

# Fitoterapijski pristup liječenju GERB-a

---

Orešković, Lorena

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:180643>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-10**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Lorena Orešković**

**Fitoterapijski pristup liječenju GERB-a**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Fitofarmacija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakognoziju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Marijane Zovko Končić.

*Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Marijani Zovko Končić, na ljubaznosti, razumijevanju i korisnim savjetima tijekom izrade diplomskog rada.*

*Veliko hvala mojoj obitelji što su mi uvijek bili podrška i vjerovali u mene.*

*Hvala svim mojim prijateljima što su mi uljepšali i olakšali dane studiranja.*

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Epidemiološki podaci.....	1
1.2. Patofiziologija GERB-a .....	1
1.3. Nefarmakološki pristup liječenju.....	2
1.4. Farmakološki pristup liječenju .....	2
1.5. Fitoterapijski pristup liječenju.....	3
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	4
3. MATERIJALI I METODE .....	5
3.1. Odabir biljnih pripravaka .....	5
3.2. Odabir kliničkih studija.....	5
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	9
4.1. Fitopreparati antioksidativnog i protuupalnog mehanizma djelovanja.....	9
4.1.1. Aloe vera .....	9
4.1.2. Amla.....	10
4.1.3. Bijeli glog .....	11
4.1.4. Čubar .....	12
4.1.5. Dunja.....	13
4.1.6. Maslina .....	14
4.1.7. Mirta.....	15
4.1.8. Papaja .....	16
4.1.9. Sladić.....	17
4.2. Fitopreparati koji formiraju fizičku barijeru .....	20
4.2.1. Alginati.....	20
4.2.2. Antirefluksne dječje formule .....	21
4.2.2.1. Rogačeva guma .....	21
4.2.2.2. Kukuruzni škrob.....	22
4.2.2.3. Riža.....	22
4.2.2.4. Komparativne studije antirefluksnih dječjih formula.....	22
4.2.3. Pektin.....	22
4.2.4. Ostala vlakna.....	25
4.3. Kombinirani pripravci biljnih vrsta različitih mehanizama djelovanja .....	27

4.3.1. Acidinol sirup .....	27
4.3.2. Banxia Xiexin Tang .....	28
4.3.3. Pepsil i Safoof-e-Katira .....	29
4.3.4. Rikkunshito.....	30
4.3.5. Tongjiang granule .....	34
4.3.6. Wu chu yu tang .....	34
4.3.7. Zhizhukuanzhong kapsule .....	35
5. ZAKLJUČCI .....	37
6. LITERATURA .....	38
7. SAŽETAK/SUMMARY.....	49
7.1. Sažetak .....	49
7.2. Summary .....	50
8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD	

## 1. UVOD

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) definira se, prema Montrealskom konsenzusu, kao patološko stanje koje nastaje zbog refluksa želučanog sadržaja u jednjak, usnu šupljinu te ponekad dišne puteve s posljedicama poput neugodnih simptoma i/ili dodatnih komplikacija. GERB može znatno utjecati na kvalitetu života, a tipični simptomi su žgaravica i regurgitacija. Žgaravica se definira kao neugodno žarenje u retrosternalnom području, a regurgitacija kao osjećaj naglog povratka želučanog sadržaja u usnu šupljinu ili hipofarinks. Također, postoji i ektraezofagealna manifestacija bolesti, a očituje se u obliku atipičnih simptoma kao što su laringitis, kašalj, astma, dentalna erozija i dr. GERB se može manifestirati kao endoskopski negativan ili neerozivni oblik (NERB), odnosno endoskopski pozitivan ili erozivni oblik bolesti. To je kronična bolest te svojim napretkom može uzrokovati dodatne komplikacije poput refluksnog ezofagitisa, strikture, Barrettovog jednjaka te adenokarcinoma jednjaka (Vakil i sur., 2006).

### 1.1. Epidemiološki podaci

GERB je učestala gastrointestinalna bolest. Prevalencija u svijetu, prema sustavnom pregledu, iznosi: 18,1-27,8% u Sjevernoj Americi, 8,8-25,9% u Europi, 2,5-7,8% u Istočnoj Aziji, 8,7-33,1% na Bliskom Istoku, 11,6% u Australiji te 23,0% u Sjevernoj Africi (El-Serag i sur., 2014). Faktori koji pridonose razvoju GERB-a su starija dob, muški spol, rasa, povećani unos analgetika, konzumiranje određene vrste hrane i pića, pušenje, GERB u obiteljskoj anamnezi, odsutnost infekcije bakterijom *H. pylori*, visok indeks tjelesne mase te nedovoljna fizička aktivnost (Yamasaki i sur., 2018).

### 1.2. Patofiziologija GERB-a

Glavni čimbenik nastanka bolesti je nekompetentna antirefluksna barijera koja se sastoji od donjeg ezofagealnog sfinktera (DES), intraabdominalnog dijela jednjaka, dijafragmalnih niti, frenoezofagealnog ligamenta te Hisovog kuta. Tri su moguća razloga nekompetentnosti antirefluksne barijere, a to su: 1) genetski urođena, nedovoljno razvijena antirefluksna barijera, 2) akutna trauma abdomena ili toraksa (udarac, težak teret i ekstremno istežanje sportaša) te 3) kronična trauma (sjedeci i sagnuti položaj, uska odjeća i loša prehrana). Nadalje, oštećenje antirefluksne barijere može uzrokovati hijatalnu herniju, a to stanje ima ulogu u patogenezi GERB-a jer je jednjak zbog otežanog pražnjenja više izložen

kiselini. Međutim, GERB se može razviti i zbog tranzitorne relaksacije DES-a bez prethodne kontrakcije ždrijela i propulzivne peristaltike jednjaka (Pulanić, 2006).

Također, mehanizam GERB-a je istražen i na molekularnoj razini. Smatra se kako razvoju bolesti mogu doprinijeti proupalni faktori poput upalnih citokina (interleukina-6 i interleukina-8), leukociti te oksidativni stres, a u patogenezu GERB-a uključeni su nociceptori poput vaniloidnih receptora osjetljivih na kiselinu, proteazom-aktiviranih receptora i tvar P. Očekuje se kako će razvoj novih antioksidativnih i protuupalnih lijekova pomoći u liječenju GERB-a te omogućiti prevenciju karcinogeneze (Yoshida, 2007).

### **1.3. Nefarmakološki pristup liječenju**

Pacijentima koji boluju od GERB-a preporučuje se promjena prehrane i načina života. Savjetuje se smanjenje tjelesne težine, prestanak konzumiranja kave, alkoholnih i gaziranih pića, prestanak pušenja i izbjegavanje začinjene hrane. Zatim, ne preporučuje se nošenje uske odjeće te obrok dva do tri sata prije odlaska na spavanje. Poželjni su manji obroci tijekom dana, spavanje s podignutim uzglavljem te umjerena fizička aktivnost (Bašić Marković i sur., 2015).

### **1.4. Farmakološki pristup liječenju**

U farmakološkom liječenju GERB-a najčešće se koriste četiri skupine lijekova, a to su inhibitori protonske pumpe (IPP), H<sub>2</sub>-blokatori, antacidi i prokinetici. Kao prva linija i temelj liječenja koriste se IPP kao što su esomeprazol, lansoprazol, omeprazol i pantoprazol. Oni djeluju na vodik-kalij ATP-azu (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-azu) u staničnoj membrani parijetalne stanice sluznice želuca te inhibiraju sekreciju kiseline. Djeluju brzo, a stupanj inhibicije ovisi o trajanju liječenja i upotrijebljenoj dozi. Međutim, u zadnje vrijeme se sve više govori o posljedicama dugotrajne i česte upotrebe IPP-a, a to su fraktura kuka zbog smanjene apsorpcije kalcija, infekcija bakterijom *Clostridium difficile* te izvanbolnička pneumonija.

Blokatori H<sub>2</sub>-receptora (cimetidin, ranitidin, famotidin) koriste se u liječenju noćne žgaravice čak i uz punu, odnosno dvostruku dozu IPP-a. Kompetitivno blokiraju histaminske H<sub>2</sub>-receptore na razini parijetalnih stanica. Iako im je djelovanje relativno brzo, brz je i razvoj farmakološke tolerancije te je stoga ta skupina lijekova potisnuta u drugi plan. Također, dugotrajno korištenje antagonista H<sub>2</sub>-receptora može dovesti do hipoklorhidrije, poremećaja apsorpcije vitamina B<sub>12</sub> te povećanog rasta bakterija.

Antacidi su simptomatski lijekovi koji djeluju tako što neutraliziraju želučanu kiselinu, međutim ne liječe upalu. Iako su u OTC režimu, potrebno je biti oprezan s njihovim korištenjem. Naime, antacidi na bazi magnezija mogu uzrokovati dijareju, a na bazi aluminija konstipaciju. Također, uočen je „rebound fenomen“ nakon prestanka djelovanja antacida, odnosno povratna hipersekrecija kiseline. Kao adjuvantna terapija uz IPP mogu se koristiti i prokinetici (cisaprid i metoklopramid). Oni povisuju tonus DES-a, relaksiraju antrum pilorusa te dovode do bržeg pražnjenja želuca, ali mogu imati i ozbiljnije nuspojave (Francetić i sur., 2015; Vrdoljak, 2012).

Nadalje, postoji još jedna terapijska opcija, a to je lijek sukralfat koji se sastoji od soli saharoze i sulfatnog aluminijevog hidroksida. Djelovanje postiže formiranjem fizičke barijere između želučane sluznice i kiselog sadržaja želuca te dovodi do oporavka sluznice želuca i cijeljenja ulkusa. Poput antacida, sukralfat ima ograničenu ulogu u liječenju erozivnog ezofagitisa pa se smatra dodatnom terapijom u liječenju GERB-a (Wang i sur., 2013).

### **1.5. Fitoterapijski pristup liječenju**

Dugotrajna primjena inhibitora želučane kiseline može uzrokovati neželjene posljedice poput povećanog rizika od pneumonije, osteoporotskog prijeloma kostiju, malapsorpcije mikronutrijenata, pretjeranog rasta bakterija u želucu i tankom crijevu, ezofagealne kandidijaze, alergije na hranu i drugih. Dokumentirano je da lijekovi koji inhibiraju sekreciju želučane kiseline ne rješavaju osnovni uzrok GERB-a te se nakon ukidanja njihovog korištenja simptomi mogu ubrzo vratiti. Također, neki pacijenti mogu razviti rezistenciju na djelovanje tih lijekova. Stoga je ovo dobro područje gdje alternativni, odnosno fitoterapijski pristup liječenju može ostvariti dobre rezultate ako se fokusira na sami uzrok bolesti ili ako se reduciraju simptomi pomoću biljnih pripravaka blažeg djelovanja uz manje nuspojave (Yarnell i Abascal, 2010).



## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

GERB je gastrointestinalna bolest od koje danas pati sve veći broj populacije. Karakteriziraju ju neugodni simptomi koji utječu na kvalitetu života pacijenta, a ponekad se javljaju i dodatne komplikacije. S ciljem ublažavanja simptoma najčešće se koriste lijekovi iz skupine inhibitora protonske pumpe ili antagonista histaminskih receptora. Ti lijekovi nisu uvijek potpuno učinkoviti ili uzrokuju nuspojave koje je onda potrebno dodatno liječiti te se iz tog razloga ljudi sve više okreću prirodnim načinima liječenja. Postoje mnoge biljne vrste koje se tradicionalno koriste i za koje se smatra da su učinkovite u liječenju takvog stanja, međutim njihova djelotvornost nije uvijek utemeljena na znanstvenim dokazima. Stoga je cilj ovog diplomskog rada bio pronaći i sistematizirati kliničke studije koje su istražile učinak biljnih pripravaka u liječenju i ublažavanju simptoma GERB-a.

### 3. MATERIJALI I METODE

#### 3.1. Odabir biljnih pripravaka

Svrha inicijalnog pretraživanja literature bila je pronaći fitopreparate za koje su provedena klinička ispitivanja njihove učinkovitosti u liječenju GERB-a. Pretražene su baze podataka PubMed i Scopus.

U prvom pretraživanju baze PubMed uključen je filter za kliničke studije te su korištena dva dodatna filtera vezana za temu kako bi rezultat pretraživanja bili znanstveni radovi koji se odnose na dodatke prehrani i komplementarnu medicinu, a ne standardni lijekovi korišteni u liječenju GERB-a. Upisani su sljedeći pojmovi: ("Gastroesophageal reflux disease") OR ("Gastroesophageal reflux") OR (GERD) OR ("Gastro oesophageal reflux") OR (GORD) OR (reflux) OR (regurgitation) OR (heartburn). Dok je u drugom pretraživanju baze PubMed također uključen filter za kliničke studije, a upisani su sljedeći pojmovi: ((plant) OR (herb) OR (extract) OR (syrup) OR (oil)) AND (("Gastroesophageal reflux disease") OR ("Gastroesophageal reflux") OR (GERD) OR ("Gastro oesophageal reflux") OR (GORD) OR (reflux) OR (regurgitation) OR (heartburn)).

Zatim je pretražena druga baza podataka Scopus. U tražilicu su upisani pojmovi: (("Gastroesophageal reflux") OR (GERD)) AND ((plant) OR (herb) OR (extract) OR (syrup) OR (oil)). Ti pojmovi su pretraženi u naslovu, sažetku i ključnim riječima.

Biljne vrste koje su pronađene su sljedeće: *Aloe vera* (L.) Burm.f., *Carica papaya* L., *Crataegus mongyna* Jacq., *Cydonia oblonga* Mill., *Glycyrrhiza glabra* L., *Myrtus communis* L., *Olea europaea* L., *Phyllanthus emblica* L. i *Satureja hortensis* L.

Ostali ispitani fitopreparati su: Acidinol sirup, alginati, antirefluksne dječje formule, Banxia Xiexin Tang, pektin, Pepsil i Safoof-e-Katira, različita vlakna, Rikkunshito, Tongjiang granule, Wu chu yu tang i Zhizhukuanzhong kapsule.

#### 3.2. Odabir kliničkih studija

Nakon što je utvrđeno za koje sve biljne pripravke postoje kliničke studije koje su ispitale njihovu djelotvornost u liječenju GERB-a, pretražen je svaki fitopreparat posebno uz sljedeće pojmove: (("Gastroesophageal reflux disease") OR ("Gastroesophageal reflux") OR (GERD) OR ("Gastro oesophageal reflux") OR (GORD) OR (reflux) OR (regurgitation) OR (heartburn)) AND ((fitopreparat) OR (sinonim)). Pretražene su već spomenute baze podataka

PubMed i Scopus. U bazi PubMed uključen je filter za kliničke studije, a u bazi Scopus je u slučaju velikog broja identificiranih studija u ključnoj riječi pretražena riječ „human“.

U diplomski rad uključeno je ukupno 47 kliničkih studija. Većina studija bile su randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja (RKKI) među kojima najčešće dvostruko slijepa randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja (DSRKKI), ali bilo je i jednostruko slijepih randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja (JSRKKI) kao i otvorenih randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja (ORKKI). Provedena su i ukrižena randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja (URKKI), odnosno ukrižena dvostruko slijepa randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja (UDSRKKI) ili ukrižena jednostruko slijepa randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja (UJSRKKI). Ostale studije bile su otvorena nekontrolirana klinička ispitivanja (ONKI), otvorena retrospektivna klinička ispitivanja (ORKI) ili otvorena nerandomizirana kontrolirana klinička ispitivanja (ONKKI).

Studije su provedene na muškim i ženskim pojedincima sa simptomima GERB-a neovisno o dobi. Uključene su cjelovite studije na engleskom jeziku, osim jednog sažetka studije provedene za Tongjiang granule. Uvrštena su i dva pregledna rada zbog identifikacije velikog broja pojedinačnih studija kao što je to bio slučaj kod alginata i dječjih antirefluksnih formula. U tom slučaju odabrani su pregledni radovi najnovijeg datuma kako bi podaci bili najvjerodostojniji. Svi rezultati pretraživanja prikazani su u tablici koja slijedi (Tablica 1.).

Tablica 1. Rezultati pretraživanja (veljača, 2020.)

Fitopreparat	Fitopreparat OR sinonim	Broj pronađenih studija	Broj odabranih studija	Odabrane studije
<i>A. vera</i>	("Aloe vera")	1 PubMed 33 Scopus	2	(Panahi i sur., 2016; Panahi i sur., 2015)
Acidinol	(acidinol)	0 Pubmed 2 Scopus	1	(Nautiyal i Maniar, 2013)
Antirefluksna dječja formula	(thickener) OR (thickened) OR (thickening) OR ("anti regurgitation") OR ("infant formula"), filter "review"	163 PubMed 141 Scopus	1	(Salvatore i sur., 2018)
Alginati	(alginate), filter "review"	104 PubMed 49 Scopus	1	(Leiman i sur., 2017)
Banxia Xiexin Tang	("banxia xiexin tang") OR (BXT) OR ("pinellia decoction")	1 PubMed 6 Scopus	1	(Xu, 2006)

Fitopreparat	Fitopreparat OR sinonim	Broj pronađenih studija	Broj odabranih studija	Odabrane studije
<i>C. monogyna</i>	("Crataegus monogyna") OR OR ("common hawthorn")	0 PubMed 3 Scopus	1	(Moeini i sur., 2016)
<i>C. oblonga</i>	("Cydonia oblonga") OR (quince)	4 Pubmed 13 Scopus	3	(Naeimi i sur., 2019; Shakeri i sur., 2018; Zohalinezhad i sur., 2015)
<i>C. papaya</i>	("Carica papaya") OR (pawpaw)	1 PubMed 11 Scopus	1	(Muss i sur., 2013)
<i>G. glabra</i>	("Glycyrrhiza glabra") OR (liquorice) OR ("glycyrrhetic acid") OR (carbenoxolone)	10 PubMed 131 Scopus	5	(Brown i sur., 2015; Di Pierro i sur., 2013; Maxton i sur., 1990; Young i sur., 1986; Reed i Davies, 1978)
<i>M. communis</i>	("Myrtus communis") OR (myrtle)	1 PubMed 11 Scopus	2	(Salehi i sur., 2017; Zohalinezhad i sur., 2016)
<i>O. europaea</i>	("Olea europaea") OR (olive)	2 PubMed 66 Scopus	2	(Alecci i sur., 2016; Karamanolis i sur., 2006)
<i>P. emblica</i>	("Phyllanthus emblica") OR (amla) OR ("emblic myrobalan")	1 PubMed 7 Scopus	1	(Karkon Varnosfaderani i sur., 2018)
Pektin	(pectin)	10 PubMed 35 Scopus	6	(Adachi i sur., 2012; Farup i sur., 2009; Miyazawa i sur., 2008; Waterhouse i sur., 2000; Havelund i Aalykke, 1997; Havelund i sur., 1997)
Pepsil, Safoof-e- Katira	(pepsil) OR (safoof-e- katira)	1 PubMed 1 Scopus	1	(Toseef i sur., 2015)
Rikkunshito	(rikkunshito)	11 PubMed 51 Scopus	10	(Kawai i sur., 2017; Odaka i sur., 2017; Otake i sur., 2015; Kawahara i sur., 2014; Sakata i sur., 2014; Tominaga i sur., 2014; Takiguchi i sur., 2013; Gunji i sur., 2013; Morita i sur., 2012; Tominaga i sur., 2012)
<i>S. hortensis</i>	("Satureja hortensis") OR ("summer savory")	0 PubMed 4 Scopus	1	(Faghihi Kashani i sur., 2018)
Tongjiang granule	(tongjiang)	2 PubMed 4 Scopus	2	(Li i sur., 2013; Li i sur., 2011)
Vlakna	(fiber) OR (fibre) + Scopus filteri (article, u ključnim riječima: human i GERD, engleski jezik)	59 PubMed 843 Scopus	6	(Morozov i sur., 2018; Viramontes-Hörner i sur., 2015; Niv i sur., 2012; DiSilvestro i sur., 2011; Hughes i sur., 2011; Florén i Johnsson, 1989)

Fitopreparat	Fitopreparat OR sinonim	Broj pronađenih studija	Broj odabranih studija	Odabrane studije
Wu chu yu tang	("wu zhu yu tang") OR ("wu chu yu tang") OR ("evodia decoction")	1 PubMed 1 Scopus	1	(Shih i sur., 2019)
Zhizhukuanzhong kapsule	(zhizhukuanzhong) OR (ZZKZC) OR ("zhi zhu")	1 PubMed 1 Scopus	1	(Zhang i sur., 2012)

Unutar svakog poglavlja, rezultati studija predstavljeni su u vidu tablica koje su ukratko iznijele glavne podatke o dizajnu studije, odnosno podatke o tipu studije, trajanju studije, ishodima koji su praćeni, broju i osobinama pacijenata koji su u njoj sudjelovali, pripravku koji je korišten, njegovoj dozi i standardizaciji kao i sastavnicama koje se u njemu nalaze, putu i načinu primjene, pripravku koji je korišten za usporedbu te glavnim rezultatima studije, uključujući i opažene nuspojave.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Fitopreparati antioksidativnog i protuupalnog mehanizma djelovanja

U ovu skupinu svrstane su biljne vrste kojima je antioksidativni, odnosno protuupalni učinak osnovni mehanizam djelovanja. Već je spomenuto kako oksidativni stres i upala igraju važnu ulogu u patogenezi GERB-a, stoga pripravci antioksidativnog i protuupalnog djelovanja mogu služiti kao učinkovita terapijska opcija (Yoshida, 2007). Antioksidansi su spojevi koji u maloj koncentraciji preveniraju ili odgađaju oksidaciju supstrata. Kada je organizam izložen velikoj količini slobodnih radikala, ugrožen je endogeni antioksidativni sustav, a time on ne osigurava potpunu zaštitu. Kako bi se nadoknadio taj deficit mogu se koristiti egzogeni antioksidansi dobiveni putem hrane, dodataka prehrani ili lijekova. Najpoznatiji među njima su fenolni spojevi, karotenoidi, vitamin C te minerali selen i cink (Francenia Santos-Sánchez i sur., 2019).

Najčešće aktivne komponente biljnih vrsta ove skupine su fenolni spojevi koji djeluju tako što doniraju atom vodika slobodnim radikalima i čine ih stabilnijima te sprječavaju daljnje reakcije oksidacije (Francenia Santos-Sánchez i sur., 2019). Također, antioksidativno djelovanje fenola nesumnjivo pridonosi njihovoj protuupalnoj ulozi jer prekidaju upalni proces izazvan slobodnim radikalima (Yahfoufi i sur., 2018). Zatim, istraživanja su pokazala kako aktivne komponente biljne vrste s protuupalnim svojstvima, kao što je to sladić, mogu povećati koncentraciju prostaglandina koji djeluju protektivno na sluznicu želuca te također produžiti životni vijek stanica želuca, a utvrđen je i anti-pepsinski učinak (Aly i sur., 2005). Polisaharidi, aktivne komponente biljnih vrsta kao što su *A. vera*, imaju sposobnost hvatanja slobodnih radikala te inhibicije lipidne peroksidacije te im se u zadnje vrijeme pridodaje sve više pažnje u znanstvenim istraživanjima (Yu i sur., 2018).

#### 4.1.1. Aloe vera

*Aloe vera* (L.) Burm.f., Xanthorrhoeaceae je višegodišnja sukulentna biljka zelenih listova spojenih u oblik rozete. Raste u toplijim i suhim područjima poput pustinja (Sanchez i Watson, 2016), a njene najvažnije bioaktivne komponente koje pridonose njenom farmakološkom djelovanju su polisaharidi poput acemanana te različiti fenolni spojevi (Minjares-Fuentes i Femenia, 2019).

Provedene su dvije studije koje su ispitale učinak sirupa *A. vere* u liječenju GERB-a (Tablica 2.). Ukupno je ispitano 164 pacijenata u trajanju od četiri, odnosno šest tjedana. U

prvoj studiji korišten je *per os* sirup *A. vere* (10 mL dnevno) kao monoterapija te standardiziran na 5 mg/mL polisaharida, a kao usporedba su korišteni omeprazol (20 mg) i ranitidin (150 mg, dva puta dnevno). U drugoj je studiji također korišten sirup *A. vere* (10 mL) uz pantoprazol (40 mg), a kao usporedba je korišten samo pantoprazol. Ispitanici su bili pacijenti u dobi od 18 do 65 godina u prvoj, odnosno muški pacijenti stariji od 40 godina u drugoj studiji koji su izlažući se iperitu u ratu oboljeli od GERB-a. *A. vera* se u obje studije pokazala učinkovitim biljnim pripravkom. U prvoj je studiji pomoću RDQ upitnika (engl. Reflux Disease Questionnaire) utvrđeno smanjenje žgaravice, regurgitacije, nadutosti, podrigivanja, disfagije, mučnine, dok je u drugoj studiji uočeno poboljšanje rezultata RSI upitnika (engl. Reflux Symptom Index). Zabilježene su nuspojave poput vrtoglavice i boli u trbuhu u prvoj studiji, no uočeno je i dalje manje nuspojava nego u kontrolnoj skupini (Panahi i sur., 2016; Panahi i sur., 2015).

Tablica 2. Sažetak studija s pripravcima vrste *A. vera*

	Studija 1	Studija 2
Dizajn studije	ORKKI	ORKKI
Pripravak	Sirup <i>A. vere</i>	Sirup <i>A. vere</i>
Pacijenti	79 pacijenata (18-65 godina)	85 muških pacijenata (>40 godina)
Trajanje	4 tjedana	6 tjedana
Doza	10 mL dnevno	10 mL dnevno
Usporedba	Omeprazol (20 mg/dne) ili ranitidin (300 mg/dne)	1. grupa: pantoprazol (40 mg dnevno) i 10 mL sirupa <i>A. vere</i> 2. grupa: pantoprazol (40 mg dnevno)
Standardizacija	5 mg/mL polisaharida	Ne
Dodatne tvari	Ne	Ne
Put primjene	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>
Nuspojave	Vrtoglavica i bol u trbuhu ( <i>A. vera</i> skupina) Glavobolja, konstipacija i žgaravica (omeprazol) Konstipacija, žgaravica i dijareja (ranitidin)	Ne
Ishodi	↓ svih mjerenih simptoma slično u svim grupama (RDQ upitnik)	↓ RSI rezultat, učinkovitija je terapijska skupina
Učink	Učinkovito	Učinkovito
Literatura	(Panahi i sur., 2015)	(Panahi i sur., 2016)

#### 4.1.2. Amla

Amla (*Phyllanthus emblica* L., Euphorbiaceae) je listopadna ayurvedska biljka zeleno-žutih cvjetova i malih okruglih plodova. Bogat je izvor vitamina C, aminokiselina i minerala, a sadrži i fenolne komponente, trjeslovine, filembeličnu kiselinu, filembelin, rutin, kurkuminoide te emblikol. Trjeslovine emblikanin A i B zaslužne su za njen snažan antioksidativan učinak (Krishnaveni i Mirunalini, 2010).

Jedna studija ispitala je utjecaj amle na NERB (Tablica 3.). Sudjelovalo je ukupno 68 muških i ženskih pacijenata od 16 do 80 godina koji su unatrag tri mjeseca imali simptome

poput žgaravice, regurgitacije te epigastralgije. Također, pacijenti su prethodno dobili upute o promjenama životnog stila te su oni kojima su se poboljšali simptomi isključeni iz ispitivanja. Studija je trajala ukupno četiri tjedana, a pacijenti su oralno uzimali tablete napravljene od suhog praha plodova amle u dozi od dvije tablete po 500 mg dva puta dnevno poslije jela. Pripravak je bio standardiziran na 68,75 mg ukupnih fenola koji su izraženi kao ekvivalenti galne kiseline, a tablete nisu sadržavale dodatne aktivne tvari. Kao usporedba su korištene placebo tablete sastavljene od kukuruznog škroba. Pacijenti su ispitani pomoću QOLRAD (engl. Quality of Life in Reflux and Dyspepsia) upitnika koji procjenjuje kvalitetu života bolesnika te se *P. emblica* pokazala učinkovitom biljnom vrstom u liječenju NERB-a. Zabilježeno je klinički značajno smanjenje ozbiljnosti simptoma žgaravice i regurgitacije u odnosu na placebo bez opaženih nuspojava (Krishnaveni i Mirunalini, 2010).

Tablica 3. Sažetak studije s pripravkom vrste *P. emblica*

Dizajn studije	DSRKKI
Pripravak	Tablete napravljene od suhog praha plodova amle
Pacijenti	68 pacijenata (16-80 godina)
Trajanje	4 tjedana
Doza	1000 mg, dva puta dnevno
Usporedba	Placebo
Standardizacija	68,75 mg ukupnih fenola (ekvivalenti galne kiseline)
Dodatne tvari	Ne
Put primjene	<i>Per os</i>
Nuspojave	Ne
Ishodi	Značajnije ↓frekvencije i ozbiljnosti žgaravice i regurgitacije u odnosu na placebo
Učinak	Učinkovito
Literatura	(Krishnaveni i Mirunalini, 2010)

#### 4.1.3. Bijeli glog

Bijeli glog (*Crataegus monogyna* Jacq., Rosaceae) je grm ili malo drvo crvenih plodova koji sazrijevaju sredinom jeseni te se koriste za pripremu želea, pekmeza i sirupa. Znanstveni dokazi upućuju na antioksidativna svojstva bijelog gloga za koja su zaslužne aktivne komponente poput epikatehina, hiperozida i klorogenične kiseline (Nabavi i sur., 2015). Djelatne tvari u plodu bijelog gloga su flavonoidi, antocijanini i procijanidini te fenolne kiseline (Moeini i sur., 2016).

Jedna studija je ispitala utjecaj ploda bijelog gloga (*C. monogyna*) na GERB (Tablica 4.). Ukupno je sudjelovalo 80 muških i ženskih pacijenata u dobi od 20 do 60 godina, a studija je trajala četiri tjedna. Korišten je sirup sastavljen od plodova bijelog gloga te je primijenjen oralno u dozi od 5 mL. Sirup nije bio standardiziran te nisu korištene dodatne tvari, a kao usporedba je korišten placebo u istoj dozi. Bijeli glog se pokazao učinkovitim u reduciranju tipičnih simptoma GERB-a poput regurgitacije i žgaravice, međutim nije imao



utjecaja na atipične simptome kao što su dispneja, bol u prsima, kašalj i disfagija. Nuspojave su bile rijetke poput prolazne mučnine i nadutosti (Moeini i sur., 2016).

Tablica 4. Sažetak studije s pripravkom vrste *C. monogyna*

Dizajn studije	DSRKKI
Pripravak	Sirup plodova bijelog gloga
Pacijenti	80 pacijenata (20-60 godina)
Trajanje	4 tjedana
Doza	5 mL poslije jela
Usporedba	Placebo
Standardizacija	Ne
Dodatne tvari	Ne
Put primjene	<i>Per os</i>
Nuspojave	Prolazna nadutost i mučnina
Ishodi	Smanjila se regurgitacija i žgaravica, bez utjecaja na atipične simptome GERB-a
Učinak	Učinkovito
Literatura	(Moeini i sur., 2016)

#### 4.1.4. Čubar

Čubar (*Satureja hortensis* L., Lamiaceae) je jednogodišnja biljka bijelih i šarenih malih cvjetova koji cvatu ljeti (Yazdanpanah i sur., 2011). U ekstraktima i eteričnom ulju biljke dominiraju polifenoli, odnosno flavonoidi koji su odgovorni za njen antioksidativni i protuupalni učinak (Fierascu i sur., 2018). U Iranu se *S. hortensis* tradicionalno koristi kao povrće te u liječenju blagog i umjerenog oblika GERB-a. Smatra se kako je karvakrol, sastojak eteričnog ulja, zaslužan za poboljšanje simptoma vezanih uz dismotilitet, dok protuupalni i antioksidativni učinak biljke može utjecati na poboljšanje žgaravice i boli (Faghihi Kashani i sur., 2018).

Provedena je studija koja je ispitivala utjecaj *S. hortensis* na GERB (Tablica 5.). Ukupno je sudjelovalo 58 muških i ženskih ispitanika (18-65 godina) koji su bolovali od blagog ili umjerenog oblika GERB-a u studiji koja je trajala četiri tjedana. Oralno su primijenjene kapsule napravljene od praha cijele biljke u dozi od 500 mg tri puta dnevno prije jela, a kao placebo su korištene kapsule punjene kukuruznim škrobom. Ispitanicima su u terapijskoj i placebo skupini savjetovane promjene životnog stila poput izbjegavanja jela tri sata prije spavanja, začinjene hrane, čokolade, kave i citrusa te je preporučeno spavanje s uzglavljem. Pomoću FSSG (engl. Frequency Scale for the Symptoms of GERD) upitnika utvrđeno je smanjenje simptoma u obje skupine bez statistički značajne razlike između placeba i *S. hortensis*. Autori studije smatraju kako su promjene životnog stila utjecale na takav ishod te ukazuju kako je potrebno provesti dodatne studije u kojima će biti korišten drugi oblik *S. hortensis* u većoj dozi na većem broju ispitanika. Postoji mogućnost da je u obliku praha u kapsulama sadržano manje djelatne tvari nego što bi to potencijalno bilo u

nekim drugim farmaceutskim oblicima te je potrebna i treća skupina ispitanika koja bi koristila samo pripravak *S. hortensis* bez promjene životnog stila. Nuspojave nisu zabilježene (Faghihi Kashani i sur., 2018).

Tablica 5. Sažetak studije s pripravkom vrste *S. hortensis*

Dizajn studije	DSRKKI
Pripravak	Kapsule cijele usitnjene biljke <i>S. hortensis</i>
Pacijenti	58 pacijenata (18-65 godina, blagi ili umjereni oblik GERB-a)
Trajanje	4 tjedana
Doza	500 mg, tri puta dnevno prije jela
Usporedba	Placebo (kapsule od kukuruznog škroba)
Standardizacija	Ne
Dodatne tvari	Ne
Put primjene	<i>Per os</i>
Nuspojave	Ne
Ishodi	↓simptoma u terapijskoj, ali i placebo skupini (FSSG upitnik)
Učinak	Neučinkovito
Literatura	(Faghihi Kashani i sur., 2018)

#### 4.1.5. Dunja

Dunja (*Cydonia oblonga* Mill., Rosaceae) je grm ili malo stablo kojeg karakteriziraju plodovi žute boje. Cvate u proljeće te ima blijedo roze cvjetove (Ashraf i sur., 2016). Dunja sadrži kiselu bijelo-žutu pulpu, a najčešće se koristi u pripremi pekmeza i želea (Silva i sur., 2004). Bogata je fenolima, flavonoidima, terpenoidima, trjeslovinama, šećerima, organskim kiselinama te glikozidima (Ashraf i sur., 2016).

Provedene su tri studije koje su ispitale učinak dunje (Tablica 6.). Ispitivanja su provedena na ukupno 308 pacijenata. Ispitanici su u prvoj studiji bili djeca, u drugoj trudnice te u trećoj pacijenti mlađi od 18 godina, a sudjelovali su u studijama u trajanju od četiri tjedna. Ekstrakt pulpe dunje korišten je *per os*, a doze su iznosile 0,5 mL/kg dnevno uz ranitidin u prvoj, 10 mg poslije jela u drugoj te 0,6 mL/kg dnevno u trećoj studiji. Kontrolna skupina uzimala je ranitidin u kombinaciji s placebom dunje u prvoj, ranitidin u drugoj, a omeprazol u trećoj studiji. Pripravci dunje bili su standardizirani na  $2,01 \pm 0,31$  mg/mL u prvoj, odnosno 3,16 mg/g ukupnih fenola izraženih kao ekvivalenti galne kiseline u drugoj te 67-77% suhog ostatka u trećoj studiji. U prvoj studiji zabilježeno je smanjenje povraćanja, odbijanja hrane, podrigivanja, boli u trbuhu, no nije bilo statistički značajnog utjecaja na gutanje i gušenje kod djece u odnosu na kontrolnu grupu. U druge dvije studije utvrđena je učinkovitost sirupa dunje slična ranitidinu, odnosno omeprazolu. Učinak je u drugoj studiji nastupio brže, a u trećoj se zadržao čak dva tjedna duže. Zaključno, *C. oblonga* pokazala se kao dobra zamjena standardnim lijekovima u liječenju GERB-a bez neželjenih nuspojava (Naeimi i sur., 2019; Shakeri i sur., 2018; Zohalinezhad i sur., 2015).

Tablica 6. Sažetak studija s pripravcima vrste *C. oblonga*

	Studija 1	Studija 2	Studija 3
Dizajn studije	DSRKKI	ORKKI	DSRKKI
Pripravak	Ekstrakt pulpe, sirup	Ekstrakt pulpe, umak	Ekstrakt pulpe, sirup
Pacijenti	91 djece (12-48 mjeseci)	137 trudnica (18-35 godina)	80 pacijenata (0-18 godina)
Trajanje	4 tjedana	4 tjedana	4 tjedana
Doza	0,5 mL/kg/dne	10 mg poslije jela	0,6 mL/kg/dne
Usporedba	1. grupa: ranitidin sirup (8 mg/kg/dne) i sirup dunje nakon jela 2. grupa: ranitidin sirup i placebo sirup dunje	1. grupa: ekstrakt dunje 2. grupa: ranitidin (150 mg, dva puta dnevno)	1. grupa: ekstrakt dunje 2. grupa: omeprazol (1 mL/kg/dne)
Standardizacija	2,01 ± 0,31 mg/mL ukupnih fenola (izraženi kao ekvivalenti galne kiseline)	3,16 mg/g ukupnih fenola (izraženi kao ekvivalenti galne kiseline)	67-77 % suhog ostatka
Dodatne tvari	Ne	Ne	Ne
Put primjene	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>
Nuspojave	Ne	Ne	Ne
Ishodi	↓povraćanja, odbijanja hrane, podrigivanja i boli u truhu, statistički neznačajan utjecaj na gutanje i gušenje	Učinak sličan ranitidinu, ↓simptoma GERB-a, učinak dunje je nastupio brže	Jednako učinkovito kao i omeprazol, učinak dunje se zadržao i dva tjedana nakon
Učinak	Učinkovito	Učinkovito	Učinkovito
Literatura	(Naeimi i sur., 2019)	(Shakeri i sur., 2018)	(Zohalinezhad i sur., 2015)

#### 4.1.6. Maslina

Maslina (*Olea europaea* L., Oleaceae) je zimzeleno drvo malih plodova koji služe za izradu maslinovog ulja (Khan i sur., 2007). Maslinovo ulje sadrži zasićene i nezasićene masne kiseline te antioksidanse poput tokoferola (vitamina E) i fenola (Ghanbari i sur., 2012). Ekstrakt lista masline ima antioksidativna, odnosno posljedično gastroprotektivna svojstva. Proučen je doprinos flavonoida u hvatanju slobodnih radikala te je primijećeno kako je luteolin-7-O-glukozid jedan od dominantnih antioksidansa u listu masline (Alecci i sur., 2016).

Dvije studije su proučavale utjecaj masline na GERB (Tablica 7.). Ukupno je ispitano 125 pacijenata u trajanju od dva do šest mjeseci. Pacijenti prve studije, u dobi od 42 do 72 godine, bili su podvrgnuti gastrektomiji te su posljedično razvili GERB, a prethodno su neuspješno liječeni uobičajenom terapijom, dok su ispitanici druge studije bili muški i ženski pacijenti starosti od 36 do 64 godina. Sudionici prve studije su konzumirali žlicu (15 mL) nestandardiziranog maslinovog ulja šest puta dnevno nakon jela (poželjna su bila četiri obroka), dok su u drugoj studiji pacijenti uzimali *per os* 6 g pripravka dnevno koji je sadržavao natrijev alginat/bikarbonat te ekstrakte kladodija indijske smokve i lista masline, a pripravak je bio standardiziran pomoću HPLC-a na 3,7 do 4,3% w/w ukupnih polifenola. U prvoj je studiji korišten monopreparat masline, dok su u drugoj korištene dodatne tvari poput

500 mg natrijevog alginata, 300 mg natrijevog bikarbonata te ekstrakta indijske smokve (*Opuntia ficus-indica*). Usporedne grupe u prvoj studiji nije bilo, dok je u drugoj korišten placebo. Liječenje ispitanika prve studije rezultiralo potpunim izostankom simptoma za tri pacijenta, a kod četiri pacijenta su se simptomi smanjili te su autori to pripisali sposobnosti maslinovog ulja u vezanju žučnih kiselina. Također, u drugoj se studiji smanjio refluks kiseline i regurgitacija hrane, odnosno poboljšala se kvaliteta života i rezultati GERD-HRQoL (engl. Gastroesophageal Reflux Disease-Health-Related Quality of Life) i GSAS (engl. Gastroesophageal Reflux Disease Symptom Assessment Scale) upitnika. Nuspojave nisu zabilježene. Pripravci masline su se pokazali učinkovitim u liječenju simptoma GERB-a, iako treba uzeti u obzir kako je u prvoj studiji bio ispitan manji broj pacijenata, a u drugoj studiji su bile prisutne i dodatne tvari koje su možda dijelom odgovorne za opaženi učinak (Alecci i sur., 2016; Karamanolis i sur., 2006).

Tablica 7. Sažetak studija s pripravcima vrste *O. europaea*

	Studija 1	Studija 2
Dizajn studije	ONKI	DSRKKI
Pripravak	Žlica maslinovog ulja	Kladodij indijske smokve ( <i>O. ficus-indica</i> ) i ekstrakt lista masline ( <i>O. europaea</i> )
Pacijenti	7 pacijenata (gastrektomija, 42-72 godina)	118 pacijenata (36-64 godina)
Trajanje	2 do 6 mjeseci praćenja pacijenata	2 mjeseca
Doza	Žlica maslinovog ulja (15 mL, šest puta dnevno, poslije jela)	6 g dnevno
Usporedba	Ne	Placebo (maltodekstrin)
Standardizacija	Ne	23-25% w/w suhog ostatka <i>O. europaea</i> 32-35% w/w suhog ostatka <i>O. ficus-indica</i> 3,7-4,3% w/w ukupnih polifenola (kao luteolin 7-O-glukozid) potvrđeno HPLC-om
Dodatne tvari	Ne	500 mg natrijevog alginata i 300 mg natrijevog bikarbonata
Put primjene	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>
Nuspojave	Ne	Ne
Ishodi	Tri pacijenta nisu više imali simptome, a kod četiri pacijenata su se smanjili simptomi	↓refluksa kiseline i regurgitacije hrane, ↑kvalitete života, poboljšani su rezultati GERD-HRQoL i GSAS upitnika
Učinak	Učinkovito	Učinkovito
Literatura	(Karamanolis i sur., 2006)	(Alecci i sur., 2016)

#### 4.1.7. Mirta

Mirta (*Myrtus communis* L., Mirtaceae) je zimzeleni grm bijelo-ružičastih mirisnih cvjetova te malih plodova crno-plave boje (Alipour i sur., 2014). Plodovi mirte bogati su različitim polifenolnim spojevima i trjeslovinama, komponentama za koje se smatra da su odgovorne za blagotvoran utjecaj mirte na GERB (Zohalinezhad i sur., 2016).

Dvije studije ispitale su ulogu mirte u liječenju GERB-a (Tablica 8.). Ukupno je ispitano 134 pacijenata u dobi od 18 do 60 godina tijekom šest tjedana. Pacijentima prve

studije je endoskopski ili histološki potvrđen GERB te su godinu dana bili neuspješno liječeni standardnom terapijom, dok su u drugoj studiji ispitanici imali simptome žgaravice ili regurgitacije barem jedanput tjedno. Ispitanici prve studije su uzimali 1) kapsule sušenog i smrznutog ekstrakta plodova *M. communis* (1000 mg) ili 2) omeprazol (20 mg) ili 3) kapsule *M. communis* (1000 mg) i omeprazol (20 mg), dok su u drugoj studiji ispitanici bili podijeljeni na terapijsku skupinu koja je uzimala sirup plodova *M. communis* (5 mL tri puta dnevno nakon jela) i omeprazol (20 mg, ujutro prije jela) te na placebo skupinu koja je umjesto sirupa *M. communis* uzimala placebo sirup uz omeprazol u istim dozama. Prvi pripravak nije bio standardiziran, dok je drugi standardiziran na  $0,05 \pm 0,03$  g suhog ostatka i 41 mg ukupnih fenola koji su izraženi kao ekvivalenti galne kiseline. U prvoj studiji pacijenti su ispitani pomoću FSSG upitnika te je pokazano kako su se simptomi GERB-a smanjili tijekom šest tjedana u svim skupinama, iako bez statistički značajne razlike, a to ukazuje da su kapsule *M. communis* jednako učinkovite kao i omeprazol. U drugoj studiji utvrđena je veća redukcija simptoma u terapijskoj skupini, odnosno zabilježen je povratak simptoma kod 22 pacijenata u terapijskoj i 27 pacijenata u placebo skupini (statistički neznačajna razlika), dok su se u terapijskoj skupini simptomi pojavili za 9,57 dana, a u placebo skupini za 6,27 dana (statistički značajna razlika). Nuspojave nisu uočene, osim jednog slučaja dijareje u drugoj studiji (Salehi i sur., 2017; Zohalinezhad i sur., 2016).

Tablica 8. Sažetak studija s pripravcima vrste *M. communis*

	Studija 1	Studija 2
Dizajn studije	DSRKKI	DSRKKI
Pripravak	Ekstrakt plodova mirte u kapsulama	Sirup napravljen od plodova mirte
Pacijenti	45 pacijenata (18-60 godina)	89 pacijenata (20-60 godina)
Trajanje	6 tjedana	6 tjedana + 2 tjedna procjene simptoma
Doza	1000 mg/dnevno	5 mL sirupa, tri puta dnevno
Usporedba	1. grupa: kapsule mirte 2. grupa: omeprazol (20 mg) 3. grupa: kapsule mirte i omeprazol	1. grupa: omeprazol (prije jela ujutro, 20 mg) + sirup mirte (nakon jela, tri puta dnevno) 2. grupa: placebo sirup mirte + omeprazol
Standardizacija	Ne	$0,05 \pm 0,03$ g suhog ostatka i 41 mg ukupnih fenola (ekvivalenti galne kiseline)
Dodatne tvari	Ne	Ne
Put primjene	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>
Nuspojave	Ne	Jedan slučaj dijareje
Ishodi	↓simptoma povezanih s refluksom i dispepsijom bez značajne razlike u svim skupinama (FSSG upitnik)	Povratak simptoma: u 22 pacijenata u terapijskoj i 27 u placebo skupini, u terapijskoj su se simptomi vratili za 9,57 dana, a u placebo za 6,27 dana
Učinak	Učinkovito	Učinkovito
Literatura	(Zohalinezhad i sur., 2016)	(Salehi i sur., 2017)

#### 4.1.8. Papaja

Papaja (*Carica papaya* L., Caricaceae) je višegodišnje drvo bijelih cvjetova i velikih plodova s brojnim sjemenkama (Yogiraj i sur., 2014). Pulpa je bogata vitaminima, mineralima

te vlaknima, dok su u sjemenkama pronađene fenolne komponente. Također, papaja sadrži i enzim papain, biljni pepsin koji je prisutan u nezrelim zelenim plodovima, a pomaže u probavljanju hrane (Vij i Prashar, 2015).

Provedena je studija koja je ispitala utjecaj papaje na žgaravicu, simptom GERB-a, (Tablica 9.). Studija je provedena na ukupno 139 dobrovoljaca od 18 do 75 godina tijekom 40 dana. Proizvod Caricol® sastavljen od pulpe *C. papaye* primijenjen je *per os* u dozi od 20 mL dnevno, dok je druga skupina koristila placebo. Pripravak nije bio standardiziran niti su korištene dodatne tvari. Utvrđeno je kako papaja ima statistički značajni utjecaj na smanjenje nadutosti i konstipacije. Također, u terapijskoj skupini je zabilježen veći postotak smanjenja žgaravice. Naime, 85% od 13 ispitanika u terapijskoj skupini i 55% od 11 ispitanika u placebo skupini pokazalo je poboljšanje žgaravice, međutim taj rezultat nije bio statistički značajan zbog manjeg broja ispitanika, no pokazao se pozitivan trend. Potrebne su dodatne studije koje bi provele ispitivanje na većem broju ispitanika kako bi se mogao donijeti konačan zaključak o učinkovitosti papaje. Nuspojave nisu zabilježene (Muss i sur., 2013).

Tablica 9. Sažetak studije pripravka vrste *C. papaya*

Dizajn studije	DSRKKI
Pripravak	Plod papaje
Pacijenti	139 dobrovoljaca (18-75 godina)
Trajanje	40 dana
Doza	20 mL dnevno
Usporedba	Placebo
Standardizacija	Ne
Dodatne tvari	Ne
Put primjene	<i>Per os</i>
Nuspojave	Ne
Ishodi	↓konstipacije i nadutosti (statistički značajno) i ↓žgaravice (statistički neznačajno)
Učinak	Bez statistički značajne razlike za simptom žgaravice
Literatura	(Muss i sur., 2013)

#### 4.1.9. Sladić

Sladić (*Glycyrrhiza glabra* L., Fabaceae) je višegodišnji grm kojeg karakteriziraju ljubičasti cvjetovi te plodovi mahune. Saponin glicirizin je glavna aktivna sastavnica korijena sladića, a sastoji se od gliciretinske kiseline konjugirane s disaharidom glukuronske kiseline (Kaur, 2013). Gliciretinska kiselina onemogućava inaktivaciju citoprotektivnih prostaglandina te tako postiže blagotvorni utjecaj na želučanu sluznicu (Di Pierro i sur., 2013), a karbenoksolon je hemisukcinatni derivat gliciretinske kiseline (Carey i Padia, 2016) te djelovanje postiže stimulacijom sinteze zaštitne mukoze bez direktnog utjecaja na sintezu kiseline (van Tonningen, 2007).

Provedeno je pet studija koje su ispitale učinkovitost sladića u liječenju GERB-a (Tablica 10.). Uključeno je ukupno 272 odraslih muških i ženskih ispitanika, a studije su trajale od svega par sati do dvanaest tjedana. Pacijenti prve studije su nakon začinjenog obroka žvakali žvakaću gumu sastavljenu od ekstrakta sladića, kalcijevog karbonata, papaina i jabučnog octa (GutsyGum®). Standardizacija proizvoda nije navedena, a kao usporedba je korištena placebo žvakaća guma. Takav oblik primijenjen je zbog prethodno utvrđene veće učinkovitosti antacida u obliku žvakaće gume u povećanju ezofagealnog pH (Collings i sur., 2002). U drugoj studiji ispitanici su oralno uzimali proizvod Mirgeal® sastavljen od 500 mg alginske kiseline, 25 mg gliciretinske kiseline i 20 mg antocijanozida iz ekstrakta borovnice dva puta dnevno. Prva grupa je prva četiri tjedna koristila 40 mg pantoprazola i Mirgeal®, a druga grupa 40 mg pantoprazola i 1000 mg alginata dnevno, dok je druga četiri tjedna prva grupa konzumirala samo Mirgeal®, a druga grupa samo alginat. U ostale tri studije pacijenti su oralno uzimali ukupno 100 mg karbenoksolon natrija (Pyrogastrone®), a podijeljeni su bili u dvije skupine. Naime, u jednoj skupini treće studije ispitanici su uzimali karbenoksolon natrij, a kao usporedba je korišten cimetidin u dozi od 800 mg dnevno, dok je u posljednje dvije studije prva skupina uzimala karbenoksolon i kombinaciju alginata i antacida, a druga skupina samo kombinaciju alginata i antacida. Razlog kombinacije karbenoksolona i alginata bila je bolja isporuka karbenoksolona u jednjak (Young i sur., 1986). Dodatne tvari uz karbenoksolon bile su alginska kiselina, magnezijev trisilikat, suhi aluminijski hidroksid i natrijev bikarbonat. Sve navedene studije potvrdile su učinkovitost fitopreparata na bazi sladića u liječenju GERB-a. U prvoj je studiji utvrđena statistički značajna redukcija žgaravice i refluksa kiseline u odnosu na placebo. Također, smanjila se bol, mučnina i podrigivanje iako bez statistički značajne razlike. U drugoj su se studiji značajno smanjili simptomi poput boli u prsima, žgaravice, oticanja abdomena, promuklosti i kašlja, dok smanjenje grlobolje nije bilo statistički značajno. U trećoj studiji zabilježena je jednaka učinkovitost karbenoksolona u reduciranju simptoma te endoskopskim i histološkim promjenama u usporedbi s cimetidinom te se također učinak duže zadržao. Nadalje, u preostale dvije studije zabilježeno je veće smirivanje ezofagitisa i zarastanje ezofagealnih ulkusa te veće simptomatsko olakšanje u usporedbi s alginatom/antacidom. Komponente sladića pokazale su se učinkovitim u liječenju simptoma GERB-a, iako treba uzeti u obzir da su u provedenim studijama bile prisutne dodatne tvari te su studije provedene za karbenoksolon starijeg datuma. Nisu opažene ozbiljnije nuspojave (Brown i sur., 2015; Di Pierro i sur., 2013; Maxton i sur., 1990; Young i sur., 1986; Reed i Davies, 1978).

Tablica 10. Sažetak studija s pripravcima vrste *G. glabra*

	Studija 1	Studija 2	Studija 3	Studija 4	Studija 5
Dizajn studije	UDSRKKI	ORKKI	ORKKI	DSRKKI	DSRKKI
Pripravak	GutsyGum® (ekstrakt sladića i dr.)	Mirgeal® (ekstrakt sladića i dr.)	Pyronogastrone® (karbenoksolon i alginat/antacid)	Pyronogastrone® (karbenoksolon i alginat/antacid)	Pyronogastrone® (karbenoksolon i alginat/antacid)
Pacijenti	24 pacijenata (>18 godina)	63 pacijenata (NERB, 18-75 godina)	80 pacijenata (18- 75 godina)	37 pacijenata (ezofagitis)	68 pacijenata (<70 godina)
Trajanje	Praćenje pacijenta 4 h	8 tjedana	6 tjedana ili 12 tjedana po potrebi	8 tjedana	8 tjedana
Doza	Žvakaća guma	Dva puta dnevno Mirgeal® (500 mg alginata, 25 mg gliciretinske kiseline, 20 mg antocijanozida)	100 mg dnevno (5 tableta)	100 mg dnevno (5 tableta)	100 mg dnevno (5 tableta)
Usporedba	Placebo	Pantoprazol i Mirgeal®, a usporedba pantoprazol i alginat zatim samo Mirgeal®, a usporedba alginat	Cimetidin (400 mg, dva puta dnevno)	Alginat/antacid	Alginat/antacid
Standardizacija	Ne	25 mg gliciretinske kiseline	20 mg karbenoksolon natrija	20 mg karbenoksolon natrija	20 mg karbenoksolon natrija
Dodatne tvari	Kalcijev karbonat, papain i jabučni ocat	Alginat i ekstrakt borovnice	Alginska kiselina, magnezijev trisilikat, aluminijev hidroksid i natrijev bikarbonat	Alginska kiselina, magnezijev trisilikat, aluminijev hidroksid i natrijev bikarbonat	Alginska kiselina, magnezijev trisilikat, aluminijev hidroksid i natrijev bikarbonat
Put primjene	Žvakanjem	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>
Nuspojave	Nisu navedene	Bez ozbiljnih nuspojava	Bez ozbiljnih nuspojava	Ne	Ne
Ishodi	Veće ↓žgaravice i refluksa (statistički značajno) i ↓boli, mučnine i podrigivanja	Veće ↓boli u prsima, žgaravice, oticanja abdomena, promuklosti i kašlja u terapijskoj grupi	Jednaka učinkovitost u ↓simptoma, endoskopskim i histološkim promjenama te manji povratak simptoma u terapijskog grupi	Simptomatsko olakšanje, smirivanje ezofagitisa i ulkusa	Veće i brže poboljšanje simptoma u terapijskoj grupi
Učinak Literatura	Učinkovito (Brown i sur., 2015)	Učinkovito (Di Pierro i sur., 2013)	Učinkovito (Maxton i sur., 1990)	Učinkovito (Reed i Davies, 1978)	Učinkovito (Young i sur., 1986)



## 4.2. Fitopreparati koji formiraju fizičku barijeru

U ovu skupinu svrstani su fitopreparati koji djeluju lokalno formirajući fizičku barijeru te tako onemogućavaju refluks želučanog sadržaja u jednjak. Primjer su „raft-forming“ pripravci koji se sastoje od antacida, sredstva s „raft-forming učinkom“ i ugljikovog dioksida, a zajedno formiraju viskoznu, želatinoznu i neutralnu barijeru na površini želučanog sadržaja. Nadalje, povisuju pH sadržaja pa čak i ako nešto želučanog sadržaja dospije u jednjak, taj sadržaj nije kiseo i ne uzrokuje daljnja oštećenja jednjaka. Važna karakteristika takve nakupine u obliku splava je njezino plutanje na površini želučanog sadržaja, a to se postiže dodatkom tvari poput bikarbonata koje u reakciji sa želučanom kiselinom stvaraju ugljikov dioksid koji ostaje zarobljen u viskoznom sloju polimera (Kapadia i Mane, 2007).

Nadalje, proučen je utjecaj i antirefluksnih formula kod djece. Svoje djelovanje postižu tako što preusmjeravaju sadržaj želuca dalje od želučanog ulaza i DES-a prema izlaznom dijelu želuca, dok povećana viskoznost formula smanjuje mogućnost povratka sadržaja u jednjak (Duncan i sur., 2019).

Također, različita vlakna s ciljem smanjenja refluksa mogu povećati volumen u doticaju s vodom te stvoriti fizičku barijeru i onemogućiti prolazak kiseline u jednjak (DiSilvestro i sur., 2011), a mogu utjecati i na brzinu pražnjenja želuca. Pozitivan utjecaj vlakana na motilitet jednjaka može biti posredovan i vezanjem dušikovog oksida (NO) u hrani te reduciranjem njegovog negativnog utjecaja na DES (Morozov i sur., 2018).

### 4.2.1. Alginati

Alginati su prirodni polisaharidni polimeri izolirani iz smeđe alge (Phaeophyceae). Sastoje se od L-guluronske i kiselinskih ostataka D-manuronske kiseline međusobno povezanih 1:4 glikozidnim vezama (Yousaf i sur., 2019). Pri kiselom pH okruženju želuca alginati precipitiraju i formiraju viskozni gel te zajedno s ostalim sastavnicama postižu „raft-forming“ učinak (Kapadia i Mane, 2007).

Proveden je sustavni pregled i meta-analiza 15 RKK studija, a rezultat je sveobuhvatna analiza učinkovitosti alginata u liječenju GERB-a kod odraslih. Ukupni podaci kliničkih ispitivanja utvrdili su superiornost alginata nad placebom i antacidima. Međutim, čini se kako su alginati u usporedbi s IPP i antagonistima H<sub>2</sub> receptora manje učinkoviti, iako bez statistički značajne razlike. Ovaj pregledni rad sugerira, s obzirom na činjenicu da su alginati učinkovitiji od antacida, njihovo korištenje kod osoba koje imaju blage simptome

GERB-a te kod kojih je inhibicija lučenja kiseline nepoželjna ili se smatra nepotrebnom (Leiman i sur., 2017).

#### **4.2.2. Antirefluksne dječje formule**

Antirefluksne formule se često koriste u pedijatrijskoj kliničkoj praksi u liječenju GERB-a kod dojenčadi i male djece. Iako se simptomi GERB-a pripisuju refluksu kiseline, sadržaj refluksa male djece i dojenčadi najčešće nije kiseo. Stoga, standardni lijekovi koji inhibiraju lučenje kiseline nisu uvijek učinkoviti te su povezani s nuspojavama poput povećanog rizika od gastrointestinalnih i respiratornih infekcija. Prema smjernicama, prva linija liječenja upravo su antirefluksne formule. Komercijalne formule korištene u pedijatriji su najčešće na bazi ksantan gume, rogačeve gume i kukuruznog škroba. Međutim, postoji i druga opcija, odnosno dodatak žitarica poput riže i zobene kaše u dječju hranu, a mogu se koristiti i voćni pirei poput hrane za bebe i/ili jogurta sami ili kao dodatak žitaricama (Duncan i sur., 2019).

Prema literaturnom pregledu, antirefluksne formule smanjuju regurgitaciju, poboljšavaju simptome vezane uz refluks i povećavaju tjelesnu težinu djeteta, a klinički učinak ovisi o karakteristikama formule i o djetetu. Komercijalne formule preferiraju se nad suplementacijom standardnih formula sredstvom za zgušnjavanje zbog bolje viskoznosti, probavljivosti te nutritivne ravnoteže (Salvatore i sur., 2018).

##### **4.2.2.1. Rogačeva guma**

Rogačeva guma je sredstvo za zgušnjavanje, a dobiva se iz endosperma sjemenki rogača (*Ceratonia siliqua* L., Leguminosae) te se sastoji od polisaharida visoke molekularne mase od kojih je najmanje 75% galaktomanana (Salvatore i sur., 2018). *In vivo* studije pokazale su kako brašno sjemenke rogača tvori formulu najveće viskoznosti. Jedna je studija pokazala normalizaciju svih parametara pH mjerenja kod šestoro od 30 djece koja su bila hranjena rogačevom gumom (1 g/115 mL), a kod ostalih se ukupan broj epizoda refluksa značajno smanjio. Međutim, izloženost kiselini i trajanje refluksa su bili slični kontrolnoj grupi te se najdulja epizoda refluksa značajno produžila (Vandenplas i Sacré, 1987). Statistički značajno smanjenje refluksa zabilježeno je i u druge dvije studije (Borrelli i sur., 1997; Vandenplas i sur., 1994). Jedna je studija koristeći intraluminalnu impedanciju utvrdila malo, ali ne i značajno smanjenje refluksa i ukupnih epizoda refluksa u djece koja su konzumirala antirefluksnu formulu obogaćenu rogačevom gumom u usporedbi sa standardnom formulom (Wenzl i sur., 2003).

#### **4.2.2.2. Kukuruzni škrob**

U dvije je studije kukuruzni škrob bogat kazeinom smanjio sve izmjerene parametre pH mjerenja kod 51, odnosno 52 djece (Xinias i sur., 2005; Ramirez-Mayans i sur., 2003). U drugoj RKK studiji, preželatinizirani kukuruzni škrob smanjio je reflukсни indeks, odnosno trajanje refluksa, u 87% djece sa značajnom razlikom u odnosu na standardnu formulu (Moukarzel i sur., 2007).

#### **4.2.2.3. Riža**

U studiji provedenoj na šestoro djece utvrđeno je značajno smanjenje epizoda refluksa, ali ne i refluksnog indeksa (Khoshoo i sur., 2000). Međutim, nije zabilježeno poboljšanje refluksnih parametara u komparativnoj studiji u kojoj je 52 djece hranjeno formulom na bazi sirutke koja se sastojala od 5% riže (Ramirez-Mayans i sur., 2003).

#### **4.2.2.4. Komparativne studije antirefluksnih dječjih formula**

Prema dvije studije na 24, odnosno 60 djece, rogačeva guma smanjila je regurgitaciju značajnije nego rižino brašno (5 g/100 mL) (Hegar i sur., 2008; Borrelli i sur., 1997) i standardna formula (Hegar i sur., 2008). U studiji na 52 djece, kazeinom bogata antirefluksna formula s preželatiniziranim kukuruznim škrobom je smanjila povraćanje, za razliku od formule na bazi sirutke s 5% riže (Ramirez-Mayans i sur., 2003). U drugoj studiji 168 djece hranjeno je žitaricama u koje je dodana djelomično hidrolizirana formula na bazi sirutke, a rezultat je značajno smanjenje regurgitacije na ukupno 1,1 i 1,3 epizodu dnevno, nakon sedam, odnosno četrnaest dana u usporedbi sa standardnom formulom (Savino i sur., 2005). Nadalje, u još jednoj studiji na 115 djece učinkovitijom se pokazala formula koja se sastojala od hidrolizata sirutke, rogačeve gume i posebno tretiranog škroba u odnosu na formulu sastavljene od rogačeve gume i nehidroliziranog proteina (Vandenplas i sur., 2013). Zatim, formula na bazi riže koja je bila ekstenzivno hidrolizirana smanjila je simptome GERB-a u 40 djece (Orenstein i McGowan, 2008). Ekstenzivni hidrolizat kazeina sam i s dodatkom posebnog kompleksa škroba 1 g/100 mL i 3,6 g/100 g pektina smanjili su simptome GERB-a kod djece (Dupont i sur., 2016; Vandenplas i sur., 2014).

#### **4.2.3. Pektin**

Pektin je topljivo vlakno te je strukturno i funkcionalno najsloženiji polisaharid stanične stijenke biljaka. Razgranati je polimer galakturonske kiseline, a koristi se kao

gelirajuće i stabilizirajuće sredstvo u prehrambenoj i kozmetičkoj industriji (Mohnen, 2008) te svoje djelovanje postiže zahvaljujući „raft-forming“ učinku (Havelund i sur., 1997).

Provedeno je ukupno šest studija koje su ispitivale ulogu pektina u liječenju GERB-a (Tablica 11.). Ukupno je sudjelovalo 284 pacijenata svih dobnih skupina u studijama koje su trajale od jednog dana do šest mjeseci. U prvoj studiji pacijentima je pomoću nazogastrične sonde (NGS) aplicirana prehrana koja je sadržavala visok ili nizak udio pektina, a kao usporedba je korišten placebo. Dok je u drugoj studiji svima za doručak pomoću perkutane endoskopske gastrostomije (PEG) aplicirana tekuća hrana (400 g) te je jedna skupina za ručak primala polukrutu hranu (400 g), a za večeru tekuću hranu s otopinom pektina, dok je u drugoj skupini obrnut sadržaj ručka i večere. U preostale četiri studije ispitanici su *per os* uzimali proizvod Aflurax®, u dozi od 1200 mg dva puta dnevno, koji je uz pektin sadržavao magnezijev karbonat i kalijev bikarbonat. U trećoj je studiji kao usporedba korišten esomeprazol (20 mg), a u svim ostalim korišten je placebo. Aflurax® je sadržavao 16% pektina, dok je otopina pektina u prvoj studiji sadržavala 0,2 g proteina, 0,6 g ugljikohidrata, 0,1 g lipida i 76 mg natrija, a u drugoj 2,5 g pektina na 90 g pripravka. Pet od šest studija je utvrdilo učinkovitost pektina, međutim u trećoj studiji je utvrđena veća učinkovitost esomeprazola. Zamjerka upućena toj studiji nedostatak je placebo skupine zbog pretpostavke kako je pektin ipak učinkovitiji od placeba, a manje učinkovit od esomeprazola. Utvrđena je učinkovitost pektina u reduciranju vremena u kojem je pH jednjaka bio <4, povraćanja, kašlja, refluksa i regurgitacije. Nadalje, povećalo se razdoblje bez simptoma i smanjila se ozbiljnost žgaravice. Nuspojave, ako su zabilježene, su bile blage poput dijareje izazvane magnezijem u posljednje četiri studije (Adachi i sur., 2012; Farup i sur., 2009; Miyazawa i sur., 2008; Waterhouse i sur., 2000; Havelund i Aalykke, 1997a; Havelund i sur., 1997b).

Tablica 11. Sažetak studija s pripravcima pektina

	Studija 1	Studija 2	Studija 3	Studija 4	Studija 5	Studija 6
Dizajn studije	UJSRKKI	ONKKI	ORKKI	UJSRKKI	UDSRKKI	DSRKKI
Pripravak	Otopina pektina	Otopina pektina	Aflurax® (na bazi pektina)	Aflurax®	Aflurax®	Aflurax®
Pacijenti	18 djece (cerebralna paraliza, 11,7 ± 4,4 godina)	10 starijih pacijenata (PEG)	77 pacijenata (blagi ili umjereni GERB, >18 godina)	12 zdravih dobrovoljaca (studenti)	1. dio: 14 pacijenata (pH mjerenje) 2. dio: 88 pacijenata (kliničko ispitivanje, 18-70 godina)	65 pacijenata (NERB, >18 godina)
Trajanje	4 tjedana	24 sata	6 tjedana	2 dana	6 mjeseci	4 tjedana
Doza	Enteralna formula:pektin; 2:1 (300 mL) ili 3:1 (400 mL)	400 g	Maksimalno 8 tableta dnevno (po potrebi)	2,432 g (dvije tablete)	1200 mg, dva puta dnevno	1200 mg, dva puta dnevno
Usporedba	1. grupa visok udio pektina (2:1) ili placebo 2. grupa nizak udio pektina (3:1) ili placebo	Polučvrsta hrana	Esomeprazol (20 mg)	Placebo	Placebo	Placebo
Standardizacija	0,2 g proteina, 0,6 g UH, 0,1 g lipida i 76 mg natrija u 100 mL	2,5 g pektina u 90 g	Nije navedeno	15,8% pektina	16% pektina	16% pektina
Dodatne tvari	Ne	Ne	Magnezijev karbonat i kalijev bikarbonat	Magnezijev karbonat i kalijev bikarbonat	Magnezijev subkarbonat i kalijev bikarbonat	Antacidi po potrebi, magnezijev subkarbonat i kalijev bikarbonat
Put primjene	NGS	PEG	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>
Nuspojave	Ne	Ne	Dijareja	Dijareja	Dijareja	Dijareja
Ishodi	↓postotka vremena u kojem je pH jednjaka <4, broj i trajanje refluksa, povraćanja (prva grupa) i ↓kašlja kod obje grupe	↓broj refluksa kiseline i refluksa koji je zahvaćao gornji dio jednjaka (tekuća prehrana i pektin)	↑broja zadovoljnih pacijenata (u većem broju starijih), perioda bez simptoma i volje za nastavkom te veće ↓simptoma u kontrolnoj grupi	↓refluksa kiseline i regurgitacije, vremena u kojem je pH jednjaka bio <4	↑vremena bez žgaravice, ↓slučajeva erozivnog ezofagitisa, bez značajne razlike u izloženosti jednjaka kiselinu u odnosu na placebo	↓žgaravice
Učinak	Učinkovito	Učinkovito	Učinkovitiji je bio esomeprazol	Učinkovito	Učinkovito	Učinkovito
Literatura	(Miyazawa i sur., 2008)	(Adachi i sur., 2012)	(Farup i sur., 2009)	(Waterhouse i sur., 2000)	(Havelund i sur., 1997)	(Havelund i Aalykke, 1997)

#### 4.2.4. Ostala vlakna

U ovu skupinu svrstane su različite vrste vlakana za koje su provedene pojedinačne studije. Ispitan je učinak dva prirodna fruktana, inulina i levana, koji se međusobno razlikuju u načinu povezivanju lanaca te galaktooligosaharida (GOS), oligosaharida sastavljenih od galaktoze i glukoze. Prednost prethodno navedenih vlakana je njihov prebiotički učinak, odnosno mogućnost fermentacije pomoću crijevne mikrobiote što posljedično rezultira korisnim učincima za zdravlje čovjeka (Niv i sur., 2012; Hughes i sur., 2011). Zatim, psilijum je nefermentabilno vlakno visoke topljivosti i viskoznosti, dok je celuloza također nefermentabilno, ali i netopljivo vlakno koje ubrzava vrijeme prolaska sadržaja kroz crijeva (Holscher, 2017). Celuloza je sastavni dio pšeničnog vlakna uz hemicelulozu i lignin (Florén i Johnsson, 1989), dok se vlakna piskavice (*Trigonella foenum-graecum*) najvećim dijelom sastoje od galaktomanana, odnosno polisaharida sastavljenih od manoze i galaktoze u omjeru 1:1 (DiSilvestro i sur., 2011).

Uvršteno je šest studija koje su ispitale učinak različitih vlakana u liječenju GERB-a (Tablica 12.). Ukupno je sudjelovalo 618 ispitanika, a studije su trajale od tri dana do dva mjeseca. Ispitanici su *per os* uzimali redom 4 g vlakana iz piskavice, poglavito galaktomanana, proizvoda Fenulife®, psilijum proizvoda Mucofalk® (12,5/15 g psilijuma), simbiotski gel na bazi inulina naziva Nutrihealth® (2,31 g inulina), 2,5 g i 5 g GOS (86% GOS), 21 g pšeničnih vlakana proizvoda Fiberform® (24% celuloza, 51% hemiceluloza i 18% lignin) te 500 mL narančinog soka koji je sadržavao levan (11,25 g levana). Kao kontrola je u većini studija korišten placebo, dok je u prvoj studiji korišten i ranitidin, a u drugoj studiji nije bilo kontrolne grupe. Dodatne tvari koje su korištene su antacidi po potrebi u prve dvije studije te probiotici, omega tri masne kiseline i vitamini u trećoj. Tri od šest studija su utvrdile učinkovitost vlakana u liječenju GERB-a. Pacijenti prve studije vodili su dnevnik simptoma te je zabilježeno smanjenje žgaravice te povećanje broja dana bez simptoma, dok se pacijentima druge studije smanjila žgaravica i GERDQ (engl. Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire) rezultat te se povećao tonus DES-a u mirovanju. Pomoću GSQ (engl. self administered GIS questionnaire) upitnika u trećoj je studiji utvrđeno smanjenje žgaravice, bolova u trbuhu i povraćanja. Međutim, preostale tri studije nisu dokazale efikasnost vlakana u liječenju simptoma GERB-a. Naime, u četvrtoj su se studiji smanjili simptomi poput dijareje, konstipacije, boli u trbuhu, loše probave, ali ne i simptomi refluksa, dok u petoj studiji dnevna konzumacija vlakana nije utjecala na simptome refluksa. U posljednjoj studiji levan nije imao utjecaja na težinu, gastrointestinalne probleme te metabolički profil zdravih

dobrovoljaca, a autori članka navode kao mogući razlog to što ispitanici inače unose veći udio vlakana u svojoj prehrani. Nuspojave nisu zabilježene ili su bile blage poput dijareje. S obzirom na kontradiktorne rezultate, potrebno je provesti dodatna istraživanja kako bi se dobio detaljniji uvid u djelotvornost dijetalnih vlakana u liječenju GERB-a.

Tablica 12. Sažetak studija s pripravcima različitih vlakana

	Studija 1	Studija 2	Studija 3	Studija 4	Studija 5	Studija 6
Dizajn studije	RKKI	ONKI	DSRKKI	DSRKKI	URKKI	DSRKKI
Pripravak	Vlakna iz piskavice Fenulife®	Psilijum Mucofalk®	Gel s inulinom Nutrihealth®	GOS	Pšenična vlakna Fiberform®	Levan
Pacijenti	45 pacijenata (simptomi žgaravice, 32-62 godina)	36 pacijenata (mali unos vlakana <20 g/dne)	42 pacijenata na hemodijalizi (>18 godina)	427 studenata (>18 godina)	20 pacijenata	48 zdravih dobrovoljaca (18-60 godina)
Trajanje	2 tjedna	10 dana	2 mjeseca	8 tjedana	3 dana	8 tjedana
Doza	4 kapsule po 500 mg dva puta dnevno prije jela	5 g, tri puta dnevno	1 gel ujutro	2,5 g i 5 g GOS	7 g, tri puta dnevno s jelom	500 mL soka
Usporedba	Placebo i ranitidin (150 mg dnevno)	Ne	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Standardizacija	85% ukupnih vlakana (najviše galaktomanana)	12,5 g psilijuma na 15 g pripravka	2,31 g inulina	86% GOS	80% vlakana (24% celuloze, 51% hemiceluloze, 18% lignina)	11,25 g levana
Dodatne tvari	Kalcijev karbonat po potrebi (750 mg po tableti)	Antacid po potrebi	Probiotici, omega-3 masne kiseline i vitamini	Ne	Ne	Ne
Put primjene	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>
Nuspojave	Nije navedeno	Blaga dijareja	Ne	Ne	Ne	Ne
Ishodi	↓žgaravice i ↑broja dana bez simptoma, učinkovitije od placeba i slične učinkovitosti kao ranitidin	↓žgaravice, refluksa i GERDQ rezultata, ↑tonusa DES-a u mirovanju	↓žgaravice, bolova u trbuhu i povraćanja	↓dijareje, konstipacije, boli u trbuhu, loše probave, ali ne simptoma refluksa	Dnevna konzumacija vlakana nije utjecala na simptome refluksa niti na vrijeme u kojem je pH jednjaka bio <4	Bez utjecaja na težinu, GIT probleme i metabolički profil
Učinak	Učinkovito	Učinkovito	Učinkovito	Nije učinkovito	Nije učinkovito	Nije učinkovito
Literatura	(DiSilvestro i sur., 2011)	(Morozov i sur., 2018)	(Viramontes-Hörner i sur., 2015)	(Hughes i sur., 2011)	(Florén i Johnsson, 1989)	(Niv i sur., 2012)

### 4.3. Kombinirani pripravci biljnih vrsta različitih mehanizama djelovanja

U ovu skupinu svrstani su biljni pripravci različitih medicina, kao što su indijska, japanska i kineska, koji se tradicionalno koriste u liječenju GERB-a, a najčešće su kombinirani od više različitih biljnih vrsta te se smatra kako se njihovi učinci međusobno nadopunjuju.

#### 4.3.1. Acidinol sirup

Acidinol sirup se tradicionalno koristi u ayurvedi, a sastavnice su sladić (*G. glabra*), guduchi (*Tinospora cordifolia*), parval (*Trichosanthes dioica*), amla (*P. emblica*), behara (*Terminalia bellirica*), haritaki (*Terminalia chebula*), *Fumaria indica*, malabarski orah (*Adhatoda vasica*), neem (*Azadirachta indica*), tarant (*Swertia chirata*), *Berberis aristata*, *Plumbago zeylanica*, *Holarrhena antidysenterica*, šatavari (*Asparagus racemosus*), *Fagonia arabica* te natrijev bikarbonat. Sastavnice sirupa smanjuju želučanu sekreciju, a natrijev bikarbonat neutralizira želučanu kiselinu. *G. glabra* tvori tanki, zaštitni film na sluznici želuca i jednjaka, dok *A. indica* smanjuje oštećenje želučanog epitela i tako kontrolira hipersekreciju kiseline. *T. cordifolia* ima protektivno djelovanje protiv stresom inducirano lučenja kiseline. *A. vasica* smanjuje oštećenje želuca smanjujući želučani volumen te povišuje pH vrijednost, a *A. racemosus* inhibira sekreciju kiseline te djeluje protektivno na sluznicu želuca. Triphala je ayurvedska kombinacija triju biljaka (*P. emblica*, *T. bellirica*, *T. chebula*) koja ima laksativno, ali i blagotvorno djelovanje na crijeva. *S. chirata* smanjuje oštećenje sluznice smanjujući sekreciju kiseline, a *B. aristata* ima značajnu ulogu u gastroduodenalnim ulkusima. Zatim, *P. zeylanica* se pokazala učinkovitom biljkom u borbi protiv *H. pylori*, dok se *H. antidysenterica* koristi u stanjima poput proljeva, dizenterije, amebijaze i giardijaze (Nautiyal i Maniar, 2013).

Provedena je studija koja je ispitala utjecaj Acidinol sirupa na GERB (Tablica 13.). Ukupno je ispitano 50 muških i ženskih pacijenata starijih od 18 godina koji su patili od žgaravice ili regurgitacije. Studija je trajala četiri tjedana, a sirup je korišten *per os* po jednu do dvije čajne žlice tri do četiri puta dnevno. Kontrolne skupine nije bilo, standardizacija nije navedena te nisu korištene dodatne tvari. Ispitanicima su se smanjili simptomi poput žgaravice, abdominalne boli, nadutosti, mučnine i dispepsije, a poboljšao se apetit i san. Nuspojave nisu zabilježene (Nautiyal i Maniar, 2013).



Tablica 13. Sažetak studije sirupa Acidinol

Dizajn studije	ONKI
Pripravak	Sirup Acidinol
Pacijenti	50 pacijenata (>18 godina)
Trajanje	4 tjedana
Doza	1-2 čajne žlice 3-4 puta dnevno
Usporedba	Ne
Standardizacija	Ne
Dodatne tvari	Ne
Put primjene	<i>Per os</i>
Nuspojave	Ne
Ishodi	↓žgaravice, boli u abdomenu, nadutosti, mučnine i dispepsije, poboljšao se san i apetit
Učinak	Učinkovito
Literatura	(Nautiyal i Maniar, 2013)

#### 4.3.2. Banxia Xiexin Tang

Banxia Xiexin Tang (BXT) se koristi u tradicionalnoj kineskoj medicini, a sastoji se od podanka *Pinellie tartate* (*Rhizoma pinelliae*), korijena grozničice (*Radix scutellariae*), podanka kineskog koptisa (*Rhizoma coptidis*), hematita, cvijeta omana (*Flos inulae*), lista japanske mušmule (*Folium eriobotryae*), kosti sipe (*Os sepiae*), podanka vrtne orhideje (*Rhizoma bletillae*), lukovice kockavice (*Bulbus fritillariae thunbergii*), korijena balončića (*Radix platycodi*), korijena kodonospisa (*Radix codonopsis*), korijena sladića (*Radix glycyrrhizae*) i ploda žižule (*Fructus jujubae*) (Xu, 2006). Znanstvena istraživanja ukazuju na farmakološka djelovanja poput poticanja gastrointestinalne peristaltike, smanjivanja refluksa kiseline te protekcije mukoze želuca. Također, koristi se kod liječenja refluksnog ezofagitisa, gastritisa, konstipacije, dispepsije i peptičkog ulkusa (Kang i sur., 2018).

Provedena je studija koja je ispitala ulogu BXT u liječenju GERB-a (Tablica 14.). Ispitivanje je provedeno na 78 pacijenata u trajanju od četiri tjedana. Ispitanici su bolovali od laringofaringitisa (LPR) uzrokovanog GERB-om u dobi od 24 do 60 godina. Ukupno je 40 pacijenata uzimalo BXT jednom dnevno u dvije odvojene doze, dok je 38 pacijenata u kontrolnoj grupi uzimalo tablete za grlobolju u dozi od 6 g dva puta dnevno. Standardizacija nije navedena te nisu bile korištene dodatne tvari. Utvrđena je veća učinkovitost terapijske u odnosu na kontrolnu skupinu u liječenju LPR-a i GERB-a. Nuspojave nisu navedene (Xu, 2006).

Tablica 14. Sažetak studije Banxie Xiexin Tang

Dizajn studije	RKKI
Pripravak	BXT
Pacijenti	78 pacijenata (LPR, 24-60 godina)
Trajanje	4 tjedana
Doza	Jedna doza dnevno, u dvije porcije
Usporedba	Tablete protiv grlobolje, 6 g, dva puta dnevno
Standardizacija	Ne
Dodatne tvari	Ne
Put primjene	<i>Per os</i>
Nuspojave	Nije navedeno
Ishodi	Terapijska skupina je bila puno učinkovitija od kontrolne skupine u liječenju LPR-a i GERB-a
Učinak	Učinkovito
Literatura	(Xu, 2006)

### 4.3.3. Pepsil i Safoof-e-Katira

Pepsil i Safoof-e-Katira su poznati u Unani medicini. Sastavnice Pepsila su *Phyllanthus maderaspatensis*, havajska mala ruža (*Argyreia nervosa*), kozlinac (*Astragalus gummifer*), indijski trputac (*Plantago psyllium*) i korijandar (*Coriandrum sativum*), dok se Safoof-e-Katira sastoji od havajske male ruže (*A. nervosa*), indijskog trputca (*Plantago psyllium*) i tragakanta (Toseef i sur., 2015).

Provedena je jedna studija koja je ispitala ulogu Pepsila i Safoof-e-Katire u liječenju GERB-a (Tablica 15). Ukupno je sudjelovalo 150 pacijenata tijekom četiri tjedana. Prva grupa uzimala je Pepsil (2 g), druga Safoof-e-Katiru (2 g), a treća omeprazol (20 mg). Put primjene bio je *per os*, a pripravci nisu bili standardizirani. Pacijenti su ispitani o apetitu, poteškoćama u gutanju, podrigivanju, povraćanju, žgaravici, palpitacijama, epigastralgiji, nadutosti i drugim simptomima. Rezultati studije ukazuju da su Pepsil i Safoof-e-Katira jednako učinkoviti kao i omeprazol, međutim autori navode kako najviše potencijala ima pripravak Pepsil jer se pokazalo da ima najmanje nuspojava (Toseef i sur., 2015).

Tablica 15. Sažetak studije s pripravcima Pepsil i Safoof-e-Katira

Dizajn studije	RKKI
Pripravak	Pepsil i Safoof-e-Katira
Pacijenti	150 pacijenata (15-55 godina)
Trajanje	4 tjedna + 2 tjedna praćenja
Doza	2 g Pepsil 2 g Safoof-e-Katira
Usporedba	Omeprazol (20 mg)
Standardizacija	Ne
Dodatne tvari	Ne
Put primjene	<i>Per os</i>
Nuspojave	Nisu navedene
Ishodi	Pepsil i Safoof-e-Katira su jednako učinkoviti kao omeprazol u liječenju GERB-a
Učinak	Učinkovito
Literatura	(Toseef i sur., 2015)

#### 4.3.4. Rikkunshito

Rikkunshito (RKT) se tradicionalno koristi u Japanu, a sastoji se od osam biljnih droga: podanka *Atractylodis lanceae* (*Atractylodis lanceae* rhizoma), korijena ginsenga (*Ginseng radix*), lukovice *Pinellie ternate* (*Pinelliae tuber*), gljive *Porie cocos* (*Hoelen*), ploda žižule (*Zizyphi fructus*), kore gorke naranče (*Aurantii nobilis pericarpium*), korijena sladića (*Glycyrrhizae radix*) i podanka đumbira (*Zingiberis rhizoma*). Djeluje kao prokinetik, odnosno stimulira crijevnu motoričku funkciju (Tominaga i sur., 2014), a koristi se kod funkcionalne dispepsije, GERB-a, kemoterapijom izazvane dispepsije te nakon operacija gastrointestinalnog sustava (Takeda i sur., 2012).

Provedeno je deset studija koje su ispitivale učinak RKT u liječenju GERB-a na ukupno 537 pacijenata (Tablica 16.). Ispitanici su bili muški i ženski pacijenti različite dobi (manje od jednog mjeseca do 80 godina), osim u sedmoj studiji u kojoj su sudjelovali samo muški zdravi ispitanici. Studije su trajale od jednog tjedna do tri mjeseca. Korištena je doza od 7,5 mg dnevno za odrasle pacijente, odnosno 0,3 mg/kg dnevno za djecu. Pripravci nisu bili standardizirani, a put primjene bio je *per os* ili kod mlađih osoba NGS. Uz RKT, korišten je rabeprazol u prve dvije studije, rabeprazol, omeprazol i lanzoprazol u trećoj te famotidin u nekim slučajevima u osmoj. Kao usporedba korišteni su rabeprazol u prve dvije studije, placebo u sedmoj te mosaprid citrat u osmoj, dok u ostalim studijama nije bilo kontrolne grupe. Prvih je četiri studija ispitalo učinak RKT kod 423 pacijenata koji su bili rezistentni na IPP, a patili su od GERB-a ili NERB-a. Tim pacijentima se popravilo stanje, posebno kod ispitanika prve studije koji su bolovali od NERB-a, a imali su manji indeks tjelesne težine te se također poboljšalo mentalno zdravlje kod nepretilih osoba i simptomi dispepsije u žena i starijih pacijenata u drugoj studiji. Nadalje, u trećoj je studiji pomoću RESQ (engl. Reflux Esophagitis Symptom Questionnaire) upitnika utvrđeno smanjenje žgaravice, osjećaja punoće, abdominalne nelagode i boli te poboljšanje kvalitete života poput poboljšanja apetita i spavanja, dok je u četvrtoj studiji pomoću GSRS (engl. Gastrointestinal Symptom Rating Scale) upitnika utvrđen pozitivan učinak na pražnjenje želuca, peristaltičke valove i tonus DES-a, simptome poput refluksa, loše probave i boli u truhu. U iduće dvije studije sudjelovalo je 44 pacijenta koji su bili podvrgnuti gastrektomiji i posljedično razvili simptome GERB-a te se kod takvih pacijenata primijetilo poboljšanje u smislu povećanja apetita, tjelesne težine, smanjenja refluksa, povraćanja, mučnine, dijareje, konstipacije i abdominalne boli. Zatim, rezultati iduće, odnosno sedme studije pokazali su kako RKT nema učinka na motoričku aktivnost jednjaka i refluksa, no autori četvrte studije navode kao razlog neuspjeha

to što su ispitani zdravi, muški ispitanici s normalnom motoričkom aktivnošću, a ne pacijenti s dijagnozom GERB-a. U posljednje tri studije provedena su istraživanja na 60 mlađih pacijenata (<1 do 17 godina). Naime, osma je studija pokazala kako RKT utječe na smanjenje povraćanja te povećanje tjelesne težine kod djece mlađe od jednog mjeseca. Nadalje, u devetoj se studiji smanjio refluks kiseline, a u desetoj se smanjilo vrijeme u kojem je pH bio ispod 4, dužina trajanja refluksa, no nije se smanjio broj refluksa kiseline po satu. Zaključno, RKT se pokazao učinkovitim u liječenju GERB-a, osim u sedmoj studiji, međutim ona je provedena na zdravim ispitanicima. Nuspojave, ako su primijećene, su bile blage i rijetke poput mučnine, dijareje, vrtoglavice i kašlja te nelagode u prsima (Kawai i sur., 2017; Odaka i sur., 2017; Otake i sur., 2015; Kawahara i sur., 2014; Sakata i sur., 2014; Tominaga i sur., 2014; Takiguchi i sur., 2013; Gunji i sur., 2013; Morita i sur., 2012; Tominaga i sur., 2012).

Tablica 16. Sažetak studija vezanih za Rikkunshito

	Studija 1	Studija 2	Studija 3	Studija 4	Studija 5	Studija 6	Studija 7	Studija 8	Studija 9	Studija 10
Dizajn studije	RKKI	DSRKKI	ONKI	ONKI	ONKI	ONKI	UDSRKKI	ORKI	ONKI	ONKI
Pripravak	RKT	RKT	RKT	RKT	RKT	RKT	RKT	RKT	RKT	RKT
Pacijenti	104 pacijenata (rezistentni na IPP, >20 godina)	242 pacijenata (NERB, rezistentni na IPP, >20 godina)	47 pacijenata rezistentnih na IPP (>20 godina)	30 pacijenata (NERB, >20 godina, rezistentni na IPP terapiju)	19 pacijenata nakon gastrektomije, 20-80 godina	25 pacijenata nakon gastrektomije, 20-80 godina	10 muških dobrovoljaca u dvadesetim godinama	45 djece (<1 godine)	7 mlađih pacijenata (1 mjesec-17 godina)	8 mlađih pacijenata (2 mjeseca-15 godina)
Doza	7,5 g/dne	7,5 g/dne	7,5 g/dne	7,5 g/dne	7,5 g/dne	7,5 g/dne	7,5 g/dne	0,3 g/kg/dne	0,3 g/kg/dne	0,3 g/kg/dne
Trajanje	4 tjedana	8 tjedana	6-8 tjedana	8 tjedana	4 tjedana	4 tjedana	2 tjedana	3 mjeseca	1 tjedan	1 tjedan
Usporedba	1. grupa: RKT i rabeprazol (10 mg) 2. grupa: rabeprazol (20 mg)	1. grupa: RKT i rabeprazol (10 mg) 2. grupa: rabeprazol (20 mg) i placebo	Ne	Ne	Ne	Ne	Placebo	Mosaprid citrat (0,5 mg/kg/dne) poslije jela	Ne	Ne
Standardizacija	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne
Dodatne tvari	Ne	Ne	Rabeprazol, lanzoprazol ili omeprazol	Ne	Ne	Ne	Ne	Famotidin u nekim slučajevima	Ne	Ne
Put primjene	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>	NGS ili <i>per os</i>	NGS ili <i>per os</i>	NGS ili <i>per os</i>
Nuspojave	Ne	Vrtoglavica, kašalj, mučnina i dijareja	Ne	Ne	Ne	Nisu navedene	Ne	Ne	Nisu navedene	Prolazna nelagoda u prsima

	Studija 1	Studija 2	Studija 3	Studija 4	Studija 5	Studija 6	Studija 7	Studija 8	Studija 9	Studija 10
Ishodi	↓simptoma u obje grupe, RKT ima bolji učinak na pacijente koji boluju od NERB-a, a imaju manji BMI	↑mentalnog zdravlja i simptoma povezanih s dispepsijom u žena i starijih, bez razlike u poboljšanju simptoma	↓žgaravice, osjećaja punoće, abdominalne nelagode i boli te ↑kvalitete života (apetita i spavanja)	↑pražnjenja želuca, peristaltičkih valova i tonusa DES-a, ↓refluksa, loše probave i boli u trbuhu	↑tjelesne težine ↓boli u abdomenu, refluksa kiseline, dijareje i konstipacije	↑apetita ↓simptoma refluksa, povraćanja i mučnine	Bez učinka na motoričku aktivnost jednjaka i simptome refluksa	↓povraćanja ↑tjelesne težine djece značajnije u RKT grupi	↓refluksa kiseline, ali ne i klirensa jednjaka	↓vremena u kojem je pH bio <4, dužine trajanja refluksa, bez utjecaja na broj refluksa po satu
Učinak Literatura	Učinkovito (Tominaga i sur., 2012)	Učinkovito (Tominaga i sur., 2014)	Učinkovito (Kawai i sur., 2017)	Učinkovito (Odaka i sur., 2017)	Učinkovito (Gunji i sur., 2013)	Učinkovito (Takiguchi i sur., 2013)	Neučinkovito (Morita i sur., 2012)	Učinkovito (Otake i sur., 2015)	Učinkovito (Kawahara i sur., 2014)	Učinkovito (Kawahara i sur., 2007)

#### 4.3.5. Tongjiang granule

Tongjiang granule (TJG) se koriste u tradicionalnoj kineskoj medicini, a sastavljene su od sjemena crne koprive (*Perillae caulis*), podanka okruglastog oštrika (*Cyperi rhizoma*), kosti sipe (*Os sepiellae seu sepieae*) i korijena sladića (*Glycyrrhizae radix*). TJG inhibiraju lučenje želučane kiseline i smanjuju bol, dok eksperimentalne studije pokazuju kako TJG mogu povisiti razinu motilina u plazmi, inhibirati lučenje kiseline i potaknuti brže pražnjenje želuca (Li i sur., 2013).

Provedene su dvije studije koje su ispitivale učinak TJG u liječenju NERB-a (Tablica 17.). Sudjelovalo je ukupno 248 pacijenata oba spola. Studije su trajale četiri tjedana, a ispitanici su tri puta dnevno *per os* uzimali 10 g TJG. Standardizacija nije navedena te nisu korištene dodatne tvari. Kao usporedba je korišten omeprazol (20 mg) dva puta dnevno u prvoj studiji, odnosno mosaprid citrat tri puta dnevno (20 mg) u drugoj. Utvrđena je veća učinkovitost TJG u odnosu na omeprazol, odnosno mosaprid citrat. Granule su uspješno smanjile simptome poput epigastralgije, osjećaja stranog tijela u ždrijelu, boli u trbuhu i prsima, refluksa kiseline, depresije, žgaravice, mučnine, nelagode, lošeg okusa u ustima, a poboljšala se i kvaliteta života. Nuspojave nisu zabilježene (Li i sur., 2013; Li i sur., 2011).

Tablica 17. Sažetak studija Tongjiang granula

	Studija 1	Studija 2
Dizajn studije	DSRKKI	DSRKKI
Pripravak	TJG	TJG
Pacijenti	128 pacijenata (NERB)	120 pacijenata (NERB, 18-65 godina)
Trajanje	4 tjedana	4 tjedana
Doza	10 g TJG, tri puta dnevno	10 g TJG, tri puta dnevno
Usporedba	20 mg omeprazola, dva puta dnevno	1. grupa: 10 g TJG i 5 mg placebo mosaprid citrat (tri puta dnevno) 2. grupa: 10 g placebo TJG i 5 mg mosaprid citrat (tri puta dnevno)
Standardizacija	Ne	Ne
Dodatne tvari	Ne	Ne
Put primjene	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>
Nuspojave	Ne	Ne
Ishodi	↓epigastralgije, osjećaja stranog tijela u ždrijelu, boli u trbuhu i nelagode, refluksa kiseline, boli cijelog tijela i depresije te ↑kvalitete života	Učinkovitije u smanjenju simptoma i poboljšanju kvalitete života od kontrolne grupe
Učinak	Učinkovito	Učinkovito
Literatura	(Li i sur., 2013)	(Li i sur., 2011)

#### 4.3.6. Wu chu yu tang

Wu chu yu tang (WCYT) se koristi u tradicionalnoj kineskoj medicini, a sastoji se od četiri biljaka: *Evodie rutaecarpe*, ginsenga (*Panax ginseng*), đumbira (*Zingiber officinale*) i

žizule (*Z. jujuba*). Više je studija utvrdilo pozitivan utjecaj WCYT na smanjenje izlučivanja i kiselosti želučanog sadržaja. Rutekarpin je djelatna tvar biljke *E. rutaecarpa*, a istraživanja su utvrdila njeno protuupalno i analgetsko, odnosno protektivno djelovanje na sluznicu želuca. *P. ginseng* ima gastroprotektivni učinak te se smatra kako je taj učinak posredovan indirektnom supresijom želučane sekrecije. *Z. officinale* također inhibira sekreciju želučane kiseline te povećava mikrocirkulaciju u sluznici želuca, a *Z. jujuba* posjeduje protuupalna, antioksidativna, imunomodulatorna i gastroprotektivna svojstva (Shih i sur., 2019).

Provedena je studija koja je ispitala učinak WCYT ekstrakta (Tablica 18.). Sudjelovalo je ukupno 90 muških i ženskih pacijenata (20-75 godina) koji su bolovali od GERB-a ili su imali simptome žgaravice i/ili refluksa kiseline. Istraživanje je trajalo četiri tjedna, a ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine. Jedna skupina uzimala je *per os* WCYT (3 g tri puta dnevno) i placebo omeprazol (20 mg), a druga skupina je uzimala placebo WCYT (3 g tri puta dnevno) i omeprazol (20 mg). Pripravku su pomoću HPLC-a određena vremena zadržavanja ginsenzozida, gingerola, evodiamina, rutekarpina i shogaola. Simptomi pacijenata su ispitani pomoću RDQ (engl. Reflux Disease Questionnaire) i GERDQ (engl. GERD Questionnaire scores) upitnika. U terapijskoj skupini poboljšalo se stanje nakon četiri tjedana liječenja. Zabilježene su nuspojave poput dijareje, povraćanja, gastritisa, urinarne infekcije, konstipacije i druge, ali nije bilo razlike u nuspojavama između terapijske i kontrolne grupe. Zaključno, utvrđen je učinak sličan omeprazolu, a prednost WCYT je duže zadržavanje blagotvornog utjecaja (Shih i sur., 2019).

Tablica 18. Sažetak studije pripravka Wu chu yu tang

Dizajn studije	DSRKKI
Pripravak	WCYT
Pacijenti	90 pacijenata (20-75 godina)
Trajanje	4 tjedana
Doza	3 g, tri puta dnevno
Usporedba	1. grupa: omeprazol (20 mg, jedanput dnevno) + WCYT placebo (3g, tri puta dnevno) 2. grupa: omeprazol placebo (20 mg, jedanput dnevno) + WCYT (3g, tri puta dnevno)
Standardizacija	Evodiamin, rutekarpin, gingerol, shogaol i ginsenzozidi (HPLC)
Dodatne tvari	Ne
Put primjene	<i>Per os</i>
Nuspojave	Disurija, povraćanje, gastritis, urinarna infekcija, umor, konstipacija itd.
Ishodi	Učinak WCYT sličan je omeprazolu te se duže zadržao
Učinak	Učinkovito
Literatura	(Shih i sur., 2019)

#### 4.3.7. Zhizhukuanzhong kapsule

Zhizhukuanzhong kapsule (ZZKZK) se tradicionalno koriste u kineskoj medicini, a sastoje se od: *Atractylodes macrocephale*, gorke naranče (*Citrus aurantium*), zvinčaca



(*Bupleurum*) i bijelog gloga (*C. monogyna*). ZZKZK se koriste u liječenju gastrointestinalne pokretljivosti jer umiruju i smanjuju obrnuti tok Qi-a (životne energije), a harmoniziraju Wei. Naime, u tradicionalnoj kineskoj medicini se smatra kako GERB nastaje kao posljedica stagnacije i obrnutog toka Qi-a te disfunkcije Wei-a (Zhang i sur., 2012).

Provedena je studija koja je ispitivala utjecaj ZZKZK u liječenju GERB-a (Tablica 19.). Ukupno je ispitano 480 muških i ženskih pacijenata u starosti od 17 do 68 godina. Ispitanici su podijeljeni u četiri skupine. Jedna skupina je liječena ZZKZ kapsulama (1,29 g, tri puta dnevno), druga elektroakupunkturom, treća kombiniranom terapijom elektroakupunktura i ZZKZ kapsula, a ispitanici četvrte, odnosno kontrolne grupe su oralno uzimali mosaprid (5 mg, tri puta dnevno) i pantoprazol (20 mg, dva puta dnevno). Studija je ukupno trajala šest tjedana bez značajnijih nuspojava, osim tri slučaja prolazne dijareje u kontrolnoj grupi. Nisu bile prisutne dodatne tvari te pripravak nije bio standardiziran. Terapija je rezultirala smanjenjem simptoma GERB-a poput refluksa žuči i kiseline te se poboljšala kvaliteta života ispitanika (SF-36 upitnik). Zapažena je dobra kratkoročna, ali slaba dugoročna učinkovitost ZZKZK što je slično standardnoj terapiji GERB-a. Najbolji, odnosno najdulji učinak imala je kombinacija elektroakupunktura i ZZKZ kapsula (Zhang i sur., 2012).

Tablica 19. Sažetak studije Zhizhukuanzhong kapsula

Dizajn studije	ORKKI
Pripravak	ZZKZ kapsule
Pacijenti	480 pacijenata (17-68 godina)
Trajanje	6 tjedana
Doza	1,29 g, tri puta dnevno
Usporedba	1. grupa: ZZKZK 2. grupa: elektroakupunktura 3. grupa: ZZKZK + elektroakupunktura 4. grupa: mosaprid (5 mg, tri puta dnevno) i pantoprazol (20 mg, dva puta dnevno)
Standardizacija	Ne
Dodatne tvari	Ne
Put primjene	<i>Per os</i>
Nuspojave	Tri slučaja dijareje u kontrolnoj grupi
Ishodi	Smanjenje simptoma te poboljšanje kvalitete života, a najbolji učinak postigla je kombinirana grupa elektroakupunktura i ZZKZ kapsula
Učinak	Učinkovito
Literatura	(Zhang i sur., 2012)

## 5. ZAKLJUČCI

Većina kliničkih studija koje su ispitale fitopreparate antioksidativnog i protuupalnog djelovanja, kao što su aloe vera, amla, bijeli glog, dunja, maslina, mirta i sladić, pokazale su pozitivan učinak u liječenju GERB-a. Međutim, rezultati dvije studije, jedne za čubar, a druge za papaju nisu pokazali statistički značajnu razliku u odnosu na placebo. U drugu skupinu fitopreparata koji fizički onemogućavaju refluks želučanog sadržaja uključeni su alginati, antirefluksne formule, pektin i ostala vlakna. Dva pregledna rada su utvrdila učinkovitost alginata i antirefluksnih dječjih formula, dok su rezultati studija različitih vlakana proturječni. Naime, pet od šest studija koje su istražile učinak topljivog vlakna pektina pokazale su njegove benefite u liječenju, ali je od šest studija koje su ispitivale učinak drugih vlakana, samo tri zabilježilo pozitivan učinak. Stoga je učinak vlakana u liječenju GERB-a potrebno dodatno istražiti. U posljednju skupinu uključeni su tradicionalni kombinirani fitopreparati drugih medicina, a to su Acidinol sirup, Banxia Xiexin Tang, Pepsil i Safoof-e-Katira, Rikkunshito, Tongjiang granule, Wu chu yu tang i Zhizhukuanzhong kapsule. Sve su studije pokazale njihovu učinkovitost, osim jedne provedene za Rikkunshito. Međutim, ta studija je provodila mjerenja na zdravim dobrovoljcima, a ne na pacijentima s dijagnozom GERB-a. U svim studijama su nuspojave, ako su uočene, bile blage i prolazne. Fitoterapijski pristup pokazao je značajan potencijal u liječenju GERB-a, stoga je potrebno provoditi još više kliničkih studija fitopreparata na većem broju ispitanika kako bi se spoznale njegove mogućnosti, ali i ograničenja.

## 6. LITERATURA

Adachi K, Furuta K, Aimi M, Fukazawa K, Shimura S, Ohara S, Nakata S, Inoue Y, Ryuko K, Ishine J, Katoh K, Hirata T, Ohhata S, Katoh S, Moriyama M, Sumikawa M, Sanpei M, Kinoshita Y. Efficacy of pectin solution for preventing gastro-esophageal reflux events in patients with percutaneous endoscopic gastrostomy. *J Clin Biochem Nutr*, 2012, 50, 190–194.

Alecci U, Bonina F, Bonina A, Rizza L, Inferrera S, Mannucci C, Calapai G. 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, 2016, 1-8.

Alipour G, Dashti S, Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of *Myrtus communis* L. and its active constituents. *Phytother Res*, 2014, 28, 1125–1136.

Aly AM, Al-Alousi L, Salem HA. Licorice: A possible anti-inflammatory and anti-ulcer drug. *AAPS PharmSciTech*, 2005, 6, 74–82.

Ashraf MU, Muhammad G, Hussain MA, Bukhari SNA. *Cydonia oblonga* M., A Medicinal Plant Rich in Phytonutrients for Pharmaceuticals. *Front Pharmacol*, 2016, 7, 163-183.

Bašić Marković N, Marković R, Diminić-Lisica I, Radošević Quadranti N. Gastroezofagealna refluksna bolest - bolest s mnogo lica. *Acta Med Croatica*, 2015, 69, 279–285.

Borrelli O, Salvia G, Campanozzi A, Franco MT, Moreira FL, Emiliano M, Campanozzi F, Cucchiara S. Use of a new thickened formula for treatment of symptomatic gastroesophageal reflux in infants. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 1997, 29, 237–242.

Brown R, Sam CHY, Green T, Wood S. Effect of GutsyGum(tm), A Novel Gum, on Subjective Ratings of Gastro Esophageal Reflux Following A Refluxogenic Meal. *J Diet Suppl*, 2015, 12, 138–145.

Carey RM, Padia SH. Primary Mineralocorticoid Excess Disorders and Hypertension. U: Endocrinology: Adult and Pediatric. Jameson JL, De Groot LJ, de Kretser DM, Giudice LC, Grossman AB, Melmed S, Potts Jr JT, Weir GC, urednici, Philadelphia, Elsevier, 2016, str. 1871-1891.

Collings KL, Rodriguez-Stanley S, Proskin HM, Robinson M, Miner PB. Clinical effectiveness of a new antacid chewing gum on heartburn and oesophageal pH control. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16, 2029–2035.

- Di Pierro F, Gatti M, Rapacioli G, Ivaldi L. Outcomes in patients with nonerosive reflux disease treated with a proton pump inhibitor and alginic acid ± glycyrrhetic acid and anthocyanosides. *Clin Exp Gastroenterol*, 2013, 6, 27–33.
- DiSilvestro RA, Verbruggen MA, Offutt EJ. Anti-heartburn effects of a fenugreek fiber product. *Phytother Res*, 2011, 25, 88–91.
- Duncan DR, Larson K, Rosen RL. Clinical Aspects of Thickeners for Pediatric Gastroesophageal Reflux and Oropharyngeal Dysphagia. *Curr Gastroenterol Rep*, 2019, 21, 30-39.
- Dupont C, Bradatan E, Soulaines P, Nocerino R, Berni-Canani R. Tolerance and growth in children with cow's milk allergy fed a thickened extensively hydrolyzed casein-based formula. *BMC Pediatr*, 2016, 16, 96-104.
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*, 2014, 63, 871–880.
- Faghihi Kashani AH, Heydarirad G, Yousefi SS, Choopani R, Kamalinejad M, Varnosfaderani SK, Mosavat SH. Effects of “*Satureja hortensis* L.” on improving adult gastroesophageal reflux disease: A double-blind, randomized, controlled, clinical trial. *Iran Red Crescent Med J*, 2018, 20, 1-7.
- Farup PG, Heibert M, Høeg V. Alternative vs. conventional treatment given on-demand for gastroesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *BMC Complement Altern Med*, 2009, 9, 3-11.
- Fierascu I, Dinu-Pirvu CE, Fierascu RC, Velescu BS, Anuta V, Ortan A, Jinga V. Phytochemical Profile and Biological Activities of *Satureja hortensis* L.: A Review of the Last Decade. *Mol J Synth Chem Nat Prod Chem*, 2018, 23, 2458-2477.
- Florén CH, Johnsson F. Effect of fibre on acid gastro-oesophageal reflux. *J Intern Med*, 1989, 225, 287–288.
- Francenia Santos-Sánchez N, Salas-Coronado R, Villanueva-Cañongo C, Hernández-Carlos B. Antioxidant Compounds and Their Antioxidant Mechanism. U: Antioxidants. Shalaby E, urednik, London, IntechOpen, 2019, str. 1-28.

Ghanbari R, Anwar F, Alkharfy KM, Gilani AH, Saari N. Valuable Nutrients and Functional Bioactives in Different Parts of Olive (*Olea europaea* L.)—A Review. *Int J Mol Sci*, 2012, 13, 3291–3340.

Gunji S, Ueda S, Yoshida M, Kanai M, Terajima H, Takabayashi A. Effects of rikkunshito, a kampo medicine, on quality of life after proximal gastrectomy. *J Surg Res*, 2013, 185, 575–580.

Havelund T, Aalykke C. The efficacy of a pectin-based raft-forming anti-reflux agent in endoscopy-negative reflux disease. *Scand J Gastroenterol*, 1997, 32, 773–777.

Havelund T, Aalykke C, Rasmussen L. Efficacy of a pectin-based anti-reflux agent on acid reflux and recurrence of symptoms and oesophagitis in gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1997, 9, 509–514.

Hegar B, Rantos R, Firmansyah A, De Schepper J, Vandenplas Y. Natural evolution of infantile regurgitation versus the efficacy of thickened formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008, 47, 26–30.

Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*, 2017, 8, 172–184.

Hughes C, Davoodi-Semiromi Y, Colee JC, Culpepper T, Dahl WJ, Mai V, Christman MC, Langkamp-Henken B. Galactooligosaccharide supplementation reduces stress-induced gastrointestinal dysfunction and days of cold or flu: a randomized, double-blind, controlled trial in healthy university students. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93, 1305–1311.

Kang B, Lee H, Choi Y, Jeon C, Lee JA. Banxia Xiexin tang for gastro-oesophageal reflux disease: A protocol for a systematic review of controlled trials. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97, 393-397.

Kapadia CJ, Mane VB. Raft-forming agents: antireflux formulations. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33, 1350–1361.

Karamanolis G, Polymeros D, Triantafyllou K, Tzathas C, Ladas S. Olive oil for symptomatic relief of duodeno-gastro-oesophageal reflux after gastrectomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 18, 1239-1239.

Karkon Varnosfaderani S, Hashem-Dabaghian F, Amin G, Bozorgi M, Heydarirad G, Nazem E, Nasiri Toosi M, Mosavat SH. Efficacy and safety of Amla (*Phyllanthus emblica* L.) in non-

erosive reflux disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Integr Med*, 2018, 16, 126–131.

Kaur H. Glycyrrhiza glabra: A phytopharmacological review. *Int J Pharm Sci Res*, 2013, 4, 2470–2477.

Kawahara H, Kubota A, Hasegawa T, Okuyama H, Ueno T, Ida S, Fukuzawa M. Effects of rikkunshito on the clinical symptoms and esophageal acid exposure in children with symptomatic gastroesophageal reflux. *Pediatr Surg Int*, 2007, 23, 1001–1005.

Kawahara H, Tazuke Y, Soh H, Yoneda A, Fukuzawa M. Physiological analysis of the effects of rikkunshito on acid and non-acid gastroesophageal reflux using pH-multichannel intraluminal impedance monitoring. *Pediatr Surg Int*, 2014, 30, 927–931.

Kawai T, Hirayama Y, Oguchi A, Ishii F, Matsushita M, Kitayama N, Morishita S, Hiratsuka N, Ohata K, Konishi H, Kishino M, Nakamura S. Effects of rikkunshito on quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease refractory to proton pump inhibitor therapy. *J Clin Biochem Nutr*, 2017, 60, 143–145.

Khan MY, Panchal S, Vya N, Butani A, Kumar V. Olea europaea: A Phyto-Pharmacological Review. *Pharmacogn Rev*, 2007, 1, 114-118.

Khoshoo V, Ross G, Brown S, Edell D. Smaller volume, thickened formulas in the management of gastroesophageal reflux in thriving infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 31, 554–556.

Krishnaveni M, Mirunalini S. Therapeutic potential of Phyllanthus emblica (amla): the ayurvedic wonder. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2010, 21, 93–105.

Leiman DA, Riff BP, Morgan S, Metz DC, Falk GW, French B, Umscheid CA, Lewis JD. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*, 2017, 30, 1–9.

Li B, Li Z, Tang X, Zhang L, Zhao Y, Bian L, Zhang Y, Wang P, Wang F. A randomized, controlled, double-blinded and double-dummy trial of the effect of tongjiang granule on the nonerosive reflux disease of and Gan-Wei incoordination syndrome. *Chin J Integr Med*, 2011, 17, 339–345.

- Li BS, Zhang LY, Peng ZT, Lin Y, Tang XD. Tongjiang granule intervened non-erosive reflux disease patients of Gan-Wei incoordination syndrome: a curative effect observation. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2013, 33, 915–919.
- Macan D, Krznarić Ž, Pavlič-Renar I, Makar-Aušperger K, Barić I. Probavni sustav i mijena tvari. U: Farmakoterapijski priručnik. Francetić I. i sur, urednici, Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str. 78-87.
- Maxton DG, Heald J, Whorwell PJ, Haboubi NY. Controlled trial of pyrogastone and cimetidine in the treatment of reflux oesophagitis. *Gut*, 1990, 31, 351–354.
- Minjares-Fuentes R, Femenia A. Aloe vera. U: Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements. Nabavi SM, Silva AS, urednici, Academic Press, 2019, str. 145–152.
- Miyazawa R, Tomomasa T, Kaneko H, Arakawa H, Shimizu N, Morikawa A. Effects of pectin liquid on gastroesophageal reflux disease in children with cerebral palsy. *BMC Gastroenterol*, 2008, 8, 1-6.
- Moeini F, Jafarian AA, Aletaha N, Kamalinejad M, Naderi N, Babaeian M. The effect of common hawthorn (*Crataegus monogyna* Jacq.) syrup on gastroesophageal reflux disease symptoms. *Iran J Pharm Sci*, 2016, 12, 69–76.
- Mohnen D. Pectin structure and biosynthesis. *Curr Opin Plant Biol*, 2008, 11, 266–277.
- Morita T, Furuta K, Adachi K, Ohara S, Tanimura T, Koshino K, Uemura T, Naora K, Kinoshita T. Effects of rikkunshito (TJ-43) on esophageal motor function and gastroesophageal reflux. *J Neurogastroenterol Motil*, 2012, 18, 181–186.
- Morozov S, Isakov V, Konovalova M. Fiber-enriched diet helps to control symptoms and improves esophageal motility in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*, 2018, 24, 2291–2299.
- Moukarzel AA, Abdelnour H, Akatcherian C. Effects of a prethickened formula on esophageal pH and gastric emptying of infants with GER. *J Clin Gastroenterol*, 2007, 41, 823–829.
- Muss C, Mosgoeller W, Endler T. Papaya preparation (Caricol®) in digestive disorders. *Neuro Endocrinol Lett*, 2013, 34, 38–46.

Nabavi SF, Habtemariam S, Ahmed T, Sureda A, Daglia M, Sobarzo-Sánchez E, Nabavi SM. Polyphenolic Composition of *Crataegus monogyna* Jacq.: From Chemistry to Medical Applications. *Nutrients*, 2015, 7, 7708–7728.

Naeimi M, Kianifar H, Memariani Z, Kamalinejad M, Bijani A, Saghebi R, Gorji N. Comparison of the efficacy of ranitidine and quince syrup on gastroesophageal reflux disease in children. *Complement Ther Med*, 2019, 45, 215–221.

Nautiyal JN, Maniar C. Efficacy study of ACIDINOL syrup in patients with acid peptic disorders. *Asian J Pharm Clin Res*, 2013, 6, 274–276.

Niv E, Shapira Y, Akiva I, Rokhkind E, Naor E, Arbiv M, Vaisman N. Effect of levan supplement in orange juice on weight, gastrointestinal symptoms and metabolic profile of healthy subjects: results of an 8-week clinical trial. *Nutrients*, 2012, 4, 638–647.

Odaka T, Yamato S, Yokosuka O. Esophageal Motility and Rikkunshito Treatment for Proton Pump Inhibitor-Refractory Nonerosive Reflux Disease: A Prospective, Uncontrolled, Open-Label Pilot Study Trial. *Curr Ther Res - Clin Exp*, 2017, 84, 37–41.

Orenstein SR, McGowan JD. Efficacy of Conservative Therapy as Taught in the Primary Care Setting for Symptoms Suggesting Infant Gastroesophageal Reflux. *J Pediatr*, 2008, 152, 310–314.

Otake K, Uchida K, Mori K, Ide S, Koike Y, Takamura M, Inoue M, Kusunoki M. Efficacy of the Japanese herbal medicine rikkunshito in infants with gastroesophageal reflux disease. *Pediatr Int*, 2015, 57, 673–676.

Panahi Y, Aslani J, Hajhashemi A, Kalkhorani M, Ghanei M, Sahebkar A. Effect of aloe vera and pantoprazole on Gastroesophageal reflux symptoms in mustard gas victims: A randomized controlled trial. *Pharm Sci*, 2016, 22, 190–194.

Panahi Y, Khedmat H, Valizadegan G, Mohtashami R, Sahebkar A. Efficacy and safety of Aloe vera syrup for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a pilot randomized positive-controlled trial. *J Tradit Chin Med*, 2015, 35, 632–636.

Pulanić R. Gastroezofagealna refluksna bolest. *Medicus*, 2006, 15, 25–37.

Ramirez-Mayans J, Palacio-Del Carmen L, Cervantes-Bustamante R, Mata-Rivera N, Pina-Romero N, Zarate-Mondragon F, Gelis-Vieitez P, Mason-Cordero T, Gutierrez-Castrellon P.



Nutritional Management of Children with Gastroesophageal Reflux: A Comparison of Two Different Formulas. *Int Pediatr*, 2003, 18, 78–83.

Reed PI, Davies WA. Controlled trial of a new dosage form of carbenoxolone (Pyrogastrone) in the treatment of reflux esophagitis. *Am J Dig Dis*, 1978, 23, 161–165.

Sakata Y, Tominaga K, Kato M, Takeda H, Shimoyama Y, Takeuchi T, Iwakiri R, Furuta K, Sakurai K, Odaka T, Kusunoki H, Nagahara A, Iwakiri K, Furuta T, Murakami K, Miwa H, Kinoshita Y, Haruma K, Takahashi S, Watanabe S, Higuchi K, Fujimoto K, Kusano M, Arakawa T, G-PRIDE study group. Clinical characteristics of elderly patients with proton pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease from the G-PRIDE study who responded to rikkunshito. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14, 116-130.

Salehi M, Azizkhani M, Mobli M, Shakeri R, Saberi-Firoozi M, Rahimi R, Karimi M. The effect of *Myrtus communis* L. syrup in reducing the recurrence of gastroesophageal reflux disease: A double-blind randomized controlled trial. *Iran Red Crescent Med J*, 2017, 19, 1-7.

Salvatore S, Savino F, Singendonk M, Tabbers M, Benninga MA, Staiano A, Vandenplas Y. Thickened infant formula: What to know. *Nutrition*, 2018, 49, 51–56.

Sanchez LW, Watson RR. Bioactive foods promoting wound healing. U: Fruits, Vegetables, and Herbs. Watson RR, Preedy VR, urednici, Academic Press, 2016, str. 451–464.

Savino F, Maccario S, Castagno E, Cresi F, Cavallo F, Dalmaso P, Fanaro S, Oggero R, Silvestro L. Advances in the management of digestive problems during the first months of life. *Acta Paediatr*, 2005, 94, 120–124.

Shakeri A, Hashempur MH, Mojibian M, Aliasl F, Bioos S, Nejatbakhsh F. A comparative study of ranitidine and quince (*Cydonia oblonga* mill) sauce on gastroesophageal reflux disease (GERD) in pregnancy: a randomised, open-label, active-controlled clinical trial. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*, 2018, 38, 899–905.

Shih YS, Tsai CH, Li TC, Yu CJ, Chou JW, Feng CL, Wang KT, Lai HC, Hsieh CL. Effect of wu chu yu tang on gastroesophageal reflux disease: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*, 2019, 56, 118–125.

Silva BM, Andrade PB, Valentão P, Ferreres F, Seabra RM, Ferreira MA. Quince (*Cydonia oblonga* Miller) Fruit (Pulp, Peel, and Seed) and Jam: Antioxidant Activity. *J Agric Food Chem*, 2004, 52, 4705–4712.

Takeda H, Muto S, Nakagawa K, Ohnishi S, Asaka M. Rikkunshito and Ghrelin Secretion. *Curr Pharm Des*, 2012, 18, 4827-4838.

Takiguchi S, Hiura Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Mori M, Hosoda H, Kangawa K, Doki Y. Effect of rikkunshito, a Japanese herbal medicine, on gastrointestinal symptoms and ghrelin levels in gastric cancer patients after gastrectomy. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc*, 2013, 16, 167–174.

Tominaga K, Iwakiri R, Fujimoto K, Fujiwara Y, Tanaka M, Shimoyama Y, Umegaki E, Higuchi K, Kusano M, Arakawa T, GERD 4 Study Group. Rikkunshito improves symptoms in PPI-refractory GERD patients: a prospective, randomized, multicenter trial in Japan. *J Gastroenterol*, 2012, 47, 284–292.

Tominaga K, Kato M, Takeda H, Shimoyama Y, Umegaki E, Iwakiri R, Furuta K, Sakurai K, Odaka T, Kusunoki H, Nagahara A, Iwakiri K, Furuta T, Murakami K, Miwa H, Kinoshita Y, Haruma K, Takahashi S, Watanabe S, Higuchi K, Kusano M, Fujimoto K, Arakawa T, G-PRIDE Study Group. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of rikkunshito for patients with non-erosive reflux disease refractory to proton-pump inhibitor: the G-PRIDE study. *J Gastroenterol*, 2014, 49, 1392–1405.

Toseef MU, Saeed A, Mohi-Ud-Din E, Usmanghani K, Nazar H, Nawaz A, Ahmad I, Siddiqui FA. Comparative clinical evaluation on herbal formulation Pepsil, Safoof-e-Katira and Omeprazole in gastro esophageal reflux disease. *Pak J Pharm Sci*, 2015, 28, 863–870.

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, 101, 1900–1920.

van Tonningen MR. Gastrointestinal and antilipidemic agents and spasmolytics. U: *Drugs During Pregnancy and Lactation*. Schaefer C, Miller RK, urednici, *Elsevier*, 2007, str. 94–122.

Vandenplas Y, De Greef E, ALLAR study group. Extensive protein hydrolysate formula effectively reduces regurgitation in infants with positive and negative challenge tests for cow's milk allergy. *Acta Paediatr*, 2014, 103, 243–250.

Vandenplas Y, Hachimi-Idrissi S, Casteels A, Mahler T, Loeb H. A clinical trial with an “anti-regurgitation” formula. *Eur J Pediatr*, 1994, 153, 419–423.

Vandenplas Y, Leluyer B, Cazaubiel M, Housez B, Bocquet A. Double-blind comparative trial with 2 antiregurgitation formulae. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 57, 389–393.

Vandenplas Y, Sacré L. Milk-thickening agents as a treatment for gastroesophageal reflux. *Clin Pediatr (Phila)*, 1987, 26, 66–68.

Vij T, Prashar Y. A review on medicinal properties of *Carica papaya* Linn. *Asian Pac J Trop Dis*, 2015, 5, 1–6.

Viramontes-Hörner D, Márquez-Sandoval F, Martín-del-Campo F, Vizmanos-Lamotte B, Sandoval-Rodríguez A, Armendáriz-Borunda J, García-Bejarano H, Renoirte-López K, García-García G. Effect of a symbiotic gel (*Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium lactis* + inulin) on presence and severity of gastrointestinal symptoms in hemodialysis patients. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*, 2015, 25, 284–291.

Vrdoljak D. Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) – dijagnostika i liječenje u obiteljskoj medicini. *Medix Spec Med*, 2012, 18, 272-276.

Wang YK, Hsu WH, Wang SSW, Lu CY, Kuo FC, Su YC, Yang SF, Chen CY, Wu DC, Kuo CH. Current Pharmacological Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Res Pract*, 2013, 2013, 1-12.

Waterhouse ET, Washington C, Washington N. An investigation into the efficacy of the pectin based anti-reflux formulation-Aflurax. *Int J Pharm*, 2000, 209, 79–85.

Wenzl TG, Schneider S, Scheele F, Silny J, Heimann G, Skopnik H. Effects of thickened feeding on gastroesophageal reflux in infants: a placebo-controlled crossover study using intraluminal impedance. *Pediatrics*, 2003, 111, 355-359.

Xinias I, Mouane N, Le Luyer B, Spiroglou K, Demertzidou V, Hauser B, Vandenplas Y. Cornstarch thickened formula reduces oesophageal acid exposure time in infants. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*, 2005, 37, 23–27.

Xu G. Treatment of reflux laryngopharyngitis with modified banxia xiexin tang (Pinellia decoction for draining the heart)--a report of 40 cases. *J Tradit Chin Med*, 2006, 26, 127–131.

Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Matar C. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients*, 2018, 10, 1618-1641.

- Yamasaki T, Hemond C, Eisa M, Ganocy S, Fass R. The Changing Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease: Are Patients Getting Younger? *J Neurogastroenterol Motil*, 2018, 24, 559–569.
- Yarnell E, Abascal K. Herbs for Gastroesophageal Reflux Disease. *Altern Complement Ther*, 2010, 16, 344–346.
- Yazdanpanah S, Baghizadeh A, Abbassi F. The interaction between drought stress and salicylic and ascorbic acids on some biochemical characteristics of *Satureja hortensis*. *Afr J Agric Res*, 2011, 6, 798-807.
- Yogiraj V, Goyal PK, Chauhan CS, Goyal A, Vyas B. *Carica papaya* Linn: an overview. *Int J Herb Med*, 2014, 2, 1-8.
- Yoshida N. Inflammation and Oxidative Stress in Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Biochem Nutr*, 2007, 40, 13–23.
- Young GP, Nagy GS, Myren J, Kronborg IJ, Logan KR, Reed PI, Hopper JL. Treatment of reflux oesophagitis with a carbenoxolone/antacid/alginate preparation. A double-blind controlled trial. *Scand J Gastroenterol*, 1986, 21, 1098–1104.
- Yousaf M, Nirwan JS, Smith AM, Timmins P, Conway BR, Ghori MU. Raft-forming polysaccharides for the treatment of gastroesophageal reflux disease (GORD): Systematic review. *J Appl Polym Sci*, 2019, 136, 1-24.
- Yu Y, Shen M, Song Q, Xie J. Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources: A review. *Carbohydr Polym*, 2018, 183, 91–101.
- Zhang C, Guo L, Guo X, Guo X, Li G. Clinical curative effect of electroacupuncture combined with zhizhukuanzhong capsules for treating gastroesophageal reflux disease. *J Tradit Chin Med*, 2012, 32, 364–371.
- Zohalinezhad ME, Hosseini-Asl MK, Akrami R, Nimrouzi M, Salehi A, Zarshenas MM. *Myrtus communis* L. Freeze-Dried Aqueous Extract Versus Omeprazol in Gastrointestinal Reflux Disease: A Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial. *J Evid-Based Complement Altern Med*, 2016, 21, 23–29.
- Zohalinezhad ME, Imanieh MH, Samani SM, Mohagheghzadeh A, Dehghani SM, Haghghat M, Salehi A, Faridi P, Akbarzadeh AR. Effects of Quince syrup on clinical symptoms of

children with symptomatic gastroesophageal reflux disease: A double-blind randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Clin Pract*, 2016, 21, 268–276.

## 7. SAŽETAK/SUMMARY

### 7.1. Sažetak

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) je sve učestalija gastrointestinalna bolest, a definira se kao patološko stanje koje nastaje zbog refluksa želučanog sadržaja u jednjak, usnu šupljinu te ponekad gornje dišne puteve s posljedicama poput neugodnih simptoma i/ili dodatnih komplikacija. Dugotrajno korištenje standardnih lijekova u liječenju GERB-a može dovesti do neželjenih nuspojava, stoga raste popularnost blagog fitoterapijskog pristupa liječenju. U svrhu pronalaženja fitopreparata koji imaju znanstveno dokazan učinak, pretražene su baze PubMed i Scopus. Ukupno je pronađeno 47 kliničkih studija i 2 pregledna rada te je ispitan utjecaj različitih fitopreparata koji su podijeljeni u tri skupine. U prvoj skupini su uključeni fitopreparati antioksidativnog i protuupalnog djelovanja kao što su aloe vera, amla, bijeli glog, čubar, dunja, maslina, mirta, papaja i sladić. Sve su studije potvrdile njihovu učinkovitost, međutim rezultati jedne studije vezane uz papaju i druge za čubar nisu bili statistički značajni u odnosu na placebo. U drugu skupinu uključeni su fitopreparati koji tvore fizičku barijeru refluksu, a to su alginati, dječje antirefluksne formule, pektini te ostala vlakna. Dva pregledna rada su pokazala učinkovitost alginata i antirefluksnih formula. Međutim, ishodi studija vezanih uz različita vlakna bili su proturječni. U treću skupinu uključeni su tradicionalni pripravci različitih medicina: Acidinol sirup, Banxia Xiexin Tang, Pepsil i Safoof-e-Katira, Rikkunshito, Tongjiang granule, Wu chu yu tang i Zhizhukuanzhong kapsule te je svim navedenim pripravcima utvrđena učinkovitost. Stoga slijedi zaključak kako biljni pripravci mogu biti učinkovita pomoć u liječenju GERB-a te ih je potrebno dodatno proučavati u dobro dizajniranim kliničkim ispitivanjima na većem broju ispitanika kako bi se spoznale njihove mogućnosti, ali i ograničenja.

## 7.2. Summary

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common gastrointestinal disease with an increasing prevalence, defined as a pathological condition caused by reflux of gastric contents into the esophagus, oral cavity and sometimes the upper respiratory tract which can cause troublesome symptoms and/or additional complications. Long-term use of standard drugs in the treatment of GERD can lead to unwanted side effects, therefore mild, phytotherapeutic approach is gaining popularity among patients. PubMed and Scopus databases were searched to find phytopreparations with a scientifically proven effect. A total of 47 clinical studies and 2 review papers were found and the effect of different phytopreparations was examined, which were divided into three groups. The first group includes phytopreparations with antioxidant or anti-inflammatory effects, such as aloe vera, Indian gooseberry, common hawthorn, summer savory, quince, olive, myrtle, papaya and licorice. All studies confirmed their efficacy, however results of one study conducted for papaya and another for summer savory were not statistically significant compared to placebo. The second group includes phytopreparations that form a physical barrier against the reflux, such as alginates, anti-reflux infant formulas, pectins and other fibers. Two review papers have shown the effectiveness of alginates and anti-reflux formulas. However, the results of fiber-related studies were contradictory. The third group includes traditional herbal preparations from different types of medicines, such as Acidinol syrup, Banxia Xiexin Tang, Pepsil and Safoof-e-Katira, Rikkunshito, Tongjiang granules, Wu chu yu tang and Zhizhukuanzhong capsules. The effectiveness of all these preparations was confirmed. Therefore, it can be concluded that herbal preparations can be an effective choice in the treatment of GERD, so they need to be studied in additional well-designed clinical trials on a larger number of subjects in order to understand their possibilities, but also their limitations.

**8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION  
CARD**



# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmakognoziju  
Marulićev trg 20/II, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## Fitoterapijski pristup liječenju GERB-a

Lorena Orešković

### SAŽETAK

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) je sve učestalija gastrointestinalna bolest, a definira se kao patološko stanje koje nastaje zbog refluksa želučanog sadržaja u jednjak, usnu šupljinu te ponekad gornje dišne puteve s posljedicama poput neugodnih simptoma i/ili dodatnih komplikacija. Dugotrajno korištenje standardnih lijekova u liječenju GERB-a može dovesti do neželjenih nuspojava, stoga raste popularnost blagog fitoterapijskog pristupa liječenju. U svrhu pronalaženja fitopreparata koji imaju znanstveno dokazan učinak, pretražene su baze PubMed i Scopus. Ukupno je pronađeno 47 kliničkih studija i 2 pregledna rada te je ispitan utjecaj različitih fitopreparata koji su podijeljeni u tri skupine. U prvoj skupini su uključeni fitopreparati antioksidativnog i protuupalnog djelovanja kao što su aloe vera, amla, bijeli glog, čubar, dunja, maslina, mirta, papaja i sladić. Sve su studije potvrdile njihovu učinkovitost, međutim rezultati jedne studije vezane uz papaju i druge za čubar nisu bili statistički značajni u odnosu na placebo. U drugu skupinu uključeni su fitopreparati koji tvore fizičku barijeru refluksu, a to su alginati, dječje antirefluksne formule, pektini te ostala vlakna. Dva pregledna rada su pokazala učinkovitost alginata i antirefluksnih formula. Međutim, ishodi studija vezanih uz različita vlakna bili su proturječni. U treću skupinu uključeni su tradicionalni pripravci različitih medicina: Acidinol sirup, Banxia Xiexin Tang, Pepsil i Safoof-e-Katira, Rikkunshito, Tongjiang granule, Wu chu yu tang i Zhizhukuanzhong kapsule te je svim navedenim pripravcima utvrđena učinkovitost. Stoga slijedi zaključak kako biljni pripravci mogu biti učinkovita pomoć u liječenju GERB-a te ih je potrebno dodatno proučavati u dobro dizajniranim kliničkim ispitivanjima na većem broju ispitanika kako bi se spoznale njihove mogućnosti, ali i ograničenja.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Rad sadrži: 50 stranica, 19 tablica i 102 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: GERB, gastroezofagealna refluksna bolest, fitoterapija

Mentor: **Dr. sc. Marijana Zovko Končić**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Marijana Zovko Končić**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Anita Hafner**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

**Dr. sc. Jasna Jablan**, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Rad prihvaćen: lipanj, 2020.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of pharmacognosy  
Marulićev trg 20/II, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diploma thesis

### Phytherapeutic approach for the treatment of GERD

Lorena Orešković

#### SUMMARY

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common gastrointestinal disease with an increasing prevalence, defined as a pathological condition caused by reflux of gastric contents into the esophagus, oral cavity and sometimes the upper respiratory tract which can cause troublesome symptoms and/or additional complications. Long-term use of standard drugs in the treatment of GERD can lead to unwanted side effects, therefore mild, phytherapeutic approach is gaining popularity among patients. PubMed and Scopus databases were searched to find phytopreparations with a scientifically proven effect. A total of 47 clinical studies and 2 review papers were found and the effect of different phytopreparations was examined, which were divided into three groups. The first group includes phytopreparations with antioxidant or anti-inflammatory effects, such as aloe vera, Indian gooseberry, common hawthorn, summer savory, quince, olive, myrtle, papaya and licorice. All studies confirmed their efficacy, however results of one study conducted for papaya and another for summer savory were not statistically significant compared to placebo. The second group includes phytopreparations that form a physical barrier against the reflux, such as alginates, anti-reflux infant formulas, pectins and other fibers. Two review papers have shown the effectiveness of alginates and anti-reflux formulas. However, the results of fiber-related studies were contradictory. The third group includes traditional herbal preparations from different types of medicines, such as Acidinol syrup, Banxia Xiexin Tang, Pepsil and Safoof-e-Katira, Rikkunshito, Tongjiang granules, Wu chu yu tang and Zhizhukuanzhong capsules. The effectiveness of all these preparations was confirmed. Therefore, it can be concluded that herbal preparations can be an effective choice in the treatment of GERD, so they need to be studied in additional well-designed clinical trials on a larger number of subjects in order to understand their possibilities, but also their limitations.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 50 pages, 19 tables and 102 references. Original is in Croatian language.

Keywords: GERD, gastroesophageal reflux disease, phytherapy

Mentor: **Marijana Zovko Končić, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Marijana Zovko Končić, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Anita Hafner, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Jasna Jablan, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June, 2020.