



І. М. Скрипник, Г. С. Маслова,
І. М. Городницька, Л. В. Савченко
Полтавський державний медичний університет

Цитопротекція при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі та перспективи використання засобів цитопротекторної дії

Проведено аналіз публікацій, присвячених проблемі лікування та профілактики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) із застосуванням цитопротекторів. Особливу увагу приділено новому комплексу рослинного походження — «Гастротопу».

«Гастротоп» («Ербозета С.п.А», Сан-Маріно) — новий засіб цитопротекторної дії, що містить «Mucosave CG» — стандартизований комплекс полісахаридів зі стебел *Opuntia ficus-indica* (33,5%), листя *Olea europaea* L. (24,0%), суміші альгінату натрію та солей (альгінат натрію — 50 мг, гідрокарбонат калію — 10 мг, карбонат кальцію — 10 мг), екстракту листя *Malva sylvestris* L. (50 мг), дія яких спрямована на підвищення захисту слизової оболонки стравоходу і гастродуоденальної зони від подразнювальної дії хлористоводневої кислоти, пепсинута детергентного ефекту жовчі під час рефлюксу завдяки формуванню міцної мукоадгезивної біоплівки на стінках стравоходу.

Наведено результати рандомізованого подвійного сліпого контрольованого клінічного дослідження ефективності та безпечності препарату на основі альгінату/гідрокарбонату натрію в поєднанні з екстрактами, отриманими з *Opuntia ficus-indica* та *Olea europaea*, на динаміку симптомів ГЕРХ. Установлено добру переносність «Гастротопу» та його ефективність для контролю симптомів, пов'язаних із помірними виявами ГЕРХ. Показана перспективність призначення стандартизованого комплексу полісахаридів у складі «Гастротопу» за потреби відміни антисекреторних препаратів (зокрема інгібіторів протонної помпи), наприклад, перед оцінкою персистенції інфекції *Helicobacter pylori* або для контролю за ефективністю ерадикації. Застосування цитопротекторів при ГЕРХ сприяє зниженню частоти і профілактиці ускладнень за тривалого призначення інгібіторів протонної помпи.

Ключові слова: цитопротекція, слизова оболонка шлунка, ерозивно-виразкові ураження, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, комплекс полісахаридів зі стебел опунції індійської (*Opuntia ficus-indica*), листя маслини європейської (*Olea europaea*), суміш альгінату натрію та солей, екстракт листя калачиків лісових (*Malva sylvestris*).

Гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) визначають як «стан, який виникає, коли рефлюкс шлункового вмісту спричиняє неприємні симптоми та/або ускладнення» [35]. До типових симптомів ГЕРХ належать печія та регургітація, рідше — біль у грудній клітці, дисфагія. Позастравохідними симптомами або

ознаками захворювання, за даними популяційних досліджень, є хронічний кашель, осиплість голосу, астма та ерозії зубів. Однак ці симптоми мають потенційну етіологію, крім ГЕРХ, і за відсутності супутніх типових симптомів причинну роль рефлюксу важко довести. Ускладнення ГЕРХ представлені переважно ушкодженням

© 2023 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Published under the CC BY-ND 4.0 license

Отримано • Received 22/05/2023. Прийнято до друку • Accepted 15/06/2023

Контактна інформація

Скрипник Ігор Миколайович, д. мед. н., проф., проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, проф. кафедри внутрішньої медицини №1. E-mail: inskrpnyk@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-3426-3429>

слизової оболонки, найпоширенішими з яких є рефлюкс-езофагіт, стриктури, стравохід Барретта й аденокарцинома [28].

Різні механізми спричиняють ГЕРХ, серед них важливе місце посідають зниження тонусу нижнього стравохідного сфінктера, його гіпотензія та грижа стравохідного отвору [29]. Крім того, порушення стравохідного кліренсу рефлюксату призводить до збільшення часу контакту зі слизовою оболонкою дистальної частини стравоходу, що спричиняє появу симптомів або пошкодження його епітелію [30].

Сучасні фармакологічні методи лікування ГЕРХ полягають у пригніченні секреції хлористоводневої кислоти за допомогою інгібіторів протонної помпи (ІПП). Незважаючи на їхню ефективність у багатьох пацієнтів, 30–40 % хворих, які отримують медикаментозну терапію ІПП, відчувають неприємні симптоми прориву. Останні дані свідчать про те, що ця терапія пов'язана з підвищеним ризиком ускладнень. Пацієнти з ГЕРХ мають значно нижчий рівень відповіді на лікування ІПП, а отже, вони становлять більшість у групі рефрактерної печії [23].

Ушкодження слизової оболонки стравоходу відбувається за рахунок постійного її подразнення хлористоводневою кислотою, при змішаному рефлюксі — також солями жовчних кислот і лізолецитином. Резистентність слизового бар'єра визначається його міжклітинними контактами, щільними з'єднаннями та білками зі щільним зв'язком (клаудини, оклюдини та молекули адгезії) [17].

До складу системи захисту слизової оболонки стравоходу входять три основні компоненти: передепітеліальний захист (муцин, немучинові протеїни, гідрокарбонати, простагландин E₂, фактор епідермального росту), епітеліальний захист, що забезпечує нормальну регенерацію слизової оболонки, та післяепітеліальний захист, що сприяє адекватному кровоплину і нормальному тканинному кислотно-основному балансу [1].

Захисні чинники цілісності слизової оболонки секретуються підслизовими залозами стравоходу, які містять слизові клітини із незначним серозним компонентом або без нього, і проникають крізь слизову оболонку, щоб відкритися у просвіт стравоходу. Вважають, що підслизові залози стравоходу відіграють захисну роль завдяки секреції муцинів і гідрокарбонатів. Важливий ефект останніх полягає в нейтралізації хлористоводневої кислоти, яка потрапляє разом з рефлюксатом у стравохід. Ці залози та їхні протоки містять аніонні канали, крізь які секретуються інші потенційні захисні чинники та фактори росту [20, 21].

Фізичний захист слизової оболонки є важливою стратегією в лікуванні та профілактиці захворювань слизової оболонки. Мукоадгезивні матеріали можна використовувати як терапевтичні засоби самостійно, для покриття та захисту пошкоджених тканин (при виразках шлунка та дванадцятипалої кишки, запальних захворюваннях кишечника) [2, 32].

Революційних інновацій у лікуванні ГЕРХ нині немає, але зростає роль препаратів, які підвищують захисні властивості слизової оболонки стравоходу. Саме вплив на захисні чинники є важливою складовою лікування ГЕРХ.

Одним із ефективних препаратів цитопротекторної дії на слизову оболонку стравоходу є натуральний продукт, до складу якого входять гіалуронова кислота, хондроїтину сульфат і гідрофільна сполука (полоксамер 407). Цей засіб застосовують як монотерапію та ад'ювантну терапію на тлі ІПП. Його також призначають, якщо необхідно відмінити антисекреторні препарати, наприклад, перед оцінкою персистенції інфекції *Helicobacter pylori* або за ефективністю ерадикації [15].

Ребаміпід — високоефективний гастроцитопротектор, який підсилює секрецію захисного слизу та бікарбонатів, стимулює продукцію простагландинів PgE₂ і PgI₂ у клітинах слизової оболонки гастродуоденальної зони, пригнічує активність нейтрофілів та синтез прозапальних цитокінів (інтерлейкінів (ІЛ)-1, 6 і 8, фактора некрозу пухлини α (ФНП- α)), запобігає дегрануляції опасистих клітин, підвищує синтез секреторного IgA у шлунковому соці, пригнічує синтез еластази гранулоцитів, запобігаючи руйнуванню міжклітинних зв'язків. Препарат поліпшує мікроциркуляцію, збільшує продукцію протективного слизу на 160 %, активує зони проліферації слизової оболонки шлунка, тобто сприяє швидшому загоєнню виразок і зменшенню ризику рецидиву [4].

Використання цитопротектора на основі комбінації вітамінів U (метилметіоніну) і B₅ (декпантенулу) у комплексній терапії ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони сприяє поліпшенню клінічної картини захворювання, нормалізації показників шлункової секреції, збільшенню частоти загоєння ерозивно-виразкових уражень, позитивній динаміці гістологічної картини слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки та є перспективним для лікування хворих із кислотозалежною патологією шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [5].

Установлено цитопротекторний ефект еупатиліну у пацієнтів похилого віку із гастропатією, індукованою нестероїдними протизапальними засобами й асоційованою з *H. pylori*, та супутньою

ішемічною хворобою серця на тлі антигеліко-бактерної терапії і базисного лікування, який виявлявся через 1,5 міс лікування зниженням деградації сіалопротеїдів у 1,2 разу ($p < 0,05$), зростанням вмісту фукопротеїдів у 1,5 разу ($p < 0,02$), зменшенням у 1,5 разу концентрації ТБК-активних продуктів ($p < 0,02$), зростанням у 1,2 разу активності каталази у сироватці крові ($p < 0,05$), відновленням потенціалу NO-системи за рахунок зниження активності індукцибельної NO-синтази (iNOS) у 1,6 разу ($p < 0,005$) та вмісту у сироватці крові пероксинітритів у 2,0 разу ($p < 0,001$) на тлі зменшення інтенсивності епігастрального болю у 2,8 разу ($p < 0,01$) [3].

Добре відомий мукоадгезивний ефект гіалуронової кислоти і протизапальний ефект гідрокортизону, які використовують як позитивний контроль в експериментах *in vitro*, тоді як природні мукопротекторні полісахариди з *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill. і поліфеноли з *Olea europaea* L. досліджено недостатньо. Результати показали дозозалежну мукоадгезію гіалуронової кислоти і природних полісахаридів *Opuntia* (рис. 1). Зменшення зв'язування лектину становило від 12 до 30% для гіалуронової кислоти та від 23 до 57% для полісахаридів рослинного походження. За однакової концентрації полісахариди демонстрували більше зчеплення лектину порівняно з гіалуроновою кислотою у різні періоди часу. Вплив полісахаридів з поліфенолами на клітини Caco-2 призводив до виразного пригнічення експресії молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) зі значеннями, аналогічними контрольним, що прямо пропорційно корелює з протизапальним ефектом слизової оболонки. Пригнічення ліпополісахарид-стимульованої експресії ICAM-1 у клітинах Caco-2 поліфенолами та полісахаридами не було пов'язано з їхньою цитотоксичністю [27].

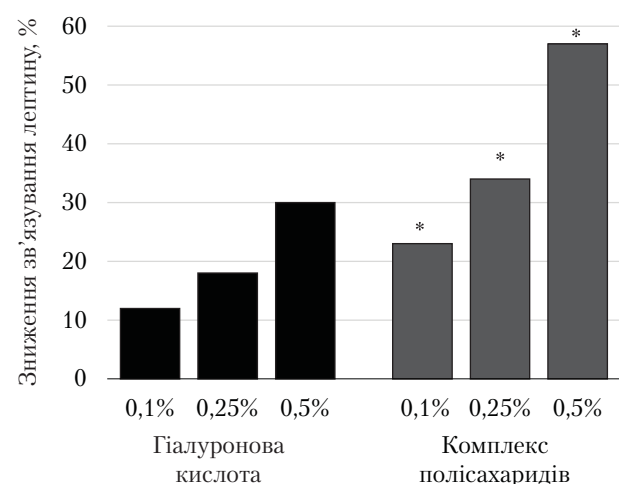
«Гастротоп» («Ербозета С.п.А», Сан-Марино) — новий засіб цитопротекторної дії, що містить «Mucosave CG» — стандартизований комплекс полісахаридів зі стебел *Opuntia ficus-indica* (33,5%), листя *Olea europaea* (24,0%), суміші альгінату натрію та солей (альгінат натрію — 50 мг, гідрокарбонат калію — 10 мг, карбонат кальцію — 10 мг), екстракту листя *Malva sylvestris* L. (50 мг), дія яких спрямована на підвищення захисту слизової оболонки стравоходу і гастродуоденальної зони від подразнювальної дії хлористоводневої кислоти, пепсину та детергентного ефекту жовчі під час рефлюксу завдяки формуванню міцної мукоадгезивної біоплівки на стінках стравоходу.

Жувальні таблетки «Гастротоп» — це комплекс полісахаридів, рослинних екстрактів і солей,

який застосовують для підтримки нормально функціонування ШКТ, особливо стравоходу, у разі гастроєзофагеального рефлюксу та/або станів, що супроводжуються підвищеним утворенням кислоти. Таблетки містять біологічно активні речовини з *Opuntia ficus-indica*, листя *Olea europaea* та *Malva sylvestris*, що мають протизапальну, протизапальну й захисну властивості, сприяють загоєнню слизової оболонки шлунка та захисту слизової оболонки стравоходу.

***Opuntia ficus-indica* (опунція, або кактус нопаль)** — тропічна та субтропічна рослина, що належить до сімейства *Cactaceae*, широко поширена у напівпосушливих районах і переважно культивується в Мексиці, більшій частині Латинської Америки, Південної Африки та Середземномор'я [8]. Як плоди, так і кладодії (пагони, видозмінені у форму листя), використовують у традиційній медицині багатьох країн [9]. Мукоадгезивні властивості та захисний вплив *O. ficus-indica* на слизову оболонку шлунка пов'язані з її впливом на процеси слизоутворення. Екстракт опунції — негативно заряджені полісахариди, які змінюють молекулярну конформацію за рахунок міжмолекулярного відштовхування, збільшуючи об'єм молекули [34].

Полісахариди опунції використовують як мукопротекторний засіб, оскільки вони здатні утворювати захисний шар на поверхні слизової оболонки та прискорювати епітелізацію шкірної рани [14, 37]. Однак проведено недостатньо досліджень адгезивної здатності та часу адгезії полісахаридів на клітинах слизової оболонки.



* Статистично значуща різниця щодо гіалуронової кислоти у такій самій концентрації ($p < 0,05$).

Рис. 1. Мукоадгезія природних полісахаридів, що визначається як частка зменшення зв'язування лектину на клітинах Caco-2 за різних концентрацій [27]

У дослідженні *in vitro* [33] у клітинах епітелію кишечника з використанням лінії клітин Caco-2 при стимуляції ІЛ-1 β застосування індикасантину (пігмент плоду *O. ficus-indica*) запобігало активації NOX-1 (NADPH oxidase 1) та універсального фактора транскрипції, який контролює експресію генів імунної відповіді, апоптозу і клітинного циклу (NF- κ B), підвищенню активності NO-синтази, що дає підставу припустити, що ці пігменти можуть впливати на запальні механізми у кишечнику.

Крім того, поглиблені дослідження біологічної активності *O. ficus-indica* виявили її антиульцерогенну дію. Можливим гастропротекторним ефектом є вплив слизу, до складу якого входить арабіногалактан і галактуронова кислота, що утворює захисний шар [14]. Дуже в'язкий слиз *O. ficus-indica* через негативні заряди спричиняє сильне міжмолекулярне відштовхування, що збільшує розмір молекули. Уважають, що зміна молекулярної форми може відповідати за захист слизової оболонки шлунка [34.].

***Olea europaea* (маслина європейська, або оливкове дерево європейське)** синтезує феноли, що містяться переважно у листях та кістянці [7]. Оскільки оливкові біофеноли мають протизапальну властивість, імовірно, це основні біологічно активні сполуки для лікування широкого спектра хронічних запальних захворювань [25].

Найбільш вивченою біологічно активною сполукою екстракту листків оливи є олеуропейн, що має протизапальну активність [7] за рахунок зниження експресії ФНП- α , ІЛ-1 β , іNOS та циклооксигенази-2 [18].

Листя *O. europaea* широко використовують у традиційній медицині в Греції, Іспанії, Італії, Франції, Туреччині, Ізраїлі, Марокко і Тунісі. Їх застосовували як складову дієти у вигляді екстракту, трав'яного чаю та порошку, що містить потенційно біологічно активні сполуки з антиоксидантною та протизапальною дією. У дослідженнях на лабораторних тваринах показано, що водний екстракт листя *O. europaea* знижував рівень ФНП- α в експериментальній моделі запалення, спричиненого ліпополісахаридом [36].

У дослідженні К. Кос та співавт. [19] продемонстрована гастропротекторна дія олеуропейну на моделі експериментальної виразки шлунка щурів, індукованої індометацином.

Отримані переконливі наукові дані підтверджують дію біофенолів *O. europaea* як захисних чинників проти окисного пошкодження та запалення, пов'язаних із захворюваннями слизової оболонки [21]. Зокрема D. Dekanski та співавт. [12] довели гастропротекторну активність екстракту листків

при ураженнях шлунка щурів, спричинених холодним стресом. Загальноновизнано, що активність оливкових фенолів може бути пов'язана з їхніми антиоксидантними властивостями як поглиначів вільних радикалів [16, 21]. Потребує додаткового вивчення здатність цих активних речовин впливати на запальні процеси у слизовій оболонці ШКТ.

Основний іридоїд — монотерпен олеуропейн, який міститься в листках *O. europaea*, зазвичай вважали відповідальним за фармакологічні ефекти, але нещодавно з'ясовано, що листки є стабільним джерелом біоактивних флавоноїдів. Дослідження внеску флавоноїдів у загальну активність екстрактів листків, що поглинає радикали, виявило, що лютеолін 7-О-глюкозид є одним із провідних поглиначів (8–25%) [16]. З листя *Olea europaea* виділено антиоксидантні гідроксифенілетиллові спирти (гідроксилтирозол і тирозол), які є основними компонентами, а також проти-запальний засіб ноцеларалактон і флавоноїдний ароматендрин [31, 36]. Імовірно, ці сполуки реалізують протективний вплив *O. europaea* при гастроєзофагеальному рефлюксі. Доклінічні дослідження показали, що екстракт листя *O. europaea* має захисну дію щодо спричиненого холодним стресом пошкодження слизової оболонки шлунка у щурів. Ці ефекти зумовлені зниженням рівня малонового діальдегіду (індикатора переокиснення ліпідів) і гальмуванням зменшення ферментативної активності каталази та супероксиддисмутази у слизовій оболонці шлунка [10].

Захисний ефект на клітини слизової оболонки полісахаридів зі стебел *Opuntia ficus-indica* й екстракту листя *O. europaea* продемонстровано на моделях *in vitro* та *in vivo* [27], зокрема їхній сприятливий вплив на дискомфорт у верхніх відділах ШКТ доведено у клінічному дослідженні [14].

***Malva sylvestris* (калачики лісові)** використовують у народній медицині Бразилії та інших країн для лікування колітів, стоматитів, хронічних бронхітів, фурункулів, абсцесів, контузій, геморою і запальних процесів. Попередні фармакологічні дослідження показали, що екстракти цієї рослини виявляють дію проти геморою і запалень, а також антибактеріальну й антиоксидантну дію завдяки наявності ефірних олій, терпенів, ароматичних сполук, антоціанів, слизу, дубильних речовин та вітамінів А, В і С [26].

Оцінено антиноцицептивний потенціал водного екстракту *M. sylvestris* на кількох моделях болю у мишей [13].

Водний екстракт *M. sylvestris* аналізували в тесті на біль, індукований формаліном, на моделі поведінки, що характеризується першою фазою (нейрогенною), спричиненою прямою

стимуляцією формаліном нервових закінчень із подальшим вивільненням речовини P, і другою фазою переважно через подальшу реакцію запалення в периферичних тканинах. Водний екстракт пригнічував обидві фази болю — нейрогенну (на 61,8 %) і запальну (на 46,6 %) з більшою активністю проти нейрогенної фази, що свідчить про його вплив як на центральному, так і на периферичному рівні. Ацетилсаліцилова кислота була неактивною проти першої фази болю та інгібувала на 39 % пізню фазу, відтворюючи протизапальний ефект на периферичному рівні (рис. 2).

При аналізі моделі болю, спричиненого капсаїцином, водний екстракт *M. sylvestris* виявився ефективним з інгібуванням 62,9 %, що підтвердило антиноцицептивний ефект цього екстракту на нейрогенний біль.

Отже, завдяки антиноцицептивній активності *M. sylvestris* знижується інтенсивність абдомінального болю. Водний екстракт *M. sylvestris* пригнічує обидві фази болю (як нейрогенну, так і запальну), з переважним впливом на нейрогенну фазу, що свідчить про центральний і периферичні ефекти [13].

Альгінат/антацид — це комбінація, яку використовують у деяких лікарських засобах або продуктах для самолікування для усунення симптомів ГЕРХ через механічну дію на рівні шлунка. Коли комбінація альгінат/антацид стикається з вмістом шлунка з низьким рН, вона здатна створити фізичний пліт поверх шлункового соку,

протидіючи його рефлюксу. У кількох випробуваннях *in vitro* та клінічних дослідженнях оцінено ефект альгінату/антациду при лікуванні ГЕРХ окремо або в комбінації з активними сполуками. Крім того, систему альгінат/антацид, що флотує, використовували як носій для пробіотиків, лікарських засобів або рослинних екстрактів [6].

Інші дослідження показали, що альгінат натрію був ефективним у лікуванні ГЕРХ [11], а альгінатно-антацидна композиція, яка містить альгінат натрію та гідрокарбонат натрію, була безпечною й не поступалася омепразолу в досягненні 24-годинного періоду без печії у пацієнтів із помірною ГЕРХ [24].

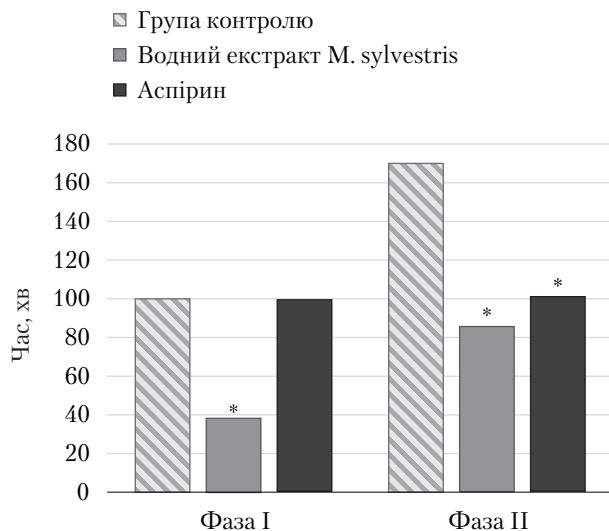
В Італії проведено рандомізоване подвійне сліпе контрольоване клінічне дослідження для оцінки ефективності та безпечності препарату на основі альгінату/гідрокарбонату натрію в поєднанні з екстрактами, отриманими з *Opuntia ficus indica* та *Olea europaea*, пов'язаними з поліфенолами («Mucosave»), на динаміку симптомів ГЕРХ. У дослідження було залучено 118 пацієнтів обох статей із помірним перебігом ГЕРХ, що мали симптоми ГЕРХ тривалістю від 2 до 6 днів на тиждень і отримували «Mucosave» (6 г/добу) або плацебо впродовж 2 міс [6].

Після лікування хворі на ГЕРХ, які отримували комплекс «Mucosave», за опитувальником GERD/HRQoL набрали в середньому ($5,76 \pm 1,3$) бала ($p < 0,01$), у групі плацебо — ($18,15 \pm 2,9$) бала ($p < 0,05$) (рис. 3). Лікування «Mucosave» сприяло зменшенню симптомів, пов'язаних з ГЕРХ, на 74,3 % порівняно з вихідним показником. У групі плацебо зменшення виявив симптомів ГЕРХ, за даними опитувальника GERD/HRQoL, становило лише 17,8 %.

Аналіз даних, отриманих за допомогою опитувальника GSAS (чутлива до змін тяжкості симптомів ГЕРХ), показав, що лікування «Mucosave» знижувало оцінку, отриману під час першого візиту, на 69,8 % ($p < 0,01$), тоді як лікування плацебо — лише на 10,7 % (рис. 4).

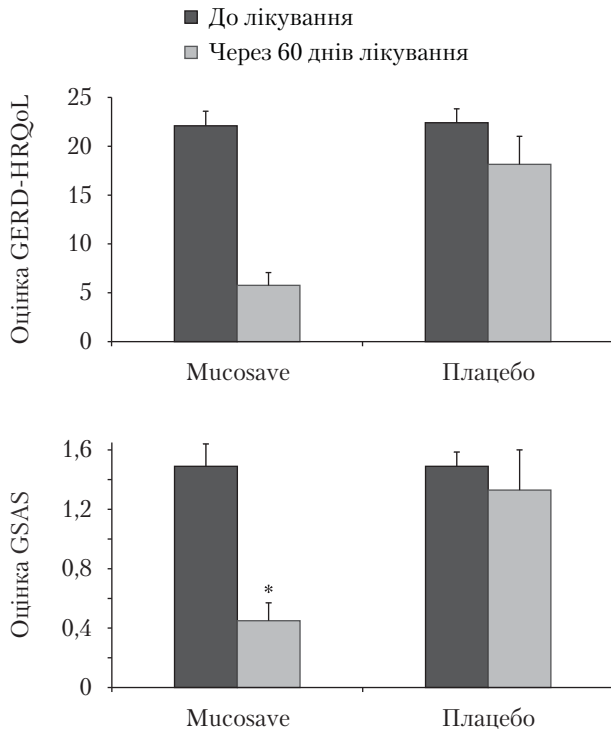
Кількість епізодів печії та кислотної відрижки на тиждень (основні симптоми ГЕРХ) значно зменшилася при лікуванні «Mucosave» (див. рис. 4). У жодного пацієнта із групи плацебо не виявлено повної відсутності обох симптомів. Під час лікування «Mucosave» побічних ефектів не зареєстровано. Отже, комплекс «Mucosave» є ефективним, добре переноситься і може бути рекомендований для зменшення частоти й інтенсивності симптомів, пов'язаних із гастроєзофагеальним рефлюксом.

Зазначене рандомізоване контрольоване дослідження показало, що «Mucosave» у складі



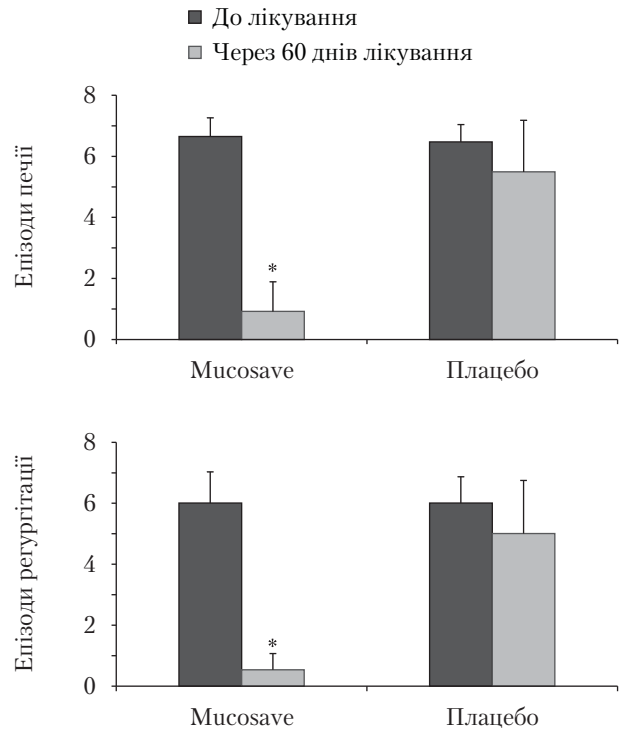
* Статистично значуща різниця щодо групи контролю, якій вводили 0,9 % розчин натрію хлориду ($p < 0,01$).

Рис. 2. Дія водного екстракту *M. sylvestris* і ацетилсаліцилової кислоти в концентрації 10 мг/кг, уведеної внутрішньочеревиною, на тлі індукованого формаліном болю у мишей [13]



* Статистично значуща різниця щодо плацебо (p < 0,05).

Рис. 3. Оцінка за GERD-HRQoL і GSAS до та після 60-денної терапії комплексом із альгінату натрію, солей, полісахаридів *Opuntia ficus-indica* та *Olea europaea* або плацебо [6]



* Статистично значуща різниця щодо плацебо (p < 0,05).

Рис. 4. Кількість епізодів печії та кислотної рефургації на тиждень у пацієнтів із ГЕРХ до та після 60-денної терапії комплексом із альгінату натрію, солей, полісахаридів *Opuntia ficus-indica* та *Olea europaea* або плацебо [6]

«Гастротопу» зменшив вияви симптоматики, пов'язаної з гастроєзофагеальним рефлюксом, за даними обох опитувальників. Отримані дані свідчать про те, що основні симптоми захворювання (печія та кислотна відрижка) майже зникають, а якість життя значно поліпшується. Комбінація природних складових забезпечує ефективне лікування ГЕРХ, яке добре переноситься, за відсутності побічних ефектів.

«Гастротоп» застосовують при печії, дискомфорті та/або болю в епігастрії та/або інших диспепсичних явищах, ГЕРХ, езофагіті, станах, що супроводжуються надмірним кислотоутворенням, для підтримки функцій органів травлення, при загостреннях хронічних захворювань ШКТ.

В Україні «Гастротоп» зареєстрований як дієтична добавка. «Гастротоп» слід призначати по 1 жувальній таблетці після основних прийомів їжі та 1 жувальній таблетці перед сном. Таблетку слід повністю розжувати і проковтнути. Рекомендований термін прийому визначають індивідуально (від 1–2 тиж до 1–2 міс).

На підставі аналізу результатів експериментальних і клінічних досліджень встановлено, що «Гастротоп» добре переноситься та ефективний

для контролю симптомів, пов'язаних із помірними виявами ГЕРХ. Він зменшує печію та кислотну відрижку (з подальшим зменшенням аномального впливу кислоти на стравохід) шляхом зміни кількості епізодів кислотного рефлюксу. Отримані результати свідчать про захисні ефекти «Гастротопу» при ГЕРХ і позитивний вплив на якість життя, пов'язану зі здоров'ям. Захисна дія, імовірно, пов'язана зі здатністю інгредієнтів препарату підтримувати цілісність клітинної мембрани слизової оболонки стравоходу та шлунка завдяки їхній антиоксидантній активності, захисту від окисного пошкодження та цитопротективному ефекту — здатності зміцнювати слизовий бар'єр, який є першою лінією захисту від дії екзогенних та ендогенних пошкоджувальних чинників.

Висновки

Застосування цитопротекторних засобів є перспективним напрямом у фармакотерапії кислотозалежних захворювань, зокрема ГЕРХ як найпоширенішого захворювання у XXI ст. Цитопротектори (наприклад, «Гастротоп») є засобами патогенетичного лікування, їх можна призначати хворим на ГЕРХ як монотерапію,

так і як ад'ювантну терапію на тлі ІПП для зменшення добової дози останніх за потреби тривалого лікування.

Засоби цитопротекторної дії доцільно призначати пацієнтам з ГЕРХ з метою профілактики загострень та за помірних виявів захворювання.

Цитопротектори слід призначати, якщо необхідно відмінити антисекреторні препарати

(зокрема ІПП), наприклад, перед оцінкою персистенції інфекції *H. pylori* або для контролю за ефективністю ерадикації за 2 тиж до проведення аналізу згідно з положеннями Маастрихтського консенсусу VI (2022). Застосування цитопротекторів у комплексній терапії ГЕРХ сприяє зниженню частоти і профілактиці ускладнень за тривалого використання ІПП.

Статтю опубліковано за підтримки компанії «Купфер Біотех, УАБ».

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — І. М. С.;

збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — Г. С. М., І. М. Г., Л. В. С.

Список літератури

1. Сірчак ЄС, Стан МП. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба — актуальна проблема цивілізації XXI століття. *Здоров'я України*. 2020;4 (58):20-2.
2. Скрипник ІМ. Біохімічні механізми розвитку виразки шлунка за умов стресу. *Укр. біохім. журн*. 2001;73 (1):110-4.
3. Скрипник ІМ, Пархоменко ВВ, Гопко ОФ. Оптимізація лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з *Helicobacter pylori*, у поєднанні з ішемічною хворобою серця. *Сучасна гастроентерологія*. 2020;2:24-9. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-2-24>.
4. Скрипник ІМ. Цитопротекторна терапія в сучасній гастроентерології: роль та місце ребаміпіду. *Сучасна гастроентерологія*. 2020;1:55-61. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-1-55>.
5. Фадеєнко ГД, Гріднева СВ. Цитопротектор «Доктовіт»: перспективи застосування при кислотозалежних захворюваннях гастродуоденальної зони. *Сучасна гастроентерологія*. 2023;(3):43-8. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-3-43>.
6. Alecci U, Bonina F, Bonina A, et al. Efficacy and safety of a natural remedy for the treatment of gastroesophageal reflux: a double-blinded randomized-controlled study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2581461 (Epub 2016, Oct 12). doi: 10.1155/2016/2581461.
7. Angeloni C, Malaguti M, Barbalace MC, Hrelia S. Bioactivity of Olive oil phenols in neuroprotection. *Int. J. Mol. Sci*. 2017;18:2230-7. doi: 10.3390/ijms18112230.
8. Butera D, Tesoriere L, Di Gaudio F, Bongiorno A, Allegra M, Pintaudi AM, Kohen R, Livrea MA. Antioxidant activities of sicilian prickly pear (*Opuntia ficus indica*) fruit extracts and reducing properties of its betalains: betanin and indicaxanthin. *J Agric Food Chem*. 2002 Nov 6;50 (23):6895-901. doi: 10.1021/jf025696p. PMID: 12405794.
9. Butterweck V, Semlin L, Feistel B, Pischel I, Bauer K, Verspohl EJ. Comparative evaluation of two different *Opuntia ficus-indica* extracts for blood sugar lowering effects in rats. *Phytother Res*. 2011 Mar;25 (3):370-5. doi: 10.1002/ptr.3271. PMID: 20687136.
10. Chassany O, Holtmann G, Malagelada J, Gebauer U, Doerfler H, Devault K. Systematic review: health-related quality of life (HRQOL) questionnaires in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jun 1;27 (11):1053-70. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03683.x. Epub 2008 Mar 20. PMID: 18363898.
11. Chiu CT, Hsu CM, Wang CC, Chang JJ, Sung CM, Lin CJ, Chen LW, Su MY, Chen TH. Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Nov;38 (9):1054-64. doi: 10.1111/apt.12482. Epub 2013 Sep 11. PMID: 24024757.
12. Dekanski D, Janičević-Hudomal S, Ristić S, Radonjić NV, Petronijević ND, Piperski V, Mitrović DM. Attenuation of cold restraint stress-induced gastric lesions by an olive leaf extract. *Gen Physiol Biophys*. 2009;28 Spec No:135-42. PMID: 19893091.
13. Esteves PE, Sato A, Esquibel MA, de Campos-Buzzi F, Meira AV, Cechinel-Filho V. Antinociceptive activity of *Malva sylvestris* L. *Lat. Am. J. Pharm*. 2009;28 (3):454-6.
14. Galati EM, Mondello MR, Giuffrida D, Dugo G, Miceli N, Pergolizzi S, Taviano MF. Chemical characterization and biological effects of Sicilian *Opuntia ficus indica* (L.) mill. Fruit juice: antioxidant and antiulcerogenic activity. *J Agric Food Chem*. 2003 Aug 13;51 (17):4903-8. doi: 10.1021/jf030123d. PMID: 12903943.
15. Gąsiorowska A. Protection and regeneration of esophageal, pharyngeal, and laryngeal mucosa as a major element in therapy of patients with esophageal and extracardiac reflux symptoms. *Otolaryngol Pol*. 2020 Aug 21;74 (4):40-45. doi: 10.5604/01.3001.0014.3614. PMID: 32909960.
16. Goulas V, Papoti VT, Exarchou V, Tsimidou MZ, Gerathanasis IP. Contribution of flavonoids to the overall radical scavenging activity of olive (*Olea europaea* L.) leaf polar extracts. *J Agric Food Chem*. 2010 Mar 24;58 (6):3303-8. doi: 10.1021/jf903823x. PMID: 20166722.
17. Gyawali CP, Sonu I, Becker L, Sarosiek J. The esophageal mucosal barrier in health and disease: mucosal pathophysiology and protective mechanisms. *Ann N Y Acad Sci*. 2020 Dec;1482 (1):49-60. doi: 10.1111/nyas.14521. Epub 2020 Oct 31. PMID: 33128243.
18. Impellizzeri D, Esposito E, Mazzon E, et al. Olive oil, oleuropein aglycone, in an experimental model of spinal cord injury in mice. *Biochem. Pharmacol*. 2012;83:1413-26. doi: 10.1016/j.bcp.2012.02.001.
19. Koc K, Cerig S, Ucar S, et al. Gastroprotective effects of oleuropein and thymol on indomethacin-induced gastric ulcer in Sprague-Dawley rats. *Drug Chem. Toxicol*. 2018;1-13. doi: 10.1080/01480545.2018.1530261.
20. Krüger L, Pridgen TA, Taylor ER, Garman KS, Blikslager AT. Lubiprostone protects esophageal mucosa from acid injury in porcine esophagus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2020;318 (4):613-23. doi: 10.1152/ajpgi.00086.2019.
21. Larussa T, Imeneo M, Lizza F. Olive tree biophenols in inflammatory bowel disease: when bitter is bitter. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1390. <https://doi.org/10.3390/ijms20061390>.
22. Nie L, Li W, Xue L, Wang L, Shen Y, Fan X. Submucosal gland neoplasms of the esophagus: an update and review. *Esophagus*. 2020 Oct;17 (4):376-384. doi: 10.1007/s10388-020-00758-1. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32621256; PMCID: PMC7497321.
23. Perry KA, Pham TH, Spechler SJ, Hunter JG, Melvin WS, Velanovich V. 2014 SSAT state-of-the-art conference: advances in diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surgery*. 2015;19 (3):458-66.
24. Pouchain D, Bigard MA, Liard F, Childs M, Decaudin A, McVey D. Gaviscon® vs. omeprazole in symptomatic treatment of moderate gastroesophageal reflux: a direct comparative randomised trial. *BMC Gastroenterol*. 2012 Feb 23;12:18. doi: 10.1186/1471-230X-12-18. PMID: 22361121; PMCID: PMC3298711.

25. Rigacci S, Stefani M. Nutraceutical Properties of Olive Oil Polyphenols. An Itinerary from Cultured Cells through Animal Models to Humans. *Int J Mol Sci.* 2016 May 31;17 (6):843. doi: 10.3390/ijms17060843.
26. Ritter MR, Sobierajski GR, Schenkel EP, Mentz LA. Plantas usadas como medicinais no município de Ipê, RS, Brasil. *Rev Bras Farmacog.* 2002;12:51-62.
27. Rizza L, Frasca G, Nicholls M, Puglia C, Cardile V. Caco-2 cell line as a model to evaluate mucoprotective proprieties. *Intern J Pharmaceutics.* 2012;422 (1-2):318-22. doi.org/10.1016/j.ijpharm. 2011.11.019.
28. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Demarzo MG, de Bortoli N, Savarino E. Pharmacological Management of Gastro-Esophageal Reflux Disease: An Update of the State-of-the-Art. *Drug Des Devel Ther.* 2021 Apr 19;15:1609-1621. doi: 10.2147/DDDT.S306371. PMID: 33907381; PMCID: PMC8064680.
29. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, et al. Pathophysiology, diagnosis, and pharmacological treatment of gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13 (4):437-49.
30. Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, Pandolfino JE, Roman S, Gyawali CP; International working group for disorders of gastrointestinal motility and function. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14 (11):665-76. doi: 10.1038/nrgastro.2018.32.
31. Serrilli AM, Frasca G, Rizza L, Bonina FP, Bianco A. Nocelalactone, a new monoterpenoid with anti-inflammatory activity, from *Olea europaea* L., cultivar Nocellara del Belice. *Natural Product Research.* 2013;27 (24):2311-9.
32. Skrypnyk I. Diagnostic and treatment algorithms of ulcerative colitis in Ukraine. *Dig Dis.* 2009;27 (4):550-4. doi: 10.1159/000233296.
33. Tesoriere L, Attanzio A, Allegra M, Gentile C, Livrea MA. Inducible nitric oxide synthase (iNOS)-1 activation and NF- κ B-dependent release of inflammatory mediators and prevents the increase of epithelial permeability in IL-1 β -exposed Caco-2 cells. *Br J Nutr.* 2014 Feb;111 (3):415-23. doi: 10.1017/S0007114513002663. Epub 2013 Aug 9. PMID: 23931157.
34. Trachtenberg S, Mayer AM. Biophysical properties of *Opuntia ficus-indica* mucilage. *Phytochemistry.* 1980;21 (12):2835-43.
35. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006 Aug;101 (8):1900-20; quiz 1943. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
36. Venditti A, Serrilli AM, Rizza L, Frasca G, Cardile V, Bonina FP, Bianco A. Aromadendrine, a new component of the flavonoid pattern of *Olea europaea* L. and its anti-inflammatory activity. *Nat Prod Res.* 2013 Mar;27 (4-5):340-9. doi: 10.1080/14786419.2012.693924. Epub 2012 Jun 12. PMID: 22691108.
37. Wittschier N, Faller G, Hensel A. Aqueous extracts and polysaccharides from Licorice roots (*Glycyrrhiza glabra* L.) inhibit adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric mucosa. *J Ethnopharmacology.* 2009;125 (2):218-23. doi.org/10.1016/j.jep.2009.07.009

I. M. Skrypnyk, G. S. Maslova, I. M. Horodnytska, L. V. Savchenko

Poltava State Medical University

Cytoprotection in gastroesophageal reflux disease and prospects for the use of cytoprotective agents

The analysis of publications is devoted to the problem of treatment and prevention of gastroesophageal reflux disease with the use of cytoprotectors. Special attention is paid to *Gastrotop*, the new complex of plant origin.

Gastrotop (Erbozeta S.p.A, San Marino) is a new medication with cytoprotective action, containing *Mucosave CG*, a standardized complex of polysaccharides from the stems of Indian prickly pear (*Opuntia ficus-indica*, 33.5%), leaves of European olive (*Olea europaea*, 24.0%); a mixture of sodium alginate and salts (sodium alginate — 50 mg, potassium bicarbonate — 10 mg, calcium carbonate — 10 mg), an extract of the leaves of *Malva sylvestris* L. 50 mg. Its action is aimed at the increasing of protection of esophageal and gastroduodenal mucosa from irritating effects of hydrochloric acid, pepsin, and the detergent effect of bile during reflux by means of formation of a strong mucoadhesive biofilm on the walls of the esophagus.

The authors present the results of a randomized, double-blind, controlled clinical trial evaluating the efficacy and safety of a preparation based on alginate/sodium bicarbonate in combination with extracts obtained from *Opuntia ficus indica* and *Olea europaea* related to polyphenols on the dynamics of GERD symptoms. It has been established that *Gastrotop* is well tolerated and effective in controlling symptoms associated with mild GERD manifestations. The results demonstrated the perspective of administration of a standardized complex of polysaccharides as part of *Gastrotop* in cases when it's necessary to cancel antisecretory drugs (in particular, proton pump inhibitors PPIs), for example, before assessing the persistence of *Helicobacter pylori* infection or for the purpose of monitoring of the eradication effectiveness. The use of cytoprotectors in GERD promotes the reduction of incidence and prevention of possible complications, caused by the long-term PPIs' use.

Keywords: cytoprotection, gastric mucosa, erosive and ulcerative lesions, gastroesophageal reflux disease, complex of polysaccharides from stems of Indian prickly pear (*Opuntia ficus-indica*), leaves of European olive (*Olea europaea*), a mixture of sodium alginate and salts, *Malva sylvestris* L. leaf extract. □

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

■ Скрипник ІМ, Маслова ГС, Городницька ІМ, Савченко ЛВ. Цитопротекція при гастроєзофагеальній рефлюксійній хворобі та перспективи використання засобів цитопротекторної дії. Сучасна гастроентерологія. 2023;4:52-59. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-4-52>.

■ Skrypnyk IM, Maslova GS, Horodnytska IM, Savchenko LV. Cytoprotection in gastroesophageal reflux disease and prospects for the use of cytoprotective agents. Modern Gastroenterology (Ukraine). 2023;4:52-59. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-4-52>. Ukrainian.