

Наукова стаття:

## ***Ефективність та безпека натурального засобу при лікуванні гастроєзофагеального рефлюксу: подвійне сліпе дослідження, рандомізовано-контрольоване дослідження***

1 Італійський коледж лікарів загальної практики та первинної медико-санітарної допомоги, Флоренція, Італія.

2 Кафедра ліків, Університет Катанії, Катанія, Італія.

3 Bionap srl, R&D Contrada Fureria, Piano Tavola, 95032 Бельнасцо, Італія.

4 Кафедра біомедицини, стоматології та морфофункціональної візуалізації, Мессінський університет, Мессіна, Італія.

Для кореспонденції слід звертатися до Джоаккіно Калані; (hidden)

Надійшло 5 серпня 2016 р.; Прийнято до друку 22 вересня 2016 р.

Академічний редактор: Раффаеле Капассо.

Авторські права © 2016 Umberto Alecci et al.

*Ця стаття у відкритому доступі, що розповсюджується за ліцензією Creative Commons Attribution, яка дозволяє необмежене використання, розповсюдження та відтворення на будь-якому носії за умови правильного цитування оригінальної роботи.*

Гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕРХ) – поширене хронічний рецидивуючий захворювання. Часто люди ставлять собі діагноз і займаються самолікуванням, навіть якщо якість життя, пов'язана зі здоров'ям, значно погіршується. Через відсутність дієвого альтернативного підходу, сучасні методи лікування зосереджені на пригнічення секреції кислоти шлункового соку за допомогою інгібіторів протонної помпи (ІПП), але у людей з ГЕРХ значно нижча швидкість відповіді на терапію. Ми розробили рандомізоване подвійне сліпе контрольоване клінічне дослідження для оцінки ефективності та безпеки препарату на основі альгінату/бікарбонату натрію у поєднанні з екстрактами, отриманими з *Opuntia ficus-indica* та *Olea europaea*, пов'язана з поліфенолами (Mucosave; verum), на симптоми, пов'язані з ГЕ. Чоловік/жінка 118 (намір лікування) суб'єкти з помірним ГЕРХ та мають епізоди ГЕРХ від 2 до 6 днів на тиждень отримували препарат Verum (6 г/день) або плацебо протягом двох місяців. Опитувальники Якість життя, пов'язана зі здоров'ям, гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (GERD-HRQoL) та шкала оцінки симптомів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (GSAS) була введена учасниками самостійно до лікування та наприкінці лікування. Verum зробив статистично значуще зниження показників GERD-HRQoL і GSAS на -56,5% і -59,1% відповідно порівняно з плацебо. Кількість епізодів печії та кислотної регургітації протягом тижня значно скоротилася на verum (<0,01). Результати показують, що склад Mucosave забезпечує ефективне і добре переносиме лікування для зменшення частоти та інтенсивності симптомів, пов'язаних з гастроєзофагеальним рефлюксом.

### **1. ВСТУП:**

Гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕРХ) - хронічне рецидивне захворювання, яке несе в собі ризик серйозних ускладнень внаслідок тривалого перебігу захворювання. Однак багато людей ставлять діагноз самостійно і лікувати його самостійно, не звертаючись за медичною допомогою та пов'язані з ним симптоми. ГЕРХ виникає через перехід вмісту шлунка в стравохід

[1]. Це нормальне захворювання та його поширеність у загальній популяції становить близько 5% у країнах Азії та від 10 до 20% у країнах Заходу [2]. Більшість людей з ГЕРХ потрапляють до 1 з 2 категорій: пацієнти з неерозивним рефлюксом та пацієнти з ерозивним езофагітом [3]. Неерозивний рефлюкс зазвичай визначають як наявність класичного

гастрозофагеального рефлюксу за відсутності пошкодження слизової оболонки стравоходу [4]. Великий обсяг доказів показав, що пов'язані зі здоров'ям якість життя людей із ГЕРХ значно погіршується. Ускладнення, спричинене ГЕРХ, можна порівняти іноді більше, ніж при інших хронічних захворюваннях, таких як діабет, артрит або серцева недостатність [5]. Порушуються такі аспекти життя як нормальний сон, зниження життєвого тону, загальний біль у тілі, незадоволеність статевим життям та постійне занепокоєння. Нічні симптоми, викликані рефлюксом особливо помітно впливають на якість життя і прогресування ускладнень, викликаних ГЕРХ, також погіршується продуктивність трудової діяльності людини [6]. ГЕРХ не тільки характеризується шлунково-кишковими симптомами, він може відповідати за респіраторні симптоми, потенціювати респіраторні проблеми, такі як рецидивні респіраторні інфекції, стійкий кашель, небезпечний для життя епізоди апное та дихальна недостатність під час перебігу незначних респіраторних інфекцій. Шлунково-кишкові симптоми, включають печію та відрижку як вдень після їжі, так і вночі. Нічна регургітація та печія часто не дають людині заснути. У деяких випадках через прогресування захворювання можуть утворюватися стриктури на стінках стравоходу, що призводять до дисфагії [8, 9]. Сучасні фармакологічні методи лікування ГЕРХ зосереджені придушення секреції шлункового соку з допомогою використання інгібіторів протонної помпи (ІПП) [10]. Хоча ефективність ІПП для багатьох пацієнтів досягає 30-40%. Пацієнти, що одержують медика-ментозну терапію ІПП, відчувають неприємні симптоми прориву, і останні дані свідчать про те, що ця терапія пов'язана з підвищеним ризиком ускладнень [11]. Люди з ГЕРХ мають значно нижчу швидкість реакції на інгібітор протонної помпи (ІПП) терапії, і, отже, вони становлять більшість групи рефрактерної печії [3]. Однак більшість людей з симптоматичним рефлюксом, які потребують медичного втручання, перебувають під наглядом сімейних лікарів з ІПП у відсутності діючого альтернативного підходу [6]. У світлі наведеного вище опису сучасного стану управління ГЕРХ, ми розробили рандомізовані подвійні сліпі контрольоване клінічне дослідження для оцінки ефективності та безпеки складу на основі натрію альгінату/бікарбонату в поєднанні з отриманими екстрактами з *Opuntia ficus-indica* та *Olea europaea*, асоційованих з поліфенолами у лікуванні пацієнтів із ГЕРХ. Це формулювання засноване на інформації, отриманій з наукової літератури, описуючи, що види *Opuntia* мають гастропротекторні властивості, які продемонстровані на різних

