

## Medicamente și tratamente alternative pentru ulcerul peptic Drug and alternative treatments for peptic ulcer

Orășan A Sergiu<sup>1</sup>, Răzvan F. Moruzi<sup>1</sup>, Eugenia Dumitrescu<sup>1</sup>, Florin Muselin<sup>1</sup>,  
Alexandru O. Doma<sup>1</sup>, Corina M. Kracunovic<sup>1</sup>, Erieg A. Mohamed<sup>1</sup>, Romeo T. Cristina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

[s.orasan@yahoo.com](mailto:s.orasan@yahoo.com)

**Cuvinte cheie:** Fitoterapie, Ulcerul Peptic, Plante Medicinale.

**Keywords:** Phytotherapy, Peptic ulcer, Medicinal Plant.

### Rezumat

Ulcerul peptic este o boală cronică care afectează până la 10% din întreaga populație a lumii. Apariția ulcerului peptic este dependentă de prezența sucului gastric și pH-ului acestuia și de scăderea apărării mucoasei. Doi factori majori recunoscuți ca și perturbatori ai rezistenței mucoasei sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și infecția cu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Principalele tratamente convenționale ale ulcerului peptic, precum inhibitorii pompei de protoni (IPP) și antagoniștii receptorilor de histamină-2 (H2), sunt asociate cu efecte adverse, recidive și diverse interacțiuni medicamentoase. Pe de altă parte, plantele medicinale și compușii lor chimici sunt utili în prevenirea și tratarea a numeroase boli. Prin urmare, acest articol prezintă câteva plante medicinale medicinale care pot fi utilizate pentru tratamentul sau prevenirea ulcere peptice.

### Abstract

Peptic ulcer is a chronic disease that affects up to 10% of the world's population. The appearance of peptic ulcer is dependent on the presence of gastric juice and its pH and the decrease of the mucosal defense. Two major factors recognized as disruptors of mucosal resistance are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection. The main conventional treatments for peptic ulcer, such as proton pump inhibitors (PPIs) and histamine-2 (H2) receptor antagonists, are associated with side effects, recurrences and various drug interactions. On the other hand, medicinal plants and their chemical compounds are useful in the prevention and treatment of many diseases. Therefore, this article presents some medicinal herbs that can be used for the treatment or prevention of peptic ulcers.

### Introducere

Ulcerul peptic este o leziune indusă de acidul gastric, care este de obicei localizat la nivelul stomacului sau duodenului proximal și se caracterizează prin afectarea mucoasei printr-un proces de denudare, extinzându-se în submucoasa sau musculara stomacului [59].

Prevalența estimată a bolii ulcerului peptic în populația generală este de 5-10% [38], dar studiile epidemiologice recente au arătat o scădere a incidenței, ratele de internare în spital și mortalitatea asociată cu ulcerul peptic fiind în scădere [39, 79]. Acest lucru este cel mai probabil secundar introducerii de noi terapii și îmbunătățirii igienei, care a dus la o scădere a Infecției cu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). În mod tradițional, perturbarea mucoasei la pacienții cu boala peptică acidă

este considerată a rezultat al unui mediu acid hipersecretor împreună cu factori alimentari sau de stres.

Factori de risc pentru dezvoltarea ulcerului peptic includ infecția cu *H. pylori*, consumul de alcool și tutun, și utilizarea de medicamente antiinflamatoare (AINS) [79].

Principali factori de risc asociați cu ulcerul gastric cât și cel duodenal sunt infecția cu *H. pylori* și utilizarea AINS [97].

Cu toate acestea, doar într-o proporție mai mică, persoanele afectate de *H. pylori* sau cele care utilizează AINS dezvoltă ulcer peptic, ceea ce înseamnă că sensibilitatea individuală este importantă și influențează direct afectarea mucoasei. Polimorfismele funcționale în diferite gene de citokine sunt asociate cu ulcerul peptic. De exemplu, polimorfisme ale interleukinei-1-beta (IL-1B) afectează

producția de interleukină  $1\beta$  la nivelul mucoasei, determinând asocierea *H. pylori* cu bolile gastro-duodenale [20].

Pe de altă parte, riscul de apariție de complicații ale ulcerului peptic este de patru ori mai mare la consumatorii de AINS, și de două ori la utilizatorii de aspirină [37].

