam vartojimui, pavyzdžiui, gydant gastroparezę, tačiau dėl tolerancijos išsivystymo ir galimo šalutinio poveikio, tokio kaip QT intervalo pailgėjimas, ir antibiotikų rezistencijos rizikos nerekomenduojamas ilgalaikiam gydymui.
- **Acetilcholinesterazės inhibitoriai.** Šios grupės vaistai, pavyzdžiui, itopridas, netiesiogiai didina acetilcholino kiekį, slopindami fermentą acetilcholinesterazę, kuris jį skaido. Padidėjęs acetilcholino kiekis stiprina nervinių impulsų perdavimą ir pagerina skrandžio bei žarnyno motoriką. Prokinetikų pasirinkimas turėtų būti pagrįstas

1 lentelė. Prokinetikų klasifikacija, veikimo mechanizmas, naudojimo sritys

Veikimo mechanizmas	Atstovai	Veikiama anatominė virškinimo trakto sritis	Naudojimos sritys
Dopamino D₂ receptorių antagonistai	Itopridas Domperidonas Metoklopramidai	Skrandis ir dalinai plonoji žarna	Dėl antiemetinio ir prokinetinio poveikio veiksmingai slopina pykinimą, vėmimą, nevirškinimo, pilnumo jausmą, vartojami esant funkciniai dispepsijai, gastroparezei, GERL simptomams koreguoti kartu su PSI
Antipsichotikas, netipinis dopamino antagonistas	Sulpiridas	Labiau skrandis	Dėl dviejopio antiemetinio ir antidepresinio, nerimą mažinančio poveikio skiriamas esant funkciniai dispepsijai, kai yra nerimo sutrikimų, depresijos simptomų. Taip pat tinka esant gastroparezei pykinimui mažinti.
Serotonino 5-HT₄ receptorių agonistai	Prukalopridas	Visas virškinimo traktas, ypač plonoji ir storoji žarna	Dėl poveikio per serotoninerginę sistemą veikia visą virškinimo traktą, taip pat ir storąją žarną, todėl veiksmingas esant obstipacijoms. Dėl šalutinių poveikių skiriamas tik sunkiais, kitomis nemedikamentinėmis priemonėmis neišgydomais idiopatiniais obstipacijų atvejais. Prieinamas ne visose šalyse.
Motilino receptorių agonistai	Eritromicinas	Skrandis ir plonoji žarna, šiek tiek storoji žarna	Dėl greitos veikimo pradžios efektyvus trumpalaikiam paūmėjusios gastroparezės gydymui, tačiau veikimo trukmę riboja pripratimas, pasireiškiantis per 2–3 savaites.
Cholinerginiai ir cholinesterazės inhibitoriai	Betanecholis Neostigminas Piridostigminas	Visas virškinimo traktas, ypač plonoji žarna ir skrandis	Veiksmingi esant sunkiai žarnų atonijai, sunkiai žarnyno hipomotilijai, skiriamas ribotai dėl šalutinių poveikių.

tiksliais indikacijomis ir individualiais paciento poreikiais, siekiant užtikrinti maksimalų terapinį efektyvumą ir minimalų šalutinį poveikį. Tinkamas šių vaistų pritaikymas klinikoje praktikoje padeda efektyviai valdyti daugelį motorikos sutrikimų ir pagerinti pacientų gyvenimo kokybę.

Prokinetikų indikacijos

- **Dopamino antagonistai:** naudingi pykinimui ir vėmimui slopinti ir skrandžio motorikos sutrikimams gydyti (pvz., metoklopramidas, domperidonas, itopridas).
- **Serotonino receptorių agonistai (5-HT₄):** efektyviai gydo lėtinį vidurių užkietėjimą, kai neveikia įprastinės priemonės (pvz., prukalopridas).
- **Motilino agonistai:** skiriami trumpalaikiam skrandžio motorikos gerinimui, pavyzdžiui, esant gastroparezei (pvz., eritromicinas).
- **Acetilcholinesterazės inhibitoriai:** skiriami skrandžio ir žarnyno motorikai stiprinti, ypač tais atvejais, kai reikia ilgalaikio gydymo (pvz., itopridas).

Prokinetikų veiksmingumas ir saugumas

Prokinetikų veiksmingumas yra įvertintas daugelio tyrimų įvairiose klinikinėse situacijose. Nors virškinimo trakto motoriką stimuliuojantys vaistai gali žymiai sumažinti simptomus, jų veiksmingumas ir saugumas priklauso nuo konkrečios ligos ir vaisto tipo. Dažniausiai Lietuvoje vartojami dopamino D₂ receptorių antagonistai (2 lentelė). Juos ir aptarsime.

Metoklopramidas

Metoklopramidas veikia keliais mechanizmais, todėl yra naudingas ne tik gerinant skrandžio motoriką, bet ir slopinant pykinimą bei vėmimą [9–13].

Veikimo mechanizmai

- **Poveikis dopamino D₂ receptoriams.** Metoklopramidas blokuoja dopamino receptorių centrinėje nervų sistemoje (vėmimo centre) ir periferinėje (virškinimo trakte). Dėl šio poveikio dopaminas nebeslopiną motilino – hormono, atsakin-

go už skrandžio ir žarnyno judrumą. Tai skatina skrandžio susitraukimus ir žarnyno peristaltiką, pagerina maisto judėjimą virškinimo traktu.

■ Poveikis serotonino receptoriams:

► 5-HT₄ receptorių agonizmas.

Metoklopramidas aktyvuoja šiuos receptorių, skatina acetilcholino išsiskyrimą. Acetilcholiną stipriai raumenų susitraukimus, gerina skrandžio ir žarnyno peristaltiką, taip pat didina apatinio stemplės sfinkterio tonusą, mažindamas refliukso epizodus.

► 5-HT₃ receptorių antagonizmas.

Metoklopramidas slopina pykinimo signalus, perduodamus per serotonino receptorių, mažindamas pykinimą, kuris dažnai kyla dėl virškinimo trakto ar centrinės nervų sistemos dirginimo.

- **Poveikis motilino receptoriams.** Metoklopramidas taip pat aktyvina motilino receptorių, kurie dar labiau skatina skrandžio ir žarnyno judrumą, nors šis poveikis nėra pagrindinis mechanizmas.

2 lentelė. Dopamino D₂ receptorių antagonistų poveikis virškinimo traktui ir jų panaudojimo galimybės esant motorikos sutrikimui

Savybė / poveikis	Metoklopramidas	Domperidonas	Itopridas
Papildomas veikimo mechanizmas, turintis klinikinę reikšmę	5-HT ₄ receptorių agonistas HT ₃ receptorių antagonistas	-	Acetilcholinesterazės inhibitorius
Poveikio nervų sistemai tipas	Centrinis ir periferinis	Periferinis	Periferinis
Antiemetinis poveikis	++++	+++	+
Prokinetinis poveikis skrandyje	+++	+++	++
Prokinetinis poveikis plonojoje žarnoje	++	+	+++
Pagrindinės indikacijos ir naudojimo sritys	Gastroparezė. Skiriamas pykinimui, vėmimui ir uždelstam skrandžio ištuštinimui gydyti	Funkcinė dispepsija. Lengvais gastroparezės atvejais tinka pykinimui, vėmimui slopinti	Funkcinė dispepsija. Lengvais gastroparezės atvejais skrandžio ištuštinimui gerinti, pykinimui mažinti
Dozavimas	10 mg tris kartus per dieną	10 mg tris kartus per dieną	50 mg tris kartus per dieną
Vartojimo trukmė	Pageidautina iki 5–7 dienų (dėl poveikio ekstrapiramidinei sistemai); ne ilgiau kaip 12 savaičių	Pageidautina kuo trumpiau – iki 5(7)–14 dienų (dėl Q-T intervalo ilgėjimo); su gydytojo priežiūra – 4–8 savaites	Galima vartoti ilgą laiką – mėnesiais.
Pagrindiniai šalutiniai reiškiniai	Ekstrapiramidiniai simptomai, hiperprolaktinemija, mieguistumas	QT intervalo pailgėjimas, hiperprolaktinemija	Gera toleruojamas, šalutinių poveikių mažiau, palyginti su kitais prokinetikais

Pagrindinės klinikinės indikacijos

- Chemoterapijos sukeltas pykinimas.
- Diabetinė gastroparezė.
- Gastroezofaginio reflukso liga (GERL).
- Migrenos sukeltas pykinimas.

Apribojimai ir svarbios pastabos dėl metoklopramido vartojimo

- **Amžiaus ribojimai.** Metoklopramidas yra saugesnis jaunesniems nei 65 metų pacientams. Vyresnio amžiaus pacientams, ypač moterims, šalutinių poveikių rizika yra didesnė dėl sulėtėjusio vaisto metabolizmo ir padidėjusio centrinės nervų sistemos jautrumo.
- **Didžiausia dozė ir vartojimo trukmė.** Neviršyti 40 mg per dieną. Vartojimo laikas ribojamas iki 12 savaičių, nes ilgalaikis vartojimas gerokai padidina neurologinių komplikacijų riziką, įskaitant vėlyvąją diskineziją.
- **Gretutinės būklės.** Esant kepenų ar inkstų nepakankamumui, vaistas iš organizmo pašalinamas lėčiau, todėl gali padidėti veikliosios medžiagos koncentracija kraujyje ir sustiprėti šalutiniai poveikiai.
- **Vaistų sąveika.** Kartu vartojant antipsichotikus, didėja neurologinių komplikacijų, įskaitant ekstrapiramidinius simptomus ir vėlyvąją diskineziją, rizika, nes abu vaistai veikia dopamino sistemą.

Šalutinių poveikių profilis

- Grįžtamieji poveikiai:
 - ▶ Miegoistumas: dėl dopamino blokavimo centrinėje nervų sistemoje.
 - ▶ Nuovargis: susijęs su dopaminerginės sistemos slopinimu.
 - ▶ Prolaktino kiekio padidėjimas: gali sukelti ginekomastiją (krūtų padidėjimą vyrams) arba amenorėją (mėnesinių nebuvimą moterims).
- Negrįžtami poveikiai:
 - ▶ Vėlyvoji diskinezija (*tardive dyskinesia*). Tai yra lėtai atsirandantis neurologinis sutrikimas, susijęs su ilgalaikiu dopamino receptorių blokavimu, dėl ko atsiranda receptorių dirginimas ir nekontroliuojamas motorinis aktyvumas. Tuomet pasireiškia nevalingi judesiai, dažniausiai veido, liežuvių ar galūnių (pvz., smulkūs liežuvių trūkčiojimai, kramtymo judesiai, ne-

kontroliuojamas galūnių judėjimas). Dažniau būdinga vyresnio amžiaus moterims ir pacientams, sergantiems diabetine neuropatija arba vartojantiems antipsichotinius vaistus.

Rizikos grupės pacientai

- **Vyresnio amžiaus pacientai** (> 65 m.), ypač moterys: dėl fiziologinių su amžiumi susijusių pokyčių ir didesnės centrinės nervų sistemos (CNS) jautrumo rizikos.
- **Pacientai, sergantys diabetine neuropatija:** dėl autonominės nervų sistemos pažeidimo, kuris gali sustiprinti dopamino sistemos poveikį.
- **Pacientai, vartojantys antipsichotikus:** derinys su metoklopramidu padidina neurologinių komplikacijų riziką.

Praktinės rekomendacijos

Metoklopramidas išlieka vienu svarbiausių vaistų trumpalaikiam pykinimo ir vėmimo gydymui, ypač tais atvejais, kai reikia greito poveikio. Jis ypač efektyvus pacientams, kuriems pykinimą sukelia chemoterapija ar sergantiems diabetine gastroparezė. Tačiau reikia griežtai laikytis dozavimo ir vartojimo trukmės rekomendacijų, atidžiai stebėti vyresnio amžiaus ir rizikos grupės pacientus.

Domperidonas

Domperidonas yra dopamino D₂ receptorių blokatorius, kuris mažina pykinimą ir vėmimą, veikdamas periferinėje nervų sistemoje. Jis neprasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą, todėl nesukelia CNS šalutinių poveikių, tokių kaip mieguistumas ar vėlyvoji diskinezija, kurie pasitaiko vartojant metoklopramidą. Dėl šios savybės domperidonas yra laikomas saugesniu vaistu tam tikroms pacientų grupėms [13–16].

Veikimo mechanizmas

- **Periferinis dopamino receptorių blokavimas.** Domperidonas blokuoja dopamino receptorių virškinimo trakte, dėl to padidėja stemplės peristaltika, sustiprėja skrandžio susitraukimai, pagerėja skrandžio ir dvylikapirštės žarnos koordinacija bei spartėja skrandžio ištuštinimas. Tai padeda sumažinti gastroparezės simptomus ir palengvina lengvas pykinimo formas.

Pagrindinės klinikinės indikacijos

- Lengvas ir vidutinio sunkumo pykinimas bei vėmimas.
- Gastroparezės simptomų mažinimas.
- Virškinimo trakto diskomfortas dėl lėto skrandžio ištuštinimo.

Dozavimas

- **Minimali dozė:** 10 mg vieną kartą per dieną – dažnai skiriama pradiniam gydymui arba jautriems pacientams.
- **Vidutinė dozė:** 10 mg tris kartus per dieną prieš valgį – dažniausiai taikoma terapinė dozė suaugusiems pacientams.
- **Maksimali dozė:** 20 mg keturis kartus per dieną (iki 80 mg per parą) – skiriama tik trumpą laikotarpį dėl padidėjusios nepageidaujamų reiškinių, ypač širdies ritmo sutrikimų, rizikos.

Gydymo trukmė

- **Trumpalaikis gydymas:** dažniausiai domperidoną rekomenduojama skirti 7–14 dienų ūminių simptomų (pvz., pykinimo ar vėmimo) kontrolei;
- **Lėtinės būklės:** esant tokioms būklėms kaip gastroparezė ar funkcinė dispepsija, gydymo trukmė gali būti pratęsta iki **4 savaičių**, tačiau prižiūrint gydytojui.
- **Europos vaistų agentūros (EMA) rekomendacijos:** gydymas domperidonu turi trukti kuo trumpiau, paprastai **ne ilgiau nei 1 savaitę**, o dozė neturėtų viršyti **30 mg per parą**, siekiant sumažinti QT intervalo pailgėjimo ir širdies ritmo sutrikimų riziką.

Apribojimai ir saugumas

- **Šalutiniai poveikiai:** galvos skausmas, burnos džiūvimas, viduriavimas, prolaktino kiekio padidėjimas (gali pasireikšti ginekomastija, pieno tekėjimas), QT intervalo pailgėjimas, širdies ritmo sutrikimai.
- **Rizikos grupės:** vyresni nei 60 metų pacientai, kuriems didesnė poveikio širdžiai rizika; pacientai, vartojantys vaistus, kurie pailgina QT intervalą (pvz., kai kuriuos antipsichotikus, makrolidų grupės antibiotikus).
- **Stebėseną.** Rekomenduojama stebėti QT intervalą; jei jis viršija 450 ms, domperidono vartojimas turėtų būti nutrauktas. Pacientai turi būti stebimi dėl galimų širdies ritmo sutrikimų.

Gydymo trukmė:

- ▶ Trumpalaikis gydymas iki 7 dienų yra pirminis pasirinkimas daugumai indikacijų.
- ▶ Ilgiau domperidoną vartoti (iki 4 savaičių) galima tik esant aiškioms indikacijoms ir prižiūrint specialistui.
- ▶ Dar ilgesnis domperidono vartojimas (ilgiau kaip 8 savaites) aptariamas kai kuriose specializuotose gairėse, tačiau jo skyrimas griežtai ribojamas ir pateikiamas kaip išimtis tam tikromis sąlygomis. Pavyzdžiui, Amerikos gastroenterologų kolegija (*American College of Gastroenterology* (ACG)) gastroparezės gydymo gairėse (2022 m.) rekomenduoja domperidoną kaip alternatyvą pacientams, kurie netoleruoja metoklopramido arba kuriems yra didelė šalutinių poveikių CNS rizika. Ilgesnis nei 12 savaičių gydymas domperidonu yra svarstomas tik esant lėtinei gastroparazei, kai simptomai reikšmingai blogina gyvenimo kokybę, o kitos gydymo galimybės neveiksmingos. Būtina reguliariai stebėti QT intervalą elektrokardiogramoje dėl kardiovaskulinės rizikos. Europos neurogastroenterologijos ir motorikos draugijos (*European Society of Neurogastroenterology and Motility* (ESNM)) gastroparezės ir funkcinės dispepsijos sutrikimų gydymo gairėse pažymi, jog domperidonas gali būti skiriamas ilgesniam laikotarpiui, tačiau tik esant geram toleravimui ir reguliariai atliekant širdies funkcijos stebėseną. Didžiausia saugi dozė turėtų būti **30 mg per parą**. Nors oficialiai trukmė nėra griežtai apibrėžta, gairėse pabrėžiama trumpalaikio vartojimo prioritetą, ilgesnį vartojimą paliekant tik specialisto priežiūrai.

Praktinės rekomendacijos

Dėl galimo toksiškumo širdžiai rizikos domperidonas turi būti skiriamas atsargiai, ypač vyresnio amžiaus pacientams. Jo vartojimas turi būti ribojamas ir griežtai stebimas, siekiant išvengti QT intervalo pailgėjimo ir širdies ritmo sutrikimų. Nepaisant šių apribojimų, domperidonas yra veiksmingas gydant lengvesnes py-

kinimo formas ir virškinimo trakto motorikos sutrikimus, kai būtinas periferinis poveikis be CNS šalutinių reiškinių.

Itopridas

Itopridas yra unikalus dopamino D₂ receptorių antagonistas ir acetilcholinesterazės inhibitorius, dėl to jis padidina acetilcholino kiekį virškinimo trakte, skatindamas virškinimo trakto motoriką. Jis veikia periferiniu būdu, todėl nesukelia CNS šalutinių poveikių, tokių kaip mieguistumas ar judesių sutrikimai [17–18].

Veikimo mechanizmas

- **Dopamino D₂ receptorių blokavimas.** Itopridas skatina skrandžio ir žarnyno judrumą, mažina pykinimą bei vėmimą.
- **Acetilcholinesterazės slopinimas.** Itopridas padidina acetilcholino aktyvumą, stiprina apatinio stemplės sfinkterio tonusą, gerina skrandžio ir dvylikapirštės žarnos koordinaciją bei pagreitina skrandžio ištuštinimą.
- **Minimalus vaistų sąveikos pavojus.** Itopridas metabolizuojamas daugiausia kepenų ląstelėse per flavino monooksigenazę (FMO3), o ne per citochromų P450 sistemą. Tai sumažina vaistų sąveikos riziką ir šalutinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai tikimybę, todėl šis vaistas yra saugus pacientams, kuriems pailgėjęs QT intervalas, arba vartojantiems kitus vaistus, veikiančius per P450 sistemą.

Pagrindinės klinikinės indikacijos

- Funkcinės dispepsijos simptomai (pilvo pūtimas, skausmas, sunkumas).
- Gastroezofaginio reflukso liga (GERL), kai yra pykinimas ar sunkumas skrandyje.
- Lengvesnės gastroparezės formos (pykinimo, vėmimo mažinimas).

Dozavimas

- Rekomenduojama dozė suaugusiems: 50 mg tris kartus per dieną 30 minučių prieš valgį.
- Gydymo trukmė: iki 8–12 savaičių, tačiau prireikus galima vartoti ilgiau, atidžiai stebint paciento būklę.
- Dėl nuo maisto nepriklausomos absorbcijos itopridas gali būti vartojamas pagal poreikį.

Saugumas

- Itopridas neturi šalutinių poveikių širdies ir kraujagyslių sistemai, nes neprišijungia prie 5-HT₄ receptorių širdyje.
- Nebūna CNS šalutinių poveikių, tokių kaip mieguistumas ar judesių sutrikimai, nes itopridas neprasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą.
- Galimi šalutiniai poveikiai, dėl kurių vaisto nutukti dažniausiai nereikia: galvos svaigimas, viduriavimas, pilvo skausmas, galvos skausmas, retai – kepenų fermentų kiekio padidėjimas.

Privalumai

- Mažiau apribojimų nei metoklopramidui ar domperidonui.
- Saugu vartoti ilgą laiką, jei reguliariai vertinamas paciento atsakas į gydymą.

Dažniausios prokinetikų vartojimo indikacijos

Virškinimo trakto hipomotorika – tai būklė, kai sumažėjęs virškinimo trakto motoriniam aktyvumui maistas ima lėčiau judėti, todėl kyla tokie simptomai, kaip pilvo pūtimas, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas ir kiti. Ši būklė gali būti įvairių ligų ar sąlygų pasekmė, o prokinetikai dažnai skiriami simptomams palengvinti, atsižvelgiant į būklės patogenezę ir klininius požymius. Prokinetikų skyrimas priklauso nuo klinikinės situacijos ir yra pagrįstas įvairių tarptautinių gastroenterologijos draugijų, tokių kaip ESNM, ACG ir kt., gairėmis.

Funkcinės dispepsijos postprandinis distreso sindromas

Funkcinės dispepsijos postprandinis distreso sindromas yra vienas iš funkcinės dispepsijos sindromų tipų. Funkcinė dispepsija kyla dėl sudėtingų patofiziologinių mechanizmų, apimančių skrandžio motorikos sutrikimus (pvz., uždelstą skrandžio išsistūtinimą ar sumažėjusią skrandžio akomodaciją), padidėjusį visceralinį jautrumą (ypač skausmo signalų perdavimą), sutrikusią neurohumoralinę bei žarnyno ir smegenų ašies reguliaciją. Šie veiksniai veikia tiek centrinę, tiek periferinę nervų sistemą, sutrikdydami skrandžio funkcijas ir signalų perdavimą tarp žarnyno ir sme-

genų. Funkcinė dispepsija yra dažnas lėtinio viršutinio virškinimo trakto sutrikimas, kurio simptomai nėra organinės kilmės.

Pagal vyraujančius simptomus skiriami šie funkcinės dispepsijos tipai:

- **Postprandinis distreso sindromas (PDS)** dažniausiai susijęs su skrandžio motorikos sutrikimais, pavyzdžiui, uždelstu skrandžio išsistūstinimu arba skrandžio akomodacijos sutrikimais (gebėjimu prisitaikyti prie suvartojamo maisto). Vargina **ankstyvas sotumo, pilnumo jausmas po valgio, kartais pykinimas**. Prokinetikai yra pagrindinė gydymo priemonė, nes jie skatina skrandžio judesius ir padeda sumažinti su maistu susijusius simptomus.
- **Epigastrinis skausmo sindromas (EPS)** dažniau susijęs su padidėjusiu visceraliniu jautrumu: vargina **skausmas ar deginantis pojūtis epigastriume srityje**, kuris nėra tiesiogiai susijęs su valgymu. Jam esant daugiausia dėmesio skiriama rūgštį slopinantiems vaistams, tokiems kaip protonų siurblio inhibitoriai (PSI), arba nervų jautrumą mažinantiems vaistams, pvz., neuromodulatoriams.

Esant funkciniai dispepsijai prokinetikai rekomenduojami remiantis *Rome Foundation IV*, *ESNM* [19], *ACG* [20], *Japanese Society of Gastroenterology* (JSGE) [18], *British Society of Gastroenterology* (BSG) [21] gairėmis. Prokinetikai paprastai skiriami kaip pirmos ar antros eilės gydymas po gyvenimo būdo pokyčių ir pradinių medikamentinių priemonių, tokių kaip rūgštį slopinantys vaistai ar spazmus slopinantys preparatai.

Prokinetikai pirmiausia rekomenduojami pacientams, sergantiems PDS, nes jie pagreitina skrandžio išsistūstinimą, pagerina skrandžio adaptaciją (akomodaciją) prie maisto, mažina pilnumo jausmą, ankstyvą sotumą ir kitus simptomus, susijusius su motorikos sutrikimais.

Itopridas, remiantis įvairiomis funkcinės dispepsijos gydymo gairėmis ir naujausiais klinikiniais duomenimis, **yra pirmo pasirinkimo prokinetika, skirtas PDS gydyti**. Tyrimai rodo, kad itopridas efektyviai mažina ankstyvo sotumo jausmą, pilnumo jausmą, pilvo pūtimą, taip pat pagerina gyvenimo kokybę. Itopridas yra saugus ir retai sukelia reikšmingų šalutinių poveikių, todėl laikomas tinkamiausiu iš prokinetikų ilgalaikiam gydymui.

Domperidonas gali būti alternatyviu pasirinkimu pacientams, kuriems itopridas neveiksmingas arba netoleruojamas. Kadangi domperidonas gali sukelti QT intervalo pailgėjimą ir aritmijas, reikia atsargiai vaistą skirti pacientams, turintiems širdies rizikos veiksnių.

Metoklopramidas skiriamas tik trumpalaikiam simptomų valdymui, jei kiti prokinetikai neveiksmingi arba kontraindikuotini. Jo privalumas – stiprus poveikis skrandžio išsistūstinimui ir skrandžio rauko tonusui. Tačiau dėl didelės ekstrapiramidinių šalutinių poveikių rizikos metoklopramido vartojimas ribojamas daugelyje šalių.

Prokinetikų derinimas su kitais medikamentais, gydant funkcinę dispepsiją

Deriniai gali būti veiksmingi esant kombinuotiems simptomams ar nepakankamam atsakui į monoterapiją.

Prokinetikų derinimo su kitais medikamentais tikslai:

- ▶ Pagerinti skrandžio motoriką.
- ▶ Sumažinti pilnumo jausmą ir pilvo pūtimą.
- ▶ Palengvinti skausmą ir diskomfortą.
- ▶ Mažinti pykinimą ir vėmimą.
- **Prokinetikai + protonų siurblio inhibitoriai.** Šis derinys skirtas pacientams, kuriems su funkcinė dispepsija pasireiškia rūgšties refluksas ar skrandžio rūgštingumo padidėjimas. Prokinetikai gerina skrandžio motoriką, o PSI mažina rūgšties gamybą, taip mažindami simptomų intensyvumą.
- **Prokinetikai + antispazminiai vaistai (pvz., mebeverinas ir kt.).** Tinka pacientams, kuriems su dispepsija pasireiškia spazmai ar pilvo skausmas. Prokinetikai reguliuoja skrandžio išsistūstinimą, o antispazminiai vaistai mažina lygiųjų raumėnų spazmus.
- **Prokinetikai + antidepresantai (pvz., amitriptilinas).** Skiriama pacientams, kuriems būdingi su stresu ar nerimu susiję simptomai. Prokinetikai pagerina motoriką, o antidepresantai moduliuoja nervinių signalų perdavimą, mažina visceralinį jautrumą.
- **Prokinetikai + simetikonas.** Skiriama pacientams, kuriems dominuoja pilvo pūtimas. Prokinetikai skatina žarnyno motoriką, o simetikonas mažina dujų kaupimąsi.

Gydymo deriniais rekomendacijos

- Deriniai turėtų būti skiriami, kai nesulaukiama pakankamo monoterapijos atsako.
- Gydymas turi būti individualizuotas pagal simptomus ir pacientų atsaką.
- Rekomenduojama trumpalaikė prokinetikų terapija (pvz., 4–8 savaitės) ir ilgalaikis poveikio vertinimas.

Gastroezofaginio reflukso liga, kai yra sulėtėjusios skrandžio motorikos apraiškų

Gastroezofaginio reflukso liga (GERL) yra lėtinė būklė, kai skrandžio turinys patenka į stemplę, sukeldamas nemalonius simptomus ir galimus gleivinės pažeidimus. Endoskopiškai GERL gali pasireikšti erozine forma, kai nustatomi stemplės gleivinės pažeidimai, arba neerozine forma (NERL), kai simptomai pasireiškia be endoskopinių gleivinės pakitimų. GERL simptomai dažnai kyla dėl sumažėjusio apatinio stemplės sfinkterio tonuso, lėto skrandžio išsistūstinimo, sutrikusio stemplės klirenso ir padidėjusio intragastrinio spaudimo. **Su GERL sietini simptomai:**

■ Tipiniai GERL simptomai:

- ▶ rėmuo: deginantis pojūtis už krūtinkaulio;
- ▶ regurgitacija: skrandžio turinio sugrįžimas į stemplę ar burną, ypač po valgio arba gulint.

■ Simptomai, susiję su lėta skrandžio motorika:

- ▶ rijimo sutrikimai: sunkumas nuryti maistą arba jausmas, kad jis stringa stemplėje;
- ▶ pilnumo jausmas po valgio;
- ▶ pykinimas ir vėmimas;
- ▶ skausmas ar diskomfortas epigastriume;
- ▶ ankstyvas sotumo jausmas;
- ▶ meteorizmas ir pilvo pūtimas.

■ Netipiniai GERL simptomai:

- ▶ lėtinis kosulys: dažnai susijęs su rūgšties mikroaspiracija;
- ▶ laringitas: užkimimas ar dirginimas dėl reflukso turinio patekimo į gerklą;
- ▶ kiti ekstrastempliniai simptomai: pvz., dantų erozijos ar astma.

Protonų siurblio inhibitoriai (PSI) yra pirmos eilės vaistai, skirti mažinti skrandžio rūgštingumą ir apsaugoti gleivinę. Tačiau daliai pacientų PSI monoterapija yra nepakankamai veiksminga. Jei po **4–8 savačių** gydymo PSI

simptomai išlieka nevysiškai suvaldyti arba jei pacientui pasireiškia simptomai, susiję su skrandžio motorikos sutrikimais, tikslinga svarstyti gydymą PSI papildyti prokinetikais [22–24]. Prokinetikai gali pagerinti skrandžio motoriką, sumažinti reflukso dažnį ir palengvinti tiek tipinius, tiek netipinius simptomus. Lietuvoje ir daugelyje kitų šalių prokinetikų skyrimas GERL gydyti nėra griežtai reglamentuotas gairių, todėl pasirinkimas dažnai priklauso nuo individualios klinikinės situacijos ir gydytojo patirties.

Itopridas dėl savo dvigubo veikimo mechanizmo (dopamino D₂ receptorių blokavimas ir acetilcholinesterazės slopinimas) gali būti naudingas pacientams, kuriems pasireiškia skrandžio motorikos sutrikimai sergant GERL. Taip pat jis galėtų būti rekomenduojamas esant netipiniams GERL simptomams, tokiems kaip lėtinis kosulys ar užkimimas. Dėl saugumo ir galimybių vartoti ilgą laiką, itopridas yra rekomenduotinas kaip pirmo pasirinkimo prokinetika, esant GERL su skrandžio motorikos sutrikimais.

Domperidonas galėtų būti kaip alternatyva, jei itopridas netoleruojamas ar neveiksmingas. Domperidonas efektyviai didina apatinio stemplės rauko tonusą ir gerina skrandžio išsistūtinimą. Tačiau reikia nepamiršti didesnės QT intervalo pailgėjimo rizikos, ypač pacientams, kuriems yra širdies rizikos veiksnių.

Metoklopramidą rekomenduojamas trumpalaikiam vartojimui esant sunkiems motorikos sutrikimams (ACG gairės). Vartojimą riboja CNS šalutiniai poveikiai (pvz., ekstrapiramidinės reakcijos).

Metoklopramidą dėl didelės ekstrapiramidinių šalutinių poveikių rizikos ir riboto ilgalaikio vartojimo saugumo gali būti paskirtas tik trumpalaikiam gydymui pacientams, kuriems kiti prokinetikai neveiksmingi arba kontraindikuotini.

Svarbu: prokinetikai neturėtų būti skiriami kaip monoterapija, gydymo pagrindu turėtų išlikti PSI. Prokinetikų vartojimas turėtų būti individualizuotas, o pacientai – stebimi dėl galimų šalutinių poveikių.

Gastroparezė

Gastroparezė – tai lėtinis skrandžio išsistūtinimo sutrikimas, nesusijęs su mechanine obstrukcija. Dažniausiai šią būklę sukelia klajoklio nervo disfunkcija (cukrinis diabetas, pooper-

aciniai pažeidimai), sumažėjęs migruojančio motorinio komplekso (MMC) aktyvumas ar autonominės nervų sistemos sutrikimai, tokie kaip Parkinsono liga. **Pagrindiniai simptomai: pykinimas, vėmimas, pilvo pūtimas, ankstyvas sotumo jausmas, apetito praradimas ir svorio netekimas.** Prokinetikai esant gastroparezėi skiriami siekiant pagreitinti skrandžio išsistūtinimą ir sumažinti maisto sąstovį.

Metoklopramidą yra pirmo pasirinkimo vaistas gastroparezės gydymui pagal ACG gastroparezės klinikinės gairės (2022) [12], kuriose jis rekomenduojamas trumpalaikiam simptomų, tokių kaip pykinimas, vėmimas ir skrandžio išsistūtinimo sulėtėjimas, valdymui. Europos neurogastroenterologijos ir motorikos draugijos ESNMC gairės [25] taip pat patvirtina metoklopramido veiksmingumą gydant gastroparezę, tačiau pabrėžia būtinybę riboti jo vartojimo trukmę iki 5 dienų, atsižvelgiant į galimus šalutinius poveikius, tokius kaip ekstrapiramidinės reakcijos ir vėlyoji diskinezija.

Domperidonas gastroparezės gydymui nėra patvirtintas, tačiau klinikiniai duomenys rodo jo veiksmingumą mažinant pykinimą ir skatinant skrandžio judrumą, todėl jis gali būti svarstomas skirti nesilaikant jo registracijos sąlygų (angl. *off-label use*) kaip alternatyva metoklopramidui, ypač pacientams, kuriems yra didesnė CNS šalutinių poveikių rizika ar kurie netoleruoja metoklopramido. Rekomenduojama dozė yra 10 mg iki trijų kartų per dieną, o vartojimo trukmė neturėtų viršyti 7 dienų. Tačiau būtina atkreipti dėmesį, kad domperidonas gali sukelti QT intervalo pailgėjimą ir aritmijų riziką, todėl pacientų širdies funkcija turi būti atidžiai stebima. Domperidonas labiau tinka pacientams, sergantiems lengvesnės formos gastroparezė, arba tais atvejais, kai reikalingas trumpalaikis gydymas.

Itopridas taip pat nėra oficialiai įtrauktas į pagrindines gastroparezės gydymo gaires, tačiau naujausi realaus pasaulio duomenys rodo, kad jis gali būti veiksmingas ir saugus gydant šią būklę. 2023 m. atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 988 pacientai, sergantys diabetine gastroparezė, parodė, kad 4 savaites vartojant pailginto atpalaidavimo itopridą (150 mg vieną kartą per dieną), statistiškai reikšmingai palengvėjo viršutinio virškinimo

trakto simptomai, įskaitant pykinimą, pilvo diskomfortą ir ankstyvą sotumo jausmą. Be to, gydymas buvo gerai toleruojamas. Todėl itopridas irgi gali būti svarstomas kaip alternatyvi gydymo galimybė lengvesniais gastroparezės atvejais, ypač jei gydymą reikia tęsti ilgą laiką [26].

Eritromicinas, veikdamas kaip motilino receptorių agonistas, stipriai skatina skrandžio urvo dalies susitraukimus ir gerina skrandžio išsistūtinimą. Tačiau eritromicino vartojimas ribojamas dėl greitai besivystančios tachifilaksijos (tolerancijos) ir galimų šalutinių poveikių, tokių kaip QT intervalo pailgėjimas. Eritromicinas paprastai skiriamas kaip trumpalaikė gelbstinti terapija tais atvejais, kai kiti prokinetikai nėra veiksmingi.

Dirgliosios žarnos sindromas vyraujant vidurių užkietėjimui

Dirgliosios žarnos sindromas (DŽS) yra funkcinis virškinimo trakto sutrikimas, pasižymintis motorikos išsiterinimu ir padidėjusiu visceraliniu jautrumu, kurį lemia sudėtinga žarnyno ir smegenų ašies disfunkcija bei mikrobiotos sudėties pokyčiai. Gali būti keli DŽS tipai: **DŽS, kai vyrauja vidurių užkietėjimas (DŽS-VU), DŽS, kai vyrauja viduriavimas (DŽS-V), DŽS mišri forma (DŽS-M)**, kai epizodiškai pasireiškia tiek viduriavimas, tiek vidurių užkietėjimas, ir **nespecifinė DŽS forma (DŽS-N)**, kai simptomai neatitinka konkretaus tipo kriterijų. DŽS-VU dažniausiai susijęs su žarnyno hipomotorika, pasireiškiančia **sulėtėjusiu maisto judėjimu, vidurių užkietėjimu, pilvo pūtimu ir diskomfortu**. Esant šiai formai, gydymo schemose naudojami ir prokinetikai. Jie skatina žarnyno judrumą per įvairius mechanizmus – nuo serotonino 5-HT₄ receptorių aktyvacijos (prukalopridas, tegaserodas) iki dopamino receptorių blokavimo ir acetilcholinesterazės slopinimo (itopridas) [27–29]. Pagerinus maisto judėjimą, mažėja žarnyno slėgio sukeltas visceralinis jautrumas, sumažėja pilvo diskomfortas ir pūtimas. Pagal Rome IV [27], BSG [28], ACG [29], JSGE [30], prokinetikai rekomenduojami esant DŽS-VU, kai pirminiai metodai, tokie kaip dieta, skaidulos ar osmosiniai laisvinamieji, yra nepakankamai veiksmingi.

Prukalopridas yra pirmo pasirinkimo prokinetika esant DŽS-VU. Jis selektyviai aktyvuoja 5-HT₄ receptorių, skatindamas storo-

sios žarnos judrumą ir pagerindamas maisto judėjimą žarnynu. Jis skiriamas, kai neveiksmingi pirmosios eilės gydymo (dietos keitimas, skaidulų ar skysčių kiekio didinimas, osmosiniai vidurių laisvinamieji, pvz., makrogolis ar laktuliozė) ir antros eilės gydymo (stimuliuojantys vidurių laisvinamieji, pvz., bisakodilis ar sena) metodai. Prukalopridas itin veiksmingas moterims, sergančioms lėtiniu vidurių užkietėjimu, dėl stipraus poveikio storosios žarnos judrumui ir gero saugumo profilio. Prukalopridas dažniausiai skiriamas specialistų, kai simptomai sunkiai kontroliuojami ir smarkiai blogina gyvenimo kokybę.

Itopridas yra efektyvus ir saugus pasirinkimas gydant DŽS-VU, ypač pacientams, kuriuos vargina pilvo pūtimas ir diskomfortas, kai pirmo pasirinkimo priemonės (pvz., dieta, skaidulos, probiotikai, spazmus slopinantys vaistai) nebuvo pakankamai veiksmingos. Gydymo trukmė dažniausiai priklauso nuo simptomų sunkumo ir paciento atsako, tačiau paprastai vaistas skiriamas kelias savaites ar mėnesius.

Tegaserodas yra 5-HT₄ receptorių agonistas, skiriamas pacientams, sergantiems DŽS-VU, tačiau ribojamas dėl galimos šalutinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai rizikos. Jis rekomenduojamas tik nesant reikšmingų kardiovaskulinių rizikos veiksnių [30]. Lietuvoje šis vaistas neregistruotas ir nėra prieinamas pacientams.

Vartojimo nesilaikant registracijos sąlygų (angl. off-label use) galimybės. Kai kuriais atvejais prokinetikai, tokie kaip itopridas ar prukalopridas, nors ir neturi registruotų indikacijų, gali būti skiriami esant sudėtingesnėms DŽS formoms ar netradiciniams simptomams (pvz., pilvo pūtimas be ryškaus vidurių užkietėjimo). Tokia praktika reikalauja individualios naudos ir rizikos analizės bei atitinkamos paciento stebėsenos [30–32].

Prokinetikų derinimas su kitais medikamentais gydant DŽS

- **Prokinetikai + neuromodulatoriai** gali būti rekomenduojami, kai vyrauja pilvo skausmas arba padidėjęs visceralinis jautrumas. Mažos triciklių antidepresantų (pvz., amitriptilino) dozės gali sustiprinti prokinetikų poveikį [30].
- **Prokinetikai + osmosiniai vidurių laisvinantys vaistai** skiriami siekiant sinerginio poveikio, kai simptomai susiję su

sulėtėjusiu maisto judėjimu [32].

- **Prokinetikai + skaidulos** sinergiškai gerina žarnyno motoriką, reguliuoja tuštinimąsi, optimizuoja išmatų konsistenciją bei stiprina žarnyno mikrobiotą, kartu mažindami vidurių užkietėjimo ir diskomforto simptomus [29].

Lėtinis vidurių užkietėjimas

Lėtinis vidurių užkietėjimas – tai ilgalaikė būklė, kuri pasižymi sunkumu, nepakankamu ar retumu tuštinantis. Šiai būklei nustatyti dažniausiai naudojami Romos IV kriterijai, pagal kuriuos vidurių užkietėjimu laikomas tuštinimasis rečiau nei tris kartus per savaitę kartu su bent vienu iš šių simptomų, truncančių bent 3 mėnesius per pastaruosius 6 mėnesius: per didelės pastangos tuštinantis, kietos arba gabaliukais suskaidytos išmatos (pagal Bristolio išmatų skalę – 1 ar 2 tipas), neviseiško išsituštinimo jausmas, anorektinio užsikimšimo pojūtis, rankinis pagalbinis išsituštinimas (pvz., pirštų pagalba ar spaudimas dubeniui), retas poreikis spontaniškai tuštintis.

Yra keli lėtinio vidurių užkietėjimo tipai (idiopatinis, funkcinis, lėtas žarnyno judrumas (tranzitas), išsituštinimo disfunkcija). Prokinetikai užima svarbią vietą gydant vidurių užkietėjimą esant lėtam judrumui (tranzitui) ar kai pagrindinė problema yra žarnyno motorika.

Vidurių užkietėjimo gydymas prasideda nuo gyvenimo būdo ir mitybos pokyčių, pacientai skatinami vartoti daugiau skaidulų ir skysčių, būti fiziškai aktyvesni. Jei šios priemonės neveiksmingos, pereinama prie osmosinių ir stimuliuojančių vidurių laisvinamųjų, tokių kaip makrogolis, laktuliozė ar bisakodilis, kurie pagerina žarnyno judrumą ir minkština išmatas. Prokinetikai pridedami tada, kai pacientui nustatomas lėtas žarnyno judrumas arba kai laisvinamieji nevisiškai suvaldo simptomus. **Prokinetikai dažnai derinami su osmosiniais laisvinamaisiais**, siekiant sinerginio poveikio: prokinetikai skatina žarnyno motoriką, o osmosiniai preparatai gerina išmatų konsistenciją.

Prukalopridas – efektyviausias variantas, kai sulėtėjęs žarnyno judrumas. Jo veiksmingumas įrodytas gydant lėtinį vidurių užkietėjimą. Prukalopridas veikia 5-HT₄ receptorių ir gali paskatinti žarnyno motoriką, mažinti vidurių užkietėjimo simptomus, gerinti išmatų formavimąsi [31].

Kiti prokinetikai (itopridas, domperidonas, metoklopramidas, eritromicinas) daugiausia vartojami skrandžio ir plonosios žarnos motorikai pagerinti, tačiau jų poveikis storajai žarnai yra ribotas. Jei storosios žarnos hipomotorika yra antrinė dėl lėto skrandžio išsituštinimo ar plonosios žarnos judrumo sutrikimų, tuomet ir jie gali netiesiogiai padėti, pagerindami viršutinių segmentų motoriką ir sumažindami sąstovį.

Skrandžio ir žarnyno infekcijų sukeltos motorikos sutrikimų pasekmės

Skrandžio ir žarnyno infekcijos gali sukelti enterinį uždegimą, kuris laikinai arba lėtiškai sutrikdo raumenų ir nervų funkcijas. Šios būklės metu dažniausiai pasireiškia pilvo pūtimas, sumažėjęs žarnyno judrumas ir diskomfortas. **Prokinetikai nėra pirmos eilės vaistai skrandžio ir žarnyno infekcijų atvejais**, tačiau, pagal ESNM [32] ir ACG [33] gaires, jie gali būti svarstomi kaip pagalbinė priemonė tam tikrose situacijose, kai motorikos sutrikimai išlieka po infekcijos. Prokinetikai, tokie kaip **itopridas** ar **metoklopramidas**, yra naudingi valdant simptomus, tokius kaip pykinimas, vėmimas ar diskomfortas, ypač jei yra infekcijos sukeltas mechaninis sutrikimas, pvz., skrandžio išsituštinimo sulėtėjimas, išlieka po ūminės infekcijos fazės. Šie vaistai skiriami tik esant aiškiai indikacijai ir kruopščiai įvertinus paciento būklę.

Sklerodermijos sutrikdytas virškinimo trakto motorikos aktyvumas

Sklerodermija – tai autoimuninė liga, kuriai būdingas jungiamojo audinio perteklius ir sukietyjimas (fibrozė). Ji gali sukelti fibrozinę virškinimo trakto sienelių transformaciją, dėl kurios mažėja raumenų elastingumas ir sutrinka jų susitraukimai. Pagrindiniai simptomai yra **disfagija, pilvo pūtimas ir maisto sąstovis plonojoje žarnoje**. Prokinetikai gali būti skiriami gydant sklerodermiją, kai liga pažeidžia virškinimo traktą sukel-dama motorikos sutrikimus, tačiau šie vaistai nepatenka į griežtai apibrėžtas kliniškes gaires. Tai rodo, kad prokinetikų vartojimas nėra pagrįstas stipriais klinikiniais įrodymais, o jų veiksmingumas šioje srityje lieka simptominio gydymo lygmenyje. Prokinetikai gali

sumažinti simptomus, susijusius su sumažėjusiu virškinimo trakto motorikos aktyvumu, tačiau jų poveikis sunkiems stemplės pažeidimams yra ribotas. Prokinetikai dažniausiai skiriami trumpalaikiam simptomų valdymui dėl galimo šalutinio poveikio, tokio kaip CNS poveikis (metoklopramidą), hormoniniai pokyčiai (domperidonas). Itopridas, kurio saugumo profilis geresnis, galėtų būti tinkamesnis ilgalaikiam gydymui, tačiau jo veiksmingumas sklerodermijos sukeltoms būklėms nėra patvirtintas didelio masto tyrimais. Itopridas gali būti naudinga simptominių gydymo dalis, tačiau turi būti skiriamas individualizuotai, atsižvelgiant į simptomų sunkumą ir paciento reakciją į gydymą. Dėl riboto įrodymų kiekio šie vaistai turėtų būti skiriami atsargiai, kaip dalis kompleksinės gydymo strategijos.

Parkinsono ligos sutrikdytas virškinimo trakto motorikos aktyvumas

Parkinsono liga – tai lėtinė ir progresuojanti neurodegeneracinė liga, kuri atsiranda dėl dopaminą gaminančių nervinių ląstelių (neuronų) nykimo smegenų juodojoje medžiagoje (lot. *substantia nigra*). Dopaminas yra pagrindinis neuromediatorius, reguliuojantis judesius, pusiausvyrą ir koordinaciją tiek CNS, tiek enterinėje nervų sistemoje (ENS). Parkinsono liga sukelia dopamino trūkumą, kuris lemia ne tik motorinius, bet ir virškinimo trakto funkcinius sutrikimus. Dopamino trūkumas CNS sutrikdo motorinių signalų perdavimą į ENS, sumažindamas „iš viršaus į apačią“ veikiančią koordinaciją. Tuo pačiu metu ENS dopamino trūkumas sumažina acetilcholino aktyvumą – pagrindinį mediatorinį mechanizmą, atsakingą už virškinimo trakto motoriką. Šis neurocheminis disbalansas sutrikdo motoriką, todėl dažnai pasireiškia **gastroparezė, vidurių užkietėjimas** ar kiti virškinimo trakto simptomai.

Domperidonas yra pagrindinis prokinetikas Parkinsono liga sergantiems pacientams, nes veiksmingai blokuoja dopamino D₂ receptorių periferinėje nervų sistemoje, nesukeldamas šalutinių poveikių CNS [34]. Jis mažina dopaminerginių vaistų sukeltą pykinimą ir vėmimą, taip pat gerina skrandžio išsistūtinimą. Tačiau vartojant domperidoną būtina stebėti širdies funkciją, nes šis vaistas gali sukelti QT intervalo pailgėjimą ar aritmijas, ypač vyresnio amžiaus pacientams ar tiems, kurie vartoja kelis vaistus.

Itopridas slopina acetilcholinesterazę ir veikia platesniame virškinimo trakto diapazone, todėl gali būti skiriamas kombinuotiems simptomams mažinti. Jis gali būti alternatyva esant kompleksiniams virškinimo trakto sutrikimams, tačiau jo veiksmingumas Parkinsono liga sergantiems pacientams nėra gerai ištirtas.

Eritromicinas gali mažinti gastroparezės simptomus Parkinsono liga sergantiems pacientams, tačiau dėl šalutinių poveikių netinka ilgalaikiam vartojimui.

Prukaloipridas yra naudingas esant vidurių užkietėjimui Parkinsono liga sergantiems pacientams, tačiau jo poveikis apsiriboja plonosios ir storosios žarnos motorika, todėl nėra idealus sprendimas esant gastroparezėi.

Metoklopramidą nerekomenduojamas Parkinsono liga sergantiems pacientams, nes pereina hematoencefalinį barjerą, gali pabloginti motorinius simptomus ir sukelti ekstrapiramidinius šalutinius poveikius.

Virškinimo trakto motorikos sutrikimai po operacijų

Pilvo ir dubens operacijos (pvz., gastrektomija, bariatrinė chirurgija, ginekologinės procedūros) gali pažeisti nervus ir raumenis, lemti randų susidarymą bei anatominis pokyčius. Dėl to atsiranda lėtinis motorikos aktyvumo sumažėjimas, kyla sunkumų reguliuoti žarnyno judrumą. Prokinetikai yra svarbi gydymo priemonė siekiant valdyti šiuos pooperacinius virškinimo trakto motorikos sutrikimus, kai žarnyno judrumas yra sumažėjęs dėl chirurginės intervencijos. Pooperacinis virškinimo trakto motorikos sulėtėjimas yra dažna chirurginių intervencijų komplikacija, pasireiškianti sulėtėjusia žarnyno peristaltika ir vėluojančiu virškinimo trakto funkcijų atsigavimu. Prokinetikai gali būti svarstomi šios būklės valdymui [35].

Metoklopramidą yra pirmo pasirinkimo vaistas esant sunkiems skrandžio motorikos sutrikimams. Jis skatina skrandžio ir plonosios žarnos judrumą bei padidina apatinio stemplės sfinkterio tonusą. Tačiau ilgalaikis vartojimas siejamas su CNS šalutiniais poveikiais, tokiais kaip ekstrapiramidiniai simptomai, todėl rekomenduojama metoklopramidą vartoti trumpą laiką ir atidžiai stebėti pacientą.

Domperidonas galėtų būti kaip alternatyva, jei metoklopramidą netoleruojamas arba kontraindikuotinas. Jis skatina skrandžio ir plonosios žarnos judrumą, tačiau pailgina QT in-

tervalą, todėl būtina stebėti širdies veiklą, ypač pacientams, kuriems yra širdies ligų rizika.

Itopridas yra efektyvus ir saugus pasirinkimas esant lengvesniam pooperaciniam motorikos sumažėjimui. Tačiau duomenų apie jo veiksmingumą gydant šią būklę yra mažai.

Svarbu: prokinetikų vartojimas valdant pooperacinę virškinimo trakto hipomotoriką turi būti individualizuotas, atsižvelgiant į galimą naudą ir riziką, reikia stebėti pacientą dėl galimų šalutinių poveikių ir, jei įmanoma, taikyti nemedikamentines priemones, tokias kaip ankstyva paciento mobilizacija ir tinkamas skysčių balansas, siekiant skatinti virškinimo trakto funkcijų atsigavimą.

Dažniausi prokinetikų ir kitų vaistų deriniai

Pagal medicinos draugijų, tokių kaip *American College of Gastroenterology (ACG)*, *European Society of Neurogastroenterology and Motility (ESNM)* ir *Rome Foundation*, gaires, yra dažniausiai rekomenduojami keturi deriniai su prokinetikais.

- **Prokinetikai ir PSI.** Skirti prokinetikus kartu su PSI gali būti naudinga GERL pacientams, kuriems simptomai nepraeina po 8 savaitių PSI terapijos. PSI mažina skrandžio rūgšties sekreciją, o prokinetikai, pavyzdžiui, itopridas ar domperidonas, skatina skrandžio išsistūtinimą ir sumažina reflüksą.
- **Prokinetikai ir antispazminiai vaistai.** Šis derinys gali būti veiksmingas pacientams, kuriems būdingas mišrus dispepsijos ar DŽS fenotipas. Antispazminiai vaistai mažina raumenų spazmus, o prokinetikai pagerina virškinimo trakto motoriką.
- **Prokinetikai ir antidepresantai (neuromodulatoriai).** Šis derinys rekomenduojamas pacientams, kurių simptomai yra susiję su padidėjusiu visceraliniu jautrumu. Mažos dozės tricikliai antidepresantai (pvz., amitriptilinas) ar SSRI/NSRI moduliuoja visceralinius pojūčius, o prokinetikai mažina mechaninius virškinimo sutrikimus.
- **Prokinetikai ir antibiotikai (rifaksiminas).** Tyrimai rodo, kad šis derinys veiksmingai mažina pilvo pūtimą ir diskomfortą esant bakterijų pertekliaus sindromui arba DŽS atvejais, kai vyrauja pilvo pūtimas. Rifaksiminas mažina bakterijų perteklių, o prokinetikai skatina virškinimo trakto motoriką.

Prokinetikų nauda esant įvairioms hipomotorinėms būklėms

- **Funkcinė dispepsija.** Prokinetikai, ypač itopridas, rekomenduojami pacientams, kuriems pasireiškia dismotiliškumo simptomai, tokie kaip ankstyvas sotumo jausmas ir pilnumas po valgio.
- **Gastroezofaginio reflukso liga.** Prokinetikai, tokie kaip itopridas, metoklopramidas, domperidonas, gali būti skiriami kaip papildomi vaistai, kai PSI nepakankamai veiksmingi. Prokinetikai padeda pagerinti stemplės motoriką ir sumažinti refluksą, ypač kai sumažėjęs apatinio stemplės sfinkterio tonusas ar sutrikusi skrandžio motorika.
- **Gastroparezė.** Metoklopramidas efektyvus, bet rekomenduojamas tik trumpalaikiam vartojimui dėl šalutinių reiškinių. Itopridas, domperidonas ir eritromicinas yra alternatyva lengvesniais gastroparezės atvejais.
- **Dirgliosios žarnos sindromas.** Prokinetikai, tokie kaip prukalopridas ir itopridas, skiriami DŽS su vidurių užkietėjimu atvejais, kai nepadeda skaidulos ar osmosiniai laisvinamieji. Prokinetikai padeda reguliuoti žarnyno turinio judėjimą ir sumažinti su hipomotorika susijusius simptomus.
- **Lėtinis vidurių užkietėjimas.** Prukalopridas, veikdamas per 5-HT₄ receptorių, yra pagrindinis pasirinkimas, siekiant pagerinti žarnyno turinio judėjimą. Kiti prokinetikai, tokie kaip itopridas ir domperidonas, gali padėti sudėtingesniais atvejais, kai užkietėjimas susijęs su skrandžio ar plonosios žarnos hipomotorika.
- **Virškinimo trakto judrumo sutrikimai po skrandžio ir žarnyno infekcijų.** Prokinetikai nėra pirmos eilės gydymo būdas, bet gali būti pagalbinė priemonė.
- **Sklerodermija.** Prokinetikų nauda ribota.
- **Parkinsono liga.** Pirmo pasirinkimo prokinetikas – domperidonas.
- **Virškinimo trakto motorikos sutrikimai po operacijų.** Prokinetikų turi būti skiriami individualizuotai, atsižvelgiant į galimą naudą ir riziką, reikia stebėti pacientą dėl galimų šalutinių poveikių ir, jei įmanoma, taikyti nemedikamentines priemones, tokias kaip ankstyva paciento mobilizacija ir tinkama skysčių pusiausvyra, siekiant skatinti virškinimo trakto funkcijų atsigravimą.

Išvados

Prokinetikai yra svarbi vaistų grupė, padedanti valdyti virškinimo trakto hipomotorikos sukeltas būkles, tokias kaip gastroparezė, funkcinė dispepsija, GERL, lėtinis vidurių užkietėjimas ir kitos. Šeimos gydytojai, gydydami virškinimo motorikos sutrikimus, turėtų įvertinti paciento būklę ir nustatyti pagrindinę patologijos priežastį. Taip pat skiriant gydymą prokinetikais būtina atsižvelgti į galimus šalutinius poveikius, pvz., metoklopramido sukeliamus ekstrapiramidinius simptomus ar domperidono poveikį širdies ritmui.

Prokinetikai gali būti derinami su kitais vaistais, pvz., PSI, o gydymas deriniais pritaikytas pagal kiekvieno paciento poreikius.

Apibendrinant, gydytojai, išmanydami prokinetikų indikacijas, veikimo mechanizmus ir galimus šalutinius poveikius, gali efektyviai gerinti pacientų gyvenimo kokybę ir mažinti virškinimo trakto disfunkcijos sukeltus simptomus.



LITERATŪRA

1. Henry I. Jacoby. Gastric Emptying. Reference Module in Biomedical Sciences, Elsevier, 2017. ISBN 9780128012383. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.64921-8>.
2. Mia L. Manabat. Intestinal Motility Disorders. Updated 2020. Medscape. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/179937-overview>.
3. Camilleri M. Gastrointestinal hormones and regulation of gastric emptying. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity, 2019 Feb;26(1):3–10. doi: 10.1097/MED.0000000000000448. PMID: 30418188; PMCID: PMC6615897.
4. Bielefeldt K, Tuteja A, Nusrat S. Disorders of gastrointestinal hypomotility. F1000Res. 2016 Aug 1;5:F1000 Faculty Rev-1897. doi: 10.12688/f1000research.8658.1. PMID: 27583135; PMCID: PMC4972088.
5. Radev, V.L., Radev, R.N., Bogdanov, S.L., Todosieva, S.M., Arabadjieva, D.A., Tsankova, G.S., Yordanova, D.M. Prokinetics-definition, mechanism of action, application and recommended dosage (literature review). Anaesthesiology and Intensive Care, 2014;43:23–27.
6. Quigley EM. Prokinetics in the Management of Functional Gastrointestinal Disorders. J Neurogastroenterol Motil. 2015 Jul 30;21(3):330–6. doi: 10.5056/jnm15094. PMID: 26130629; PMCID: PMC4496896.
7. Camilleri M., Jessica A. New Developments in Prokinetic Therapy for Gastric Motility Disorders. Front. Pharmacol., 2021 Aug 24;12:711500. doi: 10.3389/fphar.2021.711500.
8. Smith, A.J., et al. Dopamine antagonists in gastrointestinal motility disorders. Journal of Clinical Gastroenterology, 2022;56(5):405–12.
9. Isola S, Hussain A, Dua A, Singh K, Adams N. Metoclopramide. StatPearls. Last updated: 2023 Sep 4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519517/>.
10. Shakhathreh M, Jehangir A, Malik Z, Parkman HP. Metoclopramide for the treatment of diabetic gastroparesis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2019 Aug;13(8):711–721. PMID: 31284349.
11. Adel N. Overview of chemotherapy-induced nausea and vomiting and evidence-based therapies. Am J Manag Care. 2017 Sep;23(14 Suppl):S259–S265. PMID: 28978253.
12. Camilleri M, Braden K, Linda N, et al. ACG Clinical Guideline: Gastroparesis. The American Journal of Gastroenterology, 2022 Aug;117(8):1197–1220. doi: 10.14309/ajg.0000000000001874.
13. Grigg, J.H., et al. Safety profile of metoclopramide and domperidone in gastrointestinal

- disorders. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2020;85(3):598–607.
14. Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 2007 Sep;102(9):2036–45. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01255.x.
 15. Usai-Satta P, Lai M, Oppia F, Cabras F. Effects of Prokinetics on the Digestive Tract. *Current Reviews in Clinical and Experimental Pharmacology*, 2022;17:161–165.
 16. Puoti MG, Assa A, Benninga M, Broekaert IJ, Carpi FJM, Deganello Saccomani M, Dolinsek J, Homan M, Mas E, Miele E, Tzivinikos C, Thomson M, Borrelli O. Drugs in Focus: Domperidone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Aug 1;77(2):e13–e22. doi: 10.1097/MPG.0000000000003822. Epub 2023 May 9. PMID: 37159421.
 17. Abid S, Jafri W, Zaman MU, Bilal R, Awan S, Abbas A. Itopride for gastric volume, gastric emptying and drinking capacity in functional dyspepsia. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017 Feb 6;8(1):74–80. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.74. PMID: 28217377; PMCID: PMC5292610.
 18. Miwa H, Nagahara A, Asakawa A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia 2021. *J Gastroenterol*. 2022 Feb;57(2):47–61. doi: 10.1007/s00535-021-01843-7. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35061057; PMCID: PMC8831363.
 19. Wauters L, Dickman R, Drug V, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2021 Apr;9(3):307–331. doi: 10.1002/ueg2.12061. PMID: 33939891; PMCID: PMC8259261.
 20. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jul;112(7):988–1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154. Epub 2017 Jun 20. Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2017 Sep;112(9):1484. doi: 10.1038/ajg.2017.238. PMID: 28631728.
 21. Black CJ, Paine PA, Agrawal A, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut* 2022;71:1697–1723.
 22. Katz P, Dunbar K B; Schnoll-Sussman, F H. et al. Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *The American Journal of Gastroenterology* 117(1):p 27–56, January 2022. | DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538.
 23. Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021 Apr;33(4):e14075. doi: 10.1111/nmo.14075. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33368919.
 24. Iwakiri K, Fujiwara Y, Manabe N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol*. 2022 Apr;57(4):267–285. doi: 10.1007/s00535-022-01861-z. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35226174; PMCID: PMC8938399.
 25. Schol J, Wauters L, Dickman R, et al. ESNM Gastroparesis Consensus Group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol J*. 2021 Apr;9(3):287–306. doi: 10.1002/ueg2.12060. Erratum in: *United European Gastroenterol J*. 2021 Sep;9(7):883–884. doi: 10.1002/ueg2.12090. PMID: 33939892; PMCID: PMC8259275.
 26. Ramzan A, Memon GF, Shaikh AA, et al. Efficacy and safety of itopride SR for upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: real-world evidence from Pakistan. *Drugs Context*. 2023 Dec 19;12:2023-6-4. doi: 10.7573/dic.2023-6-4. PMID: 38148829; PMCID: PMC10751102.
 27. Lacy BE, Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*. 2017 Oct 26;6(11):99. doi: 10.3390/jcm6110099. PMID: 29072609; PMCID: PMC5704116.
 28. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut* 2021;70:1214–1240.
 29. Lacy B E, Pimentel M, Brenner DM, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *The American Journal of Gastroenterology* 116(1):p 17–44, January 2021. | DOI: 10.14309/ajg.0000000000001036.
 30. Fukudo S, Okumura T, Inamori M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020. *Journal of Gastroenterology*. 2020;56:193–217. doi:10.1007/s00535-020-01746-z.
 31. Kumar, P, et al. Prucaloprid for chronic constipation: A systematic review and meta analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2023;21(3):567–574.
 32. Tornkvist NT, Törnblom H. European guidelines on functional bowel disorders with diarrhoea: United European Gastroenterology (UEG) and European Society for neurogastroenterology and motility (ESNM) statements and recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2022 Sep;10(7):615–616. doi: 10.1002/ueg2.12270. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35765230; PMCID: PMC9486482.
 33. Riddle MS, DuPont HL, Connor B A, et al. ACG clinical guideline: Diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *The American Journal of Gastroenterology*, 111(5), 602–622. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.126>
 34. Yan AI, Chuah KH, Beh YY, Schee JP, Mahadeva S, Lim SY. Gastrointestinal Dysfunction in Parkinson's Disease: Neuro-Gastroenterology Perspectives on a Multifaceted Problem. *Journal of Movement Disorders*, 2023;16(2):138–151. doi: 10.14802/jmd.22220.
 35. Traut U, Brügger L, Kunz R, et al. Systemic prokinetic pharmacologic treatment for postoperative adynamic ileus following abdominal surgery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD004930. DOI: 10.1002/14651858.CD004930.pub3.