експериментальних моделях [12] і що введення екстракту листя *Olea europaea* здатне запобігти постійному утворенню уражень шлунка викликані стресом [13]. Інші дослідження показали, що альгінат натрію [14] був ефективний при лікуванні ГЕРХ і що альгінатно-антацидний склад, що містить натрій альгінат і бікарбонат натрію були безпечні і не поступалися омепразолу для досягнення 24-годинного періоду без печії у пацієнтів з помірною ГЕРХ [15]. Оскільки склад комплексу містить альгінат/бікарбонат натрію та натуральні сполуки, що містяться в харчових продуктах, ця формула не викликає побічних ефектів або має менший побічний ефект, ніж препарати, що використовуються у клінічній медицині. Так чи інакше, під час дослідження ми не виявили жодних потенційних побічних ефектів.

## 2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ:

Досліджувана група включала чоловіків та жінок, у яких не менше 2-6 днів часті епізоди печії, з або без регургітації; які відмовилися від прийому альгінату/антациду або ІПП як мінімум за 2 тижні до початку дослідження; пацієнти, які здатні зрозуміти дослідження та виконати анкетування. Оцінки поширеності демонструють значні географічні відмінності. Поширеність людей, які страждають на помірний гастрозофагеальний рефлюкс у загальній чисельності населення становить близько 20% [5]. Розмір вибірки був розрахований для того, щоб побачити різницю в 30% у частці пацієнтів з діагнозом ГЕРХ, яким будуть давати лікування, та група без лікування (плацебо), враховуючи  $\alpha = 0,05$  та  $\beta = 0,80$  (мінімальна необхідна кількість пацієнтів  $N = 50$  для кожної групи).

Група: зовні здорові чоловіки та жінки 118 осіб у віці від 36 до 64 (середній вік = 50) років за симптомами ГЕРХ, але не більше 3 балів після введення GERD-HRQoL (Health-Related Якість життя) було набрано 10 лікарями загальної практики під керівництвом головного дослідника згідно з критеріями включення та виключення. Пацієнти виключалися з дослідження при діагностуванні у них ерозивного езофагіту, Травника Барретта та тяжких захворювань, таких як астма, серцеві, ниркові, метаболічні та пухлинні патології. Критеріями виключення також були атипові травні або позахарчові симптоми без печії; виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки; та історія хірургії верхніх відділів травного тракту Люди, відібрані за критеріями включення та виключення, були захищені після прочитання Гельсінської декларації. Усі пацієнти отримали усну та письмову інформацію про юридичну угоду та дали індивідуальну письмову згоду на участь у випробуванні. Дослідження тривали з початку

березня 2016 р. до кінця червня 2016 р. та дотримувалися етичних принципів: Сеульську редакцію (2008 р.), Гельсінську декларацію та Клінічні практики згідно з EN ISO 14155-1: 2009 для дієтичних добавок. Протокол дослідження отримав схвалення Етичним комітетом Azienda Policlinico Universitario "ГРАМ. Мартіно" з Мессини 23 листопада 2015 р., протокол №79/15.

### 2.1. Скринінг та рандомізація.

На скринінгу (візит 1, 60 день) після отримання поінформованої згоди у пацієнтів зібрали медичний анамнез, вони пройшли загальне обстеження. Усі пацієнти отримали усну та письмову інформацію юридичної угоди та дали письмову згоду на включення та участь у дослідженнях. Включені суб'єкти були випадково розподілені по одному на дві групи, що лікувалися наступним чином: група 1,  $N = 59$  підлягають лікуванню з саше Mucosave (по 6 г/день); Група 2,  $N = 59$  для лікування саші з плацебо (6 г/день). Розподіл по групах проходив наосліп, щоб ні пацієнт, ні дослідник не знав де яка група. Кожен пакетик Mucosave містив 4350 мг мальтодекстрину, 500 мг альгілату натрію, 400 мг Mucosave та 300 мг бікарбонату натрію; плацебо складалося лише з мальтодекстрину. Mucosave (Bionpar srl, Італія) є твердою сумішшю екстрактів *Opuntia ficus-indica cladodes* (32–35% мас.) та екстракту листя *Olea europaea* (оливкове) (23–25% за масою); мальтодекстрин 40–45% використовувався як плацебо засобу. Як зазначено в технічній інформації про продукт, інгредієнт містив 3,7–4,3% від загальної кількості поліфенолів (як 7-О-глюкозид лютеоліну), що перевіряється рідиною під високим тиском хроматографічний (ВЕРХ) метод. При скринінгу (відвідування 1, день 60) після отримання поінформованої згоди у пацієнтів було зібрано медичний анамнез, вони пройшли медичний огляд. Сто двадцять шість ( $N = 126$ ) випробуваних пройшли скринінг, але 8 випробуваних не змогли бути включені. Включені суб'єкти отримували лікування Verum або плацебо протягом двох місяців. Після 60 днів лікування при відвідуванні 2 анкети знову заповнювалися самостійно. Симптоми ГЕРБ були оцінені за допомогою GERD-HRQL (анкета при повторному візиті). Анкета показує сукупний бал, а також оцінює окремі симптоми, характерні для ГЕРХ. Анкета GERD-HRQL оцінює ступінь виразності печії, пацієнтам необхідно було відповісти на дев'ять питань за шкалою від 0 (немає симптоми) до 5 (сильна постійна печія). Ця анкета включає шість пунктів, пов'язаних із печією, та питання, що стосуються інших симптомів ГЕРХ, зручності використання комплексу та ступінь задоволеності

в нинішньому стані. Загальний бал GERD-HRQL варіюється від 0 до 50, причому вищий бал вказує на більш важку симптоматику. Метод GERD-HRQL був розроблений для обстеження виразності симптомокомплексу та терапевтичні ефекти у пацієнтів з ГЕРХ [9, 16]. У шкалі 11 пунктів, у яких основна увага приділяється симптомам печії, дисфагії, ефективності терапії та поточного стану здоров'я пацієнта. GERD-HRQL займає приблизно одну хвилину заповнення. Кожен предмет оцінюється від 0 до 5. Ми набирали лише тих, хто отримав оцінку від 2 до 3, що відповідає особам із симптоматикою постійної печії, але не щодня (оцінка = 2) і тим, у кого спостерігаються неприємні симптоми щодня (бал = 3). Таким чином, які страждають від симптомів, що впливають на повсякденну активність та/або симптомів, через які людина не здатна виконувати повсякденні дії, відповідні для суб'єктів, які страждають на явне захворювання ГЕРБ, були виключені [9]. Оцінити ефективність дієтичної добавки можна за допомогою оцінювання симптомів гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби методом Терези (GSAS), що також вводилися самостійно. GSAS - це самостійна анкета, в якій пацієнта просять повідомити про частоту, вираженість і ступінь занепокоєння при 15 специфічних симптомів: печія або пекучий біль усередині грудей або грудної кістки, відчуття тиску або дискомфорту всередині грудей, їжа повертається в рот, кислий або кислий присмак рота, часте булькання в шлунку або животі, відчуття тиску або грудка в горлі, нудота, біль у горлі, здуття живота, відрижка, метеоризм, почуття ситості після малої їжі, неприємний запах з рота, кашель і захриплість за минулий тиждень. Оцінювання шкали GSAS ґрунтується на наявності симптомів та ступеня їх виразності. Зокрема, учасники спочатку вказували, чи мали вони симптоми минулого тижня. Якщо у них не було симптому, то їх оцінка за симптом дорівнює 0. Якщо у них був симптом, вони тоді повідомити, наскільки вони стурбовані цим за 4-бальною шкалою (0 зовсім ні, 1 небагато, 2 зовсім небагато і 3 дуже багато) [17]. GERD-HRQL та GSAS застосовувалися самостійно до лікування (набір людей) та після закінчення двох місяців період лікування.

### 2.2. Несприятливі події.

Небажані явища (НЯ) збиралися у два навчальні візити (день 0 та день 60). НЯ було визначено як небажану медичну подію, яка сталася під час дослідження, незалежно від того, чи пов'язаний він з дослідженням чи не правильно зібраним анамнезом. Тяжка НЯ (САЕ) визначалася як несприятлива медична подія, яка призвела до смерті, була небезпечною для життя, потрібне стаціонарне лікування чи продовження терміну

**Таблиця 1: Демографічні та вихідні характеристики учасників дослідження (= 118; ІТТ-популяція, N = 126). Група 1 (vegum 6 г/кубок); Група 2 (плацебо). ІТТ: намір лікувати.**

Демографические данные	Все пациенты	Группа 1	Группа 2
Возраст, лет	49.5 ± 7.2	51.01 ± 7.6	50.05 ± 5.5
Мужчины/женщины	56/62	28/31	28/31
Индекс массы тела	24.65 ± 2.9	24.37 ± 2.7	24.53 ± 3.0
Наличие вредных привычек (курение)	21	11	10

2.3. Статистичний аналіз. Усі результати виражені як середнє ± стандартне відхилення (SD). Статистична значимість перевірена за непарним *t*-критерієм Стьюдента або-критерієм Манна-Уїтні, як відповідний <0,05 вважалося значущим.

### 3. РЕЗУЛЬТАТИ:

На малюнку 1 представлена блок-схема дослідження: 126 осіб було обстежено, 118 з яких було відібрано рандомізовано та поділено на дві групи: 1 та 2. Демографічні характеристики з двох груп, 1 та 2, дослідження, включаючи вік, стать, індекс маси тіла та звичка до куріння у таблиці 1. П'ятдесят п'ять та п'ятдесят три суб'єкти, відповідно. Групи 1 та 2 завершили дослідження (рисунок 1). Не було суттєвих відмінностей по жодному з цих параметрів між Групи 1 (лікування) і 2 (плацебо). Ступінь тяжкості симптомів була оцінена безпосередньо перед лікуванням (початковий рівень) та через 8 тижні після