Utilizarea concomitentă de AINS sau aspirină cu anticoagulante, crește riscul de apariție a hemoragiilor la nivelul tractului gastrointestinal superior [50].

O analiză a unor studii au condus la concluzia că consumul de AINS, aspirină și infecția cu *H. pylori* cresc riscul de boală ulceroasă peptică [30].

De asemenea, apariția ulcerului idiopatic, poate fi diagnosticat în aproximativ o cincime din cazuri. [17].

Studiile ar sugera ca și cauzalitate un dezechilibru între factorii care contribuie la integritatea mucoasei și factori care includ ischemia, medicamentele steroizi, agenți chimioterapeutici) și radioterapie, viruși, histamina, bypass-ul gastric și tulburări metabolice [54], dar mecanismele din spatele dezvoltării ulcerului peptic idiopatic sunt încă necunoscute. Un studiu danez a arătat că stresul psihologic ar putea crește incidența ulcerului peptic [43].

### Procesele fiziologice în ulcerul peptic

Ulcerul peptic rezultă dintr-o afecțiune patologică în care este perturbat echilibrul biologic dintre factorii defensivi și ofensivi din tractul gastro-intestinal. Acidul clorhidric gastric, pepsina, radicalii liberi reactivi și oxidanții, leucotrienele, bila refluxată și endotelinele se numără printre principalii factori endogeni agresivi [13].

În plus, bariera mucusului gastric, bicarbonatul, fluxul sanguin mucosal, fosfolipidele active de suprafață, prostaglandinele (PG), oxidul azotic (NO), precum și performanța antioxidantă enzimatică și neenzimatică sunt considerați factori defensive [13,19, 69].

Patogeneza exactă a ulcerului peptic nu este clară, dar factori diferiți, inclusiv consumul de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și

corticosteroizi, stilul de viață stresant, consumul de alcool, infecția cu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), fumatul și istoricul familial sunt considerați ca factori de risc în patogeneza ulcerului peptic [24,79].

### Daunele oxidative

Rolul esențial al antioxidanților în prevenirea și vindecarea ulcerului peptic a fost studiat pe scară largă în numeroase investigații.

Afectarea țesuturilor este întotdeauna asociată cu generarea intensă de radicali liberi, cum ar fi speciile reactive de oxigen (ROS), care provoacă stres oxidativ și leziuni ulterioare ale mucoasei. În mod similar, deteriorarea oxidativă a mucoasei contribuie la fragmentarea ADN-ului, scăderea conținutului de ADN celular și afectarea expresiei proteinelor, care este mediată de generarea intensă de ROS. Acești radicali liberi perturbă, de asemenea, funcția enzimei antioxidante celulare care acționează ca o apărare celulară importantă împotriva stresului oxidativ, ceea ce duce la deteriorarea agravată a țesuturilor în timpul ulcerării gastroduodenale. Leucocitele (în special neutrofilele) cuprind fosfat de nicotinamidă-adenină-dinucleotidă-oxidază (NADPH), care are o acțiune oxidativă; reducerea oxigenului molecular la radical anion superoxid, unul dintre principalele tipuri de ROS [69, 72, 80, 81].

Radicalii liberi inițiază permeabilitatea microvasculară, ducând la infiltrarea suplimentară a celulelor plasmatice și a macrofagelor în celulele endoteliale gastrice.

Numeroși agenți anti-oxidativi endogeni cum ar fi compuși sulfidrilici (SH) neproteici, antioxidanți enzimatici [inclusiv superoxid dismutază (SOD) și catalază (CAT)], precum și proteine non-enzimatice precum glutationul (GSH) blochează producția biologică de ROS și consecința deteriorării țesutului [17, 25].

### Mucusul gastric

Straturile mucoasei gastrice acționează ca o barieră care restricționează expunerea

celulelor gastrice la diferiți agenți nocivi de origine atât exogenă, cât și endogenă.

Creșterea producției de mucus ar putea fi presupusă ca un factor central în vindecarea ulcerului prin protejarea țesutului deteriorat împotriva diferiților agresori, cum ar fi medicamentele nocive și oxidanții.

De fapt, secreția de mucus contribuie evident la îmbunătățirea recuperării epiteliale după leziuni acute prin formarea unui capac mucoid sub reepitelizarea inițială.