лікування. Базові характеристики всіх оцінюваних ГЕРХ-асоційованих симптомів не відрізнялися у двох групах. За відповідями після анкетування у GERD-HRQoL при першому відвідуванні (початковий рівень до лікування) було набрано наступний базовий бал: Група 1 = 22,09 ± 1,5 та 2 група = 22,41 ± 1,4. Після двомісячного лікування Суб'єкти групи 1 та групи 2 відповіли на GERDHRQoL-анкету з результатом 5,76 ± 1,3 (< 0,01) та 18,15 ± 2,9 (<0,05) відповідно (рисунок 2), таким чином, показуючи, що результати лікування дієтивною добавкою значно перевищували в 1-й групі - зменшення симптомів, пов'язаних із ГЕРХ у відсотковому співвідношенні 74,3%. У групі плацебо (Група 2) значне зниження GERD-HRQoL становило лише 17,8%. Порівняння двох оцінок, отриманих після двомісячного лікування та віднімаючи відсоток зниження симптоматики у групі плацебо (група 2), можна відзначити, що ефективність терапії у групі 1 дав відсоток зниження GERD-HRQoL на 56,5% за симптоматикою ГЕРХ. З аналізом даних зібрані за допомогою опитувальника GSAS, шкала GSAS чутлива до змін тяжкості симптомів ГЕРХ, що показують порівняння з отриманими аналогічними результатами до терапії. Оцінка за допомогою GSAS показує, що лікування vegum значно знизив вираженість симптомів у Групи 1 на перше відвідування - 69,8% (<0,01). Плацебо лікування знизило бал за шкалою GSAS на 10,7%, таким чином віднімаючи ефект плацебо, де він може спостерігатися, ефективність терапії знизило оцінку GSAS у відсотках 59,1% (рисунок 3).



Рисунок 1: Блок-схема исследования (FAS: полный набор анализов; PP: по протоколу).

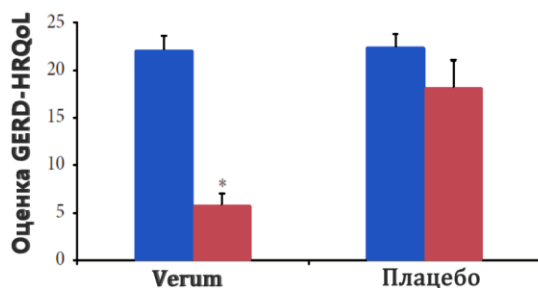


Рисунок 2: Оценка GERD-HRQoL у пациентов с ГЭРБ до начала (синий) и после (красный) 60-дневной терапии препаратом с micosave n = 55 или плацебо.

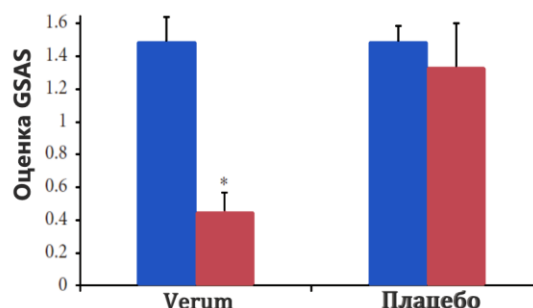


Рисунок 3: Оценка GSAS пациентов с ГЭРБ до (синий) и после (красный) 60-дневной терапии препаратом с micosave n = 55 или плацебо n = 53.  
 \*  $p < 0,05$  по сравнению с красным плацебо.

Кількість епізодів печії на тиждень та відрижки кислим, два основних симптоми ГЕРХ були значно знижені після терапії у групі Verum (Малюнки 4(a) та 4(b)). У суб'єкта 2-ї групи ці два симптоми не були повністю відсутні. За період лікування повідомлень про побічні ефекти не було. Результати аналізу терапії 1 групи у цьому дослідженні підтвердили ефективність лікування з Mucosave, спрямоване на зменшення симптомів, пов'язаних з ГЕРХ.

#### 4. ДИСКУСІЯ:

Епідеміологічні дослідження показують, що, незважаючи на те, що шлунково-стравохідний рефлюкс негативно впливає на якість життя, більшість людей із типовими симптомами рефлюксу не мають ознак ерозивного езофагіту при ендоскопії [18, 19]. Сучасні фармакологічні методи лікування ГЕРХ засновані на пригніченні секреції шлункового соку за допомогою ІПП. Ці препарати ефективні у більшості людей з ГЕРХ, проте приблизно 20-30% продовжують випробувати

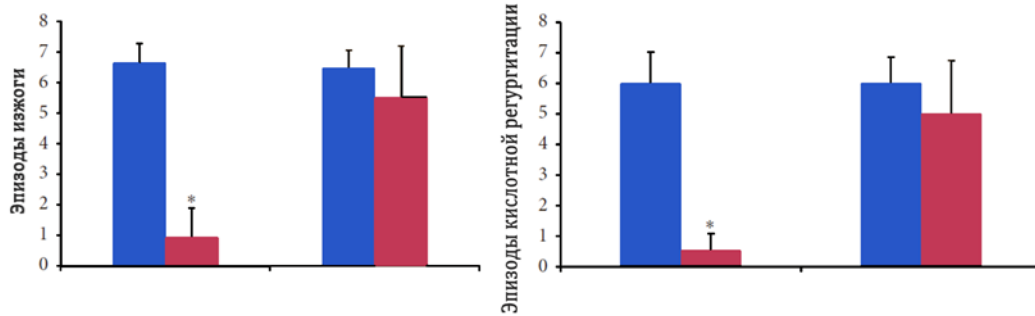


Рисунок 4: Эпизоды изжоги и кислотной рефургації (количество раз в неделю) у пациентов с ГЭРБ до (синий) и после (красный) 60-дневной терапии препаратом с mucosave n = 55 и плацебо n = 53.

\* p < 0,05 по сравнению с красным плацебо.

симптоми рефлюксу, незважаючи на лікування ІПП [10]. ІПП - це перша лінія вибір як при рефлюкс-езофагіті, так і при не ерозивному ГЕРХ. Ці препарати більш ефективно та тривало пригнічують ступінь секреції шлункового соку, з настанням більш повної ремісії симптомів печії. [20, 21]. Реакція на терапію ІПП у людей з неерозивним ГЕРХ менш виражена, ніж у пацієнтів з ерозивною формою ГЕРХ [22]. Щоб зменшити інтенсивність основних симптомів ГЕРХ, було розроблено унікальний комплекс з альгінат/бікарбонатом, екстрактами *Opuntia ficus-indica* та листів *Olea europaea* (оливи), який був досліджений у цьому випробуванні. Шкали GSAS та GERD-HRQoL – надійні індикатори симптомів дистресу та загальної якості життя у людей з ГЕРХ. Симптоми, пов'язані з ГЕРХ, ефективність тієї чи іншої терапії цього захворювання змінюються з часом, їх досить важко оцінити. З цією проблемою зіткнулися короткі анкети, які заповнюються у короткий термін. GSAS вважається найбільш всеосяжною оцінною шкалою оцінки симптомів ГЕРХ досі. Крім симптомів, специфічних для ГЕРХ, GSAS також фокусується на супутніх симптомах (наприклад, частоті епізодів, інтенсивності симптомів та рівня дистресу) [17, 23]. Тим не менш, не можна повністю вважати, що GSAS є унікальним інструментом для оцінки рівня здоров'ям та якості життя у людей з ГЕРХ [24]. Для цього з цієї причини ми також використовували більш специфічну шкалу GERD-HRQoL. Крім того, сильною стороною шкали GERD-HRQL є її чутливість до реакції на дію лікувальних процедур. Іншими словами, чутливістю вважається здатність до виявлення змін протягом терапії, що є важливою оцінкою вимірювання ефективності лікування [25]. Типові симптоми ГЕРХ включають печію та відрижку кислим, що виникають як уночі, що часто будить хворого, а також протягом дня, пов'язане з харчування. Оскільки ці симптоми сильно впливають на якість життя, ми екстраполювали з анкети GSAS відповіді

досліджуваних, які відповідають цим симптомам. Результати цього рандомізованого дослідження, що контролюється, показує ефективність і зменшення симптомів, пов'язаних з ГЕРХ за допомогою терапії медичного комплексу, що складається з альгінат/бікарбонату, *Opuntia ficus-indica* і *Olea europaea* екстрактів. Дослідження також показує, що комплекс солей та екстрактів у дослідженні був безпечним і добре переносимим протягом усього періоду лікування. Альгінат/антацид - це комбінація, яка використовується в кількох випадках самолікування, має механічну дію на рівні шлунка. Коли він стикається з низьким рівнем рН у шлунку, комплекс солей з альгінатом може створювати фізичний пліт (рафт) поверх шлункового соку, що протидіє рефлюксу. У кількох дослідженнях *in vitro* та клінічних дослідженнях альгінат/антацид вже показав свою ефективність у терапії ГЕРХ самостійно або спільно з активними сполуками [26–28]. Більш того, плаваюча альгінатно-антацидна система використовувалася як переносник для пробіотиків, ліків або екстрактів рослин [29–31]. У цьому дослідженні комбінація альгінату/бікарбонату та два трав'яні гастропротекторні екстракти були оцінені у людей з проявами ГЕРХ. Сприятливі ефекти екстрактів листя *Opuntia ficus-indica cladodes* та *Olea europaea* при пошкодженні слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту вже описані в науковій літературі [32–34]. *Opuntia ficus-indica* - рослина, що відноситься до сімейства *Sactaceae*, сімейство, що росте в напівзасушливих районах по всьому світу і в основному вирощується в Середземному регіоні та Центральній Америці. І плоди, і кладоди (гілки перетворені на форму листя) використовувалися в народна медицина у багатьох країнах [35]. До того ж, більш детальні дослідження біологічно активних речовин цієї рослини показали нам протиканцерогенну дію. Слиз *Opuntia ficus-indica*, в основному утворений з арабіногалактанової та

галактуронової кислот, формує захисний шар у цих гастропротекторних ефектах [32, 33]. Слиз *Opuntia ficus-indica* сильно в'язка, яка через негативні заряди викликає сильні міжмолекулярні взаємодії, внаслідок чого молекули розширюються. Вважається, що саме ця зміна молекулярної форми відповідає за захист слизової оболонки шлунка [34]. Листя *Olea europaea* широко використовувалося і використовується як традиційний засіб у Європі та Середземномор'ї у таких країнах, як Греція, Іспанія, Італія, Франція, Туреччина, Ізраїль, Марокко та Туніс. У дієті оливу використовують у вигляді екстракту, трав'яного чаю та порошку, що містить потенційно біоактивні сполуки з антиоксидантними та протизапальними властивостями. [36]. Екстракт оливкового листа має антиоксидантні та протизапальні властивості, які були доведені у дослідженнях на лабораторних тваринах. Ці дослідження показали, що водні екстракти *Olea europaea* здатні знижувати рівень фактора некрозу пухлини альфа в експериментальних моделях, у яких запалення спричинене лікуванням ліпополісахаридом [37]. Більш того, також спостерігалось як введення екстракту оливкового листа може запобігати утворенню уражень шлунка, викликаних стресом в експериментальних моделях на щурах [13]. Екстракт оливкового листа має антиоксидантні властивості, які можуть позитивно впливати на гастропротекцію. Нещодавно було помічено, що оливковий лист є стабільним джерелом біоактивних флавоноїдів. Головні їх іридоїд, монотерпен, олеуропейн, що міститься в оливковому листі, зазвичай вважається відповідальним за фармакологічні ефекти. Вклад флавоноїдів у загальну активність екстрактів оливкового листа з уловлювання радикалів були досліджені давно, і виявлено, що лютеолін-7-О-глюкозид один із домінуючих антиоксидантів (8–25%) [38]. Були виділені з листа *Olea europaea* основні компоненти оливкової олії: антиоксидант гідроксифенілетил, спирти (гідроксилгірозол та тирозол), та протизапальний засіб ноцеллару-лактону та флавоноїдний ароматендрин [39, 40]. Ці сполуки зумовлюють корисний ефект *Olea europaea*, який ми спостерігаємо при терапії гастроєзофагеального рефлюксу. Доклінічні дослідження показали, що екстракт листа оливи надає захисну дію проти шлункового стресу, що ушкоджує слизову оболонку у щурів. Ці ефекти пов'язані зі зниженням рівня малонового діальдегіду (індекс перекисного окислення ліпідів) та зменшенням активності ферментативної активності каталази та підвищенням активності супероксиддисмутази у слизовій оболонці шлунка [24]. Крім того, захисна дія на клітини слизової оболонки *Opuntia ficus-indica cladodes* та екстракт листа *Olea europaea* вже був продемонстрований in

vitro у моделі, що імітують стан in vivo [41]. У цьому дослідженні у суб'єктів з ГЕРХ з неважкими, але частими симптомами після 2-х місяців терапії комплексом на основі альгінату/бікарбонату, *Opuntia ficus-indica* та *Olea europaea* призвели до значного полегшення симптомів. Загальна характеристика якості життя у групі, яку лікували комплексом солей та екстрактів значно після терапії значно краще, ніж у групі плацебо. На відміну від інших опублікованих на даний час досліджень вивчення терапії ГЕРХ, антациди, ППП та інші препарати, що застосовуються при шлункових симптомах, не були допущені до участі в цьому дослідженні. Це було можливо на основі критеріїв включення, розроблених для набору людей з ГЕРХ без інших ускладнень, таких як ерозивний форми. На закінчення, наші результати показують, що препарат Mucosave добре переноситься і дуже ефективний у боротьбі з симптомами, пов'язаними з помірним перебігом ГЕРХ. Це зменшення епізодів печії та регургітації (з подальшим зменшенням аномального впливу кислоти на стравохід) шляхом зниження кількості епізодів кислотного рефлюксу. Отримані результати показують захисну дію комплексу при лікуванні ГЕРХ та підвищення якості життя, пов'язаного зі здоров'ям. Ця захисна дія, ймовірно, пов'язана зі здатністю інгредієнтів комплексу відновлювати клітинну структуру слизової оболонки шлунка, завдяки їх антиліпідній пероксидантній дії, захищаючи епітелій проти окисного пошкодження та здатністю зміцнювати бар'єр слизової оболонки, який є першою лінією захисту від екзогенних та енд. Таким чином, це рандомізоване контрольоване дослідження показало: Застосування комплексу з Mucosave знизило оцінку на два бали анкети для вимірювання гастроєзофагеальної симптоматики рефлюксу. Зокрема, про це свідчив той факт, що основні симптоми печія та регургітація практично зникли, а якість життя пацієнтів значно покращена. Наприкінці йдеться: результати цього дослідження показують, що комплекс з Mucosave забезпечує ефективно та добре переносиме лікування, яке зменшить частоту та інтенсивність симптомів пов'язаний з гастроєзофагеальним рефлюксом.

## Конкуруючі інтереси:

Автори заявляють про відсутність конкуруючих інтересів.

## Подяки:

Автори даного дослідження дякують лікарям загальної практики: Анджело Кресенті, Франческо Кресенті, Карло де Гаetano, Лучіана Ді Джеронімо, Себастьяно Маріно, Гаetano Скарсо та Ріккардо Scoglio, автори дякують також Phactory (<http://www.phactory.it/>), які надали допомогу у створенні досліджень.

Посилання та література:

[1] Н. Вакіл, С. В. ван Зантен, П. Кахрлас та ін., «Монреальське визначення та класифікація гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби: а глобальний консенсус, заснований на фактах», *The American Journal Gastroenterology*, т. 101, немає. 8. С. 1900-1920, 2006.

[2] П. Моайєді та Н. Дж. Таллі, «Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба», *Ланцет*, т. 367, немає. 9528, стор 2086-2100, 2006.

[3] Р. Фасс, «Відмова інгібітора протонної помпи – які терапевтичні варіанти?» *Американський журнал гастроентерології*, вип. 104, ні. 2. С. S33 - S38, 2009.

[4] Т. Hershcovici та R. Fass, «Неерозивна рефлюксна хвороба. (NERD) - оновлення», *Журнал нейрогастроентерології та Рухливості*, т. 16, немає. 1. С. 8-21, 2010.

[5] Х. Б. Ель-Сераг, «Епідеміологія неерозивної рефлюксної хвороби», *Травлення*, т. 78, немає. 1. С. 6-10, 2008.

[6] I.M.Modlin, R.H.Hunt, P.Malfetheriner et al., «Діагностика та лікування неерозивної рефлюксної хвороби - Вевейська NERB консенсусна група, Травлення, т. 80, немає. 2. С. 74-88, 2009.

[7] З.-В. Ху, З.-Г. Ван, Ю. Чжан та ін., «Гастроєзофагеальний рефлюкс при хронічному кашлі та непритомності кашлю та антирефлюксному ефекті лікування: історія хвороби та огляд літератури», *Annals of Otolaryngology and Laryngology*, т. 123, немає. 10. С. 719-725, 2014.

[8] Т. Камолц, Р.Пойнтнер, В. Веланович, «Вплив гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на якість життя: огляд літератури», *Хірургічна ендоскопія та інші інтервенційні методи*, т. 17, немає. 8. С. 1193-1199, 2003.

[9] В. Веланович, «Розвиток симптому. GERD-HRQL як інструмент тяжкості», *Захворювання стравоходу*, т. 20, немає. 2. С. 130-134, 2007.

[10] Х. Ель-Сераг, А. Бехер і Р. Джонс, «Систематичний огляд: постійний симптоми рефлюксу на терапії інгібіторами протонної помпи в первинна медико-санітарна допомога та громадські дослідження»,

Харчова фармакологія та терапія, стор 32, ні. 6. С. 720-737, 2010.

[11] К. А. Перрі, Т. Х. Фам, С. Дж. Спехлер, Дж. Г. Хантер, W. С. Мельвін, та В. Веланович, «Сучасна конференція SSAT 2014: досягнення в діагностиці та лікуванні гастроєзофагеальних рефлюксна хвороба», *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 19, ні. 3. С. 458-466, 2015.

[12] Е. Б. Лі, Дж. Е. Хен, Д. В. Лі та Ю. І. Мун, «Ефекти *Opuntia ficus-indica* var. стебло при ураженні шлунка у щурів, *Архів фармакологічних досліджень*, т. 25, немає. 1. С. 67-70, 2002 р.

[13] Д. Деканські, С. Яничич-Худомал, С. Ристич та ін., «Загасання уражень шлунка, викликаних стресом від холоду, оливковою екстрактом листя», *Загальна фізіологія та біофізика*, т. 28, стор 135-142, 2009.

[14] К.-Т. Чіу, К.-М. Сюй, К.-К. Wang et al., «Рандомізована клінічна дослідження: пероральна суспензія альгінату натрію не гірша за омепразол при лікуванні пацієнтів з неерозивною гастроєзофагеальною хворобою», *Харчова фармакологія та терапія*. т. 38, ні. 9. С. 1054-1064, 2013.

[15] Д. Пушен, М.-А. Бігард, Ф. Ліард, М. Чайлдс, А. Декауден, та D.McVey, «Гевіскон проти омепразолу в симптоматичному лікуванні помірного гастроєзофагеального рефлюксу. Пряме порівняльне рандомізоване дослідження, *BMC Gastroenterology*, vol. 12, стаття 18, 2012 р.

[16] В. Веланович, С. Р. Валланс, Дж. Р. Гуш, Ф. В. Тапіа та М. А. Харкабус, «Шкала якості життя при гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби», *Журнал Американського коледжу хірургів*, вип. 183, р. немає. 3. С. 217-224, 1996.

[17] А. Даміано, К. Хендлі, Е. Адлер, Р. Сіддік та А. Бхаттачарья, «Вимірювання симптомів дистресу та стану здоров'я якості життя в клінічних дослідженнях гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби лікування: подальше підтвердження гастроєзофагеального рефлюксу), *Захворювання органів травлення та наука*, т. 47, немає. 7. С. 1530-1537, 2002.

[18] Дж. Ронкайнен, П. Аро, Т. Сторскрубб та ін. «Висока поширеність симптомів гастроєзофагеального рефлюксу та езофагіту з або без симптомів серед дорослого населення Швеції в цілому: Звіт про дослідження Kalixanda», *Скандинавський журнал гастроентерології*, т. 40, немає. 3. С. 275-285, 2005.

[19] Д. А. Дроссман, Е. Корацціарі, М. Дельво та ін, Рим III. Функціональні шлунково-кишкові розлади, *Degnon Associates*, Маклін, Вірджинія, США, 2006 р.

[20] Г. Хольтманн, П. Бітцер, М. Мец, В. Леффлер, А. Л. Блом, «А рандомізоване подвійне сліпе порівняльне дослідження стандартних доз рабепразол та омепразол у високих дозах при



шлунково-стравохідної рефлюксної хвороби, Харчова фармакологія та терапія, т. 16, немає. 3. С. 479-485, 2002.

[21] J.P. 9. С. 1343-1350, 2001.

[22] П. Майнер-молодший, У. Опп, Дж. Філіппоне, Л. Йокубайтіс і С. Слоун, «Рабепразол при неерозивної гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби: рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження», Американський журнал гастроентерології, т. 9. 6. С. 1332-1339, 2002.

[23] М. Ротман, К. Фаруп, В. Стюарт, Л. Хелберс і Дж. Зелдіс, «Симптоми, пов'язані з гастроєзофагеальної рефлюксної хворобою: розробка анкети для використання в клінічних випробуваннях», Хвороби травлення та науки, т. 46, ні. 7. С. 1540-1549. 2001 р.

[24] О. Чассані, Г. Хольтманн, Дж. Малагелада, У. Гебауер, Х. Дерфлер, і К. Дево, «Систематичний огляд: якість життя, пов'язане зі здоров'ям анкети (HRQOL) при гастроєзофагеальному рефлюксі», Харчова фармакологія та терапія, т. 27, немає. 11. С. 1053-1070, 2008.

[25] Р. Фітцпатрік, С. Зібланд, К. Дженкінсон, А. Моуат та А. Моват, «Важливість сприйнятливості до змін як критерій вибору показників стану здоров'я», Якість у охороні здоров'я, т. 1, немає. 2. С. 89-93, 1992.

[26] Дж. П. Янг, Г. С. Надь, Дж. Майрен та ін., «Лікування рефлюкс-езофагіту препаратом карбенексолон/антацид/альгінат: подвійне сліпе контрольоване дослідження», Скандинавський журнал гастроентерології, т. 21, немає. 9. С. 1098-1104, 1986.

[27] Н. Манабе, К. Харума, М. Іто та ін., «Ефективність додавання натрію альгінату в терапію омепразолом у пацієнтів з неерозивною рефлюксною хворобою: рандомізоване клінічне дослідження, Хвороби стравоходу, т. 25, немає. 5. С. 373-380, 2012.

[28] П. Греаллі, Ф. Дж. Хемптон, У. М. Макфадьен і Х. Сімпсон, «Гевіскон і Керобель порівняння цизаприду в гастроєзофагеальних рефлюксах», «Архів хвороб дитинства», т. 67, немає. 5. С. 618-621, 1992.

[29] Т. Сатапаті, П. К. Панда, А. К. Гойал, Г. Рат, «Оцінка анти-ГЕРХ активності шлунково-утримуючої системи доставки ліків ітоприду гідрохлориду», штучні клітини, кровозамінники та біотехнологія, т. 38, ні. 4. С. 200-207, 2010.

[30] С. Праджапаті, А. Мехта, І. Модхія та Ч. Пател, «Форма та оптимізація форми жувальних



таблеток, що містять Антагоніст H2», Міжнародний журнал фармацевтичних досліджень, т. 2, вип. 4. С. 176-182, 2012.

[31] П. К. Сінгх та І. П. Каур, «Синбіотик (пробіотик і екстракт імбиру) завантажені плаваючі кульки: новий терапевтичний варіант в експериментальна парадигма виразки шлунка», Journal of Pharmacy та фармакологія, т. 64, немає. 2. С. 207-217, 2012.

[32] Е. М. Галати, С. Перголіці, Н. Мічелі, М. Т. Монфорте та М. М. Тріподо, «Дослідження прискорення виробництва слизу шлунка у щурів, які отримували *Opuntia ficus indica* (L.) Mill. cladodes», Журнал етнофармакології, т. 83, немає. 3. С. 229-233, 2002.

[33] Е. М. Галати, М. Р. Монделло, Д. Джуфріда та ін., «Хімічна характеристика та біологічні ефекти сицилійської *Opuntia ficus indica* (L.) Mill. Фруктовий сік виявляє антиоксидантну та антиульцерогенну дію», Журнал сільськогосподарської та харчової хімії, вип. 51, ні. 17. С. 4903-4908, 2003.

[34] С. Трахтенберг, А. М. Майер, «Біофізичні властивості слизу *Opuntia ficus-indica*// Фітохімія. 21, ні. 12, С. 2835-2843, 1980.

[35] В. Баттервек, Л. Семлін, Б. Фейстель, І. Пішель, К. Бауер, Е. Дж. Верспол, «Порівняльна оцінка двох різних опунцій: екстракти фікуса-індика для зниження рівня цукру в крові у щурів», Фітотерапевтичні дослідження, т. 25, немає. 3. С. 370-375, 2011.

[36] С. Н. Ель, С. Каракая, «Листя оливкового дерева (*Olea europaea*): потенційний сприятливий вплив на здоров'я людини», Огляди харчування, т. 67, немає. 11. С. 632-638, 2009.

[37] К. М. Бітлер, Т. М. Віалі, Б. Дамай і Р. Креа, «Гідролізована вода з екстрактом оливи у мишей має протизапальну дію», Журнал харчування, т. 135, немає. 6. С. 1475-1479, 2005.

[38] В. Гулас, В. Т. Папоті, В. Екзарху, М. З. Цимиду та І. П. Геротанассіс, «Внесок флавоноїдів у загальну радикальна активність полярного листа оливкового (*Olea europaea* L.)», Журнал сільськогосподарської та харчової хімії, вип. 58, ні. 6. С. 3303-3308, 2010.

[39] А. М. Серрілі, Г. Фраска, Л. Ріцца, Ф. П. Боніна та А. Б'яно, «Ноцелларактон, новий монотерпеноїд з протизапальною дією, від *Olea europaea* L., сорт *Nocellara del Belice*», «Дослідження природних продуктів», т. 27, немає. 24. С. 2311-2319, 2013.

[40] A. Venditti, A.M. Серріллі, Л. Ріцца та ін., «Аромандрин, новий компонент флавоноїдного складу *Olea europaea* L. та його протизапальна активність», *Natural Product Research*, vol. 27, ні. 4-5, с. 340-349, 2013.



[41] Л. Ріцца, Г. Фраска, М. Ніколс, К. Апулія та В. Карділ, «Клітинна лінія Сасо-2 як модель для оцінки мукопротекторних властивостей», *Міжнародний журнал фармацевтики*, вип. 422, ні. 1-2, С. 318-322, 2012.