În plus, formarea capacității de tamponare și neutralizarea acidului luminal sunt principalele funcții fiziologice ale mucusului gastric [4, 28].

### AINS (Antiinflamatoarele nesteroidiene)

Ulcerul peptic indus de AINS este cea mai gravă complicație a oricărei terapii sintetice cu medicamente [10, 82].

Acum este bine recunoscut faptul că ulcerarea indusă de AINS este mediată prin suprimarea căii dependente de ciclooxigenază (COX) și ulterior blocarea sintezei PG.

Diferiți factori, cum ar fi, interacțiunea dintre leucocite-endoteliu, infiltrarea neutrofililor, dezechilibrul citokinelor și stresul oxidativ al mucoasei, contribuie la patogeneza leziunii mucoasei gastrice inițiată de AINS.

Activarea moleculelor de adeziune, inclusiv a moleculelor de adeziune celulară (CAM) și a moleculei de adeziune intercelulară (ICAM-1) este asociată cu infiltrarea neutrofililor [40, 79, 55, 90]. În plus, AINS întârzie procesul de vindecare a leziunilor gastrice rezultate din suprimarea angiogenezei prin reglarea în jos a agenților pro-angiogenici, împreună cu reglarea în sus a proteinelor anti-angiogene.

Angiogeneza are un rol cheie în vindecarea ulcerului datorită creșterii fluxului sanguin al mucoasei și furnizării de substanțe vitale țesutului rănit, rezultând în promovarea reepitelizării și vindecării [10, 87].

### Helicobacter pylori

Infecția cronică a mucoasei gastrice cu *H. pylori* este în general asociată cu leziuni gastrice. *H. pylori* este un agent patogen

uman predominant cu o incidență de 90% în unele țări în curs de dezvoltare.

*H. pylori* colonizează mucoasa gastrică la aproximativ 70% din populație, cu o susceptibilitate de 10-20% de a se dezvolta în ulcer peptic.

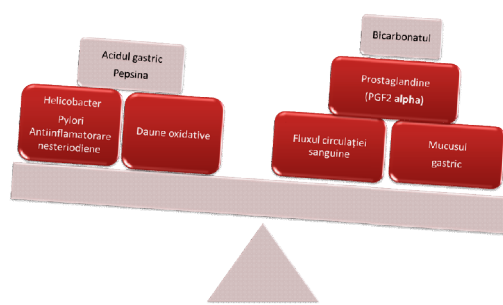
Patogeneza și modelul gastritei induse de *H. pylori* este intens asociată cu morbiditatea atrofiei mucoasei și a ulcerelor duodenale/ gastrice. Eradicarea *H. pylori* din mucoasa gastrică a pacienților infectați este considerată a fi cea mai bună abordare terapeutică pentru remisiunea completă a gastritei asociate cu *H. pylori* și ulcerele sale [86, 88].

Infecția cu *H. pylori* stimulează supraexprimarea citokinelor pro-inflamatorii (interleukina-1 $\beta$ , IL-6, factorul de necroză tumorală (TNF- $\alpha$ ) și IL-8) în celulele epiteliale gastrice, care acționează ca activatoare a neutrofililor chemokine și duc la infiltrarea leucocitelor.

Este posibil ca activarea IL-8 asociată cu *H. pylori* să aibă ca rezultat perturbarea integrității mucoasei datorită generării de ROS, precum și activarea enzimelor proteolitice [88]. Diverși factori sunt implicați în severitatea bolii asociate cu *H. pylori*, cum ar fi vârsta de dobândire, sistemul imunitar al gazdei și tulpina bacteriană (Schema 1).

Tulpinile de *H. pylori* care poartă Cag-PAI (Cag Pathogenicity Island) prezintă un răspuns inflamator și chemo-atrăctant mai puternic decât cele care sunt Cag-negative.

Acest răspuns precoce și sever al tulpinilor pozitive Cag este mediat de activarea proteinei-1, precum și a factorilor de transcripție nucleară [factorul nuclear (NF)] [18, 83, 88].



Schema 1. Factori care deteriorează sau protejează mucoasa gastroduodenală (Original Orasanu-Alic)

## Patogenia ulcerului peptic

Aproape jumătate din populația lumii este colonizată de *H. pylori*, care rămâne una dintre cele mai comune cauze ale bolii ulcerului peptic [75].

Prevalența *H. pylori* este mai mare în țări în curs de dezvoltare, în special din Africa, America Centrală, Asia Centrală și Europa de Est [29].

Patogenul este de obicei dobândit în copilărie într-un mediu de condiții insalubre și aglomerație, mai ales în țări cu statut socio-economic mai scăzut.

*H. pylori* determină degenerarea celulelor epiteliale și produce leziuni, care este de obicei mai severă în zona pilorică, datorită răspunsului inflamator cu neutrofile, limfocite, plasmocite și macrofage.

Mecanismul prin care *H. pylori* induce dezvoltarea diferitelor tipuri de leziuni în mucoasa gastroduodenală nu este pe deplin explicată.

Infecția cu *H. pylori* poate duce fie la hipoclorhidrie, fie hiperclorhidrie, determinându-se astfel tipul de ulcer peptic.

Principalii mediatori ai infecției cu *Helicobacter pylori* sunt citokinele care inhibă secreția de acid clorhidric a celulelor parietale, dar acest patogen poate afecta direct procerea de ATP-aza H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> (subunitatea α), activând neuronii senzitivi ai peptidei legați de gena calcitoninei (CGRP) și a somatostatinei, alt mecanism fiind prin inhibarea producției de gastrină [94].

Deși formarea ulcerelor gastrice este asociată cu hiposecreția de acid clorhidric, 10-15% dintre pacienții cu infecție cu *H. pylori* au secreție gastrică crescută cauzată de hipergastrinemie și conținut redus de somatostatina pilorică [22].

Acest lucru duce la creșterea secreției de histamină, iar ulterior secreția crescută de acid sau pepsina de la nivelul celulelor parietale și gastrice.

În plus, eradicarea *H. pylori* duce la o scădere a expresiei ARNm a gastrinei și la creșterea expresiei ARNm a somatostatinei [57].

În restul majorității pacienților, ulcere gastrice sunt asociate cu hipoclorhidrie și atrofia mucoasei.

Principalul mecanism de afectare asociată cu AINS a mucoasei gastroduodenale este inhibarea sistemică a ciclooxigenazei-1 (COX-1) exprimată, care este responsabilă pentru sinteza prostaglandinelor și este asociat cu scăderea fluxului sanguin al mucoasei, scăderea mucusului și secreția de bicarbonat și inhibarea proliferării celulare.

AINS inhibă enzima în mod reversibil într-o manieră dependentă de concentrare.

Administrarea concomitentă de prostaglandine exogene și utilizarea selectivă a AINS cu ciclooxigenază-2 (COX-2) reduce afectarea mucoasei și riscul de ulcere [11].

Cu toate acestea, proprietățile fizico-chimice diferite ale AINS provoacă diferențe în toxicitatea lor [12].

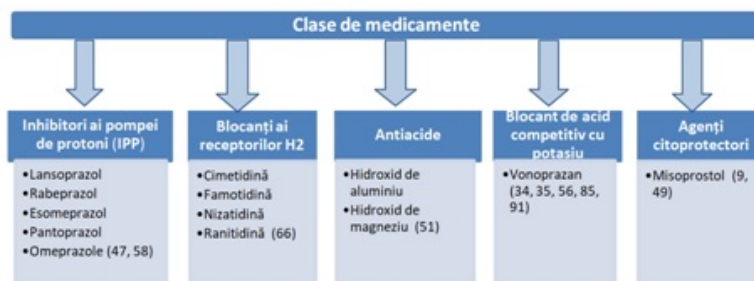
AINS perturbă fosfolipidele de la nivelul mucoasei și duc la decuplarea mitocondriilor oxidative, fosforilarea, inițiind astfel afectarea mucoasei.

Când este expus la suc gastric acid (pH 2), AINS devin protonate (se adaugă un proton la un atom) și traversează membranele lipidice pentru a pătrunde în celulele epiteliale (pH 7,4), unde ionizează și eliberează H<sup>+</sup>.

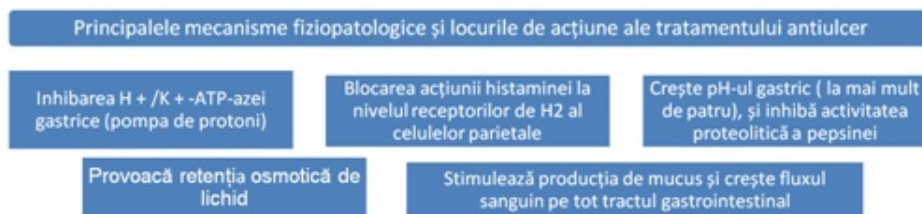
În această formă, AINS nu pot traversa membrana lipidică și sunt prinse în interior celulelor epiteliale, ducând la decuplarea fosforilării oxidative, scăderea activității mitocondriilor și producerea de energie, creșterea permeabilității celulare și reducerea integrității celulare.

Pacienții care au antecedente de ulcer peptic sau hemoragie și asociat folosesc și steroizi sau anticoagulante în doze mari sau combinații de AINS prezintă cel mai mare risc de a dobândi ulcer gastric indus de AINS [58].

Principalele clase de medicamente folosite în ulcerul gastric sunt prezentate în figura 1, iar mecanismele fiziopatologice și locurile de acțiune ale tratamentului antiulcer sunt prezentate în figura 2.



**Figura 1.** Principalele clase de medicamente folosite în ulcerul gastric



**Figura 2.** Mecanismele fiziopatologice și locurile de acțiune ale tratamentului antiulcer

### Terapia alternativă în ulcerul peptic

Folosirea plantelor medicinale în vindecarea a numeroase boli este la fel de veche ca și ființele umane și cunoscut sub numele de fitoterapie. În ultimii ani, a existat un trend ascendent în folosirea de terapii alternative și utilizarea produselor pe bază de plante, în special cele produse din plante medicinale [60].

De asemenea, datorită apariției diferitelor efecte secundare prin utilizarea medicamentelor convenționale pentru numeroase boli, plantele medicinale au devenit un potențial rezervor de produse medicamentoase noi. Extractele de plante sunt cele mai importante surse de noi medicamente și s-a demonstrat dau rezultate promițătoare și în tratamentul ulcerului gastric [2, 23].

Este cunoscut faptul că numeroși agenți farmaceutici, cum ar fi inhibitorii pompei de protoni, anticolinergicele, antiacidele, agenții antimicrobieni, antagoniștii receptorilor H<sub>2</sub>, sucralfatul și bismutul nu sunt pe deplin eficienți și produc numeroase efecte adverse, cum ar fi impotența, aritmie, modificări hematopoietice, hipersensibilitate și ginecomastie [16, 62].

Din acest motiv, investigații noi, din punct de vedere farmacologic, de substanțe active prin investigarea diferitelor extracte de plante

au condus la descoperirea unor noi medicamente sigure cu activitate gastro-protectoare. În special, plantele cu capacitate antioxidantă, sunt folosite pentru tratamentul bolii ulcerose [62].

Plantele medicinale și-au atins proprietățile terapeutice prin intermediul capacitații acestora de a produce metaboliți secundari și regenerabili, cunoscuți ca și constituenți fitochimici. Prin urmare, numeroase plante au folosit aceste substanțe fitochimice ca mecanism de protecție împotriva agenților patogeni [1].

Pe de altă parte, apariția agenților patogeni rezistenți, a influențat semnificativ strategiile companiilor farmaceutice în dezvoltarea antibioticelor convenționale, iar în prezent acestea pun accentul pe dezvoltarea de noi medicamente antimicrobiene, derivate din plante medicinale [76].

Cu toate acestea, antibioticele sintetice sunt încă dominante ca medicamente antimicrobiene. De fapt, incidența bolilor infecțioase a crescut în ultimele trei decenii, implicând infecții cu proprietăți diferite precum și infecții noi și s-a demonstrat că aproximativ 60% dintre ele sunt de origine zoonotică (transmitere om-animal).

*H. pylori* este unul dintre principalii factori de apariție a ulcerului peptic, infecția cu acest

patogen putând provocând gastrită cronică, ajungându-se până la cancer stomacal [66].

Prin urmare, scopul acestui articol este de a evidenția eficiența unor plante medicinale care au o activitate antibacteriană și antioxidantă semnificativă împotriva *H. pylori* și a ulcerului peptic [1].

Este important de subliniat că produsele pe bază de plante pot conține numeroși constituenți bioactivi cu efecte benefice, dar și periculoase.

Prin urmare, studiile de specialitate despre terapia pe bază de plante este necesară, precum și o legislație clară pentru controlul calității unor astfel de produse [41].

În cele din urmă, cunoștințele tradiționale și medicina modernă ar putea genera noi medicamente antiulceroase, derivate din plante medicinale cu mai puține efecte secundare [55].

### Importanța plantelor medicinale

În zilele noastre, plantele medicinale sunt o sursă importantă de medicamente tradiționale, cât și a celor moderne. Multe utilizări clinice ale plantelor s-au dovedit promițătoare în tratamentul unor boli precum hipertensiunea arterială, hiperlipidemie și steatoza hepatică, printre altele [5, 6, 8, 31, 67, 93].

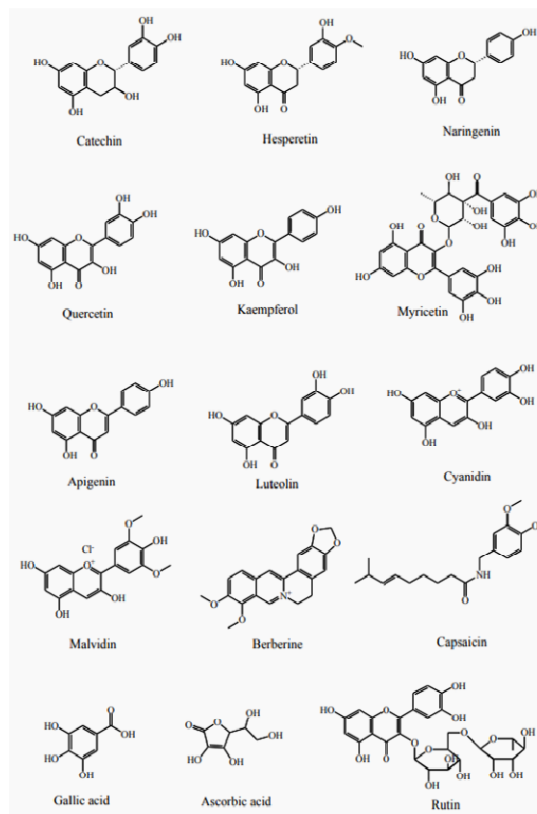
Organizația Mondială a Sănătății (WHO) estimează că 80% din populația lumii folosește medicamente pe bază de plante pentru unele aspecte de asistență medicală [60].

Compuși chimici izolați din plante medicinale, cu activități antiulceroase sunt prezentate în figura [3, 61].

Plantele medicinale, precum și microorganismele produc o gamă largă de substanțe chimice, cum ar fi alcaloizi, terpenoizi și compuși fenolici ca metaboliți secundari [5, 53].

Flavonoidele, unul dintre cele mai mari grupuri de fitochimicale, sunt compuși naturali omniprezenți în majoritatea plantelor și microorganismelor.

Acest grup de constituenți naturali include și metaboliți secundari care constituie mai mult de 7.000 de structuri chimice care au în majoritate scop antioxidant [7].



**Figura 3.** Structura chimică a unor potențiali compuși naturali cu activitate antiulcer (după Ardalani și colaboratori) (97).

Din punct de vedere chimic, flavonoidele se bazează pe un schelet cu cincisprezece atomi de carbon format din două grupări fenil legate printr-un inel heterociclic. Flavonoidele pot fi împărțite într-o varietate de clase, cum sunt:

- flavanoli (catechină, epicatechină),
- flavanone (hesperetină, naringenina),
- flavonoli (quercetină, kaempferol, miricetină),
- flavone (apigenină, luteolină) și
- antocianidine (cianidină, malvidină) (Fig. 3).

Flavonoidele sunt prezente la diferite niveluri în fructe și legume [89].

Quercetina este unul dintre cele mai abundente flavonoide care ar putea juca un rol important în prevenirea ulcerului peptic și tratament. Quercetina poate promova secreția de mucus și servește ca agent gastroprotector. Mai mult, a fost demonstrată activitatea anti *H. pylori* a quercetinei [71].

Plantele medicinale cu activitate antibacteriană semnificativă împotriva *H. pylori* și beneficii nete ale acestora în boala ulcerului gastric sunt descrise mai jos.

Taninurile conduc, de asemenea, la formarea unei bariere acoperite împotriva sucului gastric și induc procesul de vindecare a ulcerului [3].

Datorită efectelor vasoconstrictoare, taninurile ar putea să fie avantajoase în prevenirea dezvoltării ulcerului [92].

Alcaloizii sunt un alt mare grup de compuși naturali găsiți în mai mult de 20% din speciile de plante. În cazul ulcerului gastric, s-a raportat, de asemenea, că berberina are efecte promițătoare.

Berberina poate afecta producția de oxid nitric prin inhibarea sintetizării acestuia accelerând vindecarea ulcerelor.

Mai multe studii in vitro au concluzionat că berberina poate ajuta la restabilirea funcției de barieră în mucoasa intestinală lezată [27, 43, 44].

Capsaicina, ca unul dintre compușii principali din ardeiul iute, inhibă secreția acidă și stimulează secreția mucusului gastric și crește fluxul sanguin la nivelul stomacului ajutând la prevenirea și vindecarea ulcerelor gastrice [45].

Anterior studiile arătau că exfolierea celulelor gastrice și micro-sângerările mucoasei, creșteau după administrarea ardeiului [45].

### **Plante consacrate în prevenirea ulcerului peptic, având ca și cauză primară infectarea cu *Helicobacter Pylori*.**

#### ***Panax ginseng* (Ginsengul roșu coreean)**

Extractul de ginseng roșu coreean joacă un rol semnificativ în inhibarea 5-lipoxigenazei (5-LOX-ului) indus activitatea *H. pylori* și prevenirea apariției interleukinei proinflamatorii (IL)-8 sau.

În consecință, aceste mecanisme scad carcinogeneza gastrică [36, 65].

Kim și colab. a raportat efectul protector al ginsengului roșu coreean (fig. 4) împotriva citotoxicității induse de *H. pylori* in vitro [83].

Între timp, într-un studiu clinic anterior, administrarea suplimentară de ginseng roșu coreean a crescut ratele de eradicare a *H. pylori*, a redus inflamația gastrică și a scăzut deteriorarea oxidativă a ADN-ului și apoptoza celulară [65].



**Figura 4.** Ginseng roșu coreean (97).

#### ***Allium sativum* (Usturoi)**

De-a lungul istoriei, beneficiile pentru sănătate ale usturoiului au fost bine documentate pentru proprietățile sale medicinale (fig. 5).

Componentele organo-sulfuroase din *Allium sativum*, inclusi sulfoxizi de cisteină, fiind cunoscuți ca principali compuși bioactivi.

În consecință, numeroase tipuri de extract al acestuia cu diferite compoziții de componente bioactive au fost dezvoltat, iar eficacitatea lor a fost observată și evaluată în numeroase studii [64].

Rolul major al extractului de usturoi este dat prin efectul antioxidant inhibând oxidarea lipoproteinelor.

De asemenea, extractul a arătat un efect supresor al inflamației gastrice induse de *H. pylori* in vivo [46], și un efect anti-tumorigenic prin promovarea apoptozei și inducerea opririi ciclului celular [84].

Alicina obținută din extractele acetonice din usturoi au limitat creșterea *H. pylori* în studiile efectuate in vitro [15].



**Figura 5.** *Allium sativum* (98)

### ***Cistus laurifolius* (Trandafirul sălbatic)**

Este o specie de arbust, înrudit cu dafinul, care are flori foarte ramificate care se mențin verzi pe toată durata anului, fiind originar din unele zone ale Mediteranei (fig. 6).

Planta are un conținut foarte ridicat de flavonoide, făcându-se numeroase extracte din aceasta plantă.

Prin testarea activității antimicrobiene împotriva *H. pylori* studiile au arătat că extractul de *Cistus laurifolius* are o activitate foarte ridicată în inhibarea dezvoltării de acestui patogen la nivelul stomacului.

În conformitate cu aceste investigații, flavonoidele izolate pot fi utilizate ca componentă aditivă pentru tratamentul standard al infecției cu *H. pylori* [14, 42].



**Figura 6.** *Cistus laurifolius* (99).

### ***Zingiber officinalis* și *Zingiber Zerumbet* (Ghimbir și Ghimbir amar)**

*Zingiber officinalis* este cunoscut sub numele de ghimbir, care este consumat ca agent aromatizant, iar *Zingiber zerumbet* este originar din Asia tropicală și Australia, fiind cunoscut ca și ghimbir amar sau „*Shampoo ginger*” (fig. 7 - 8).

Extractul din ghimbir are efecte antitumorale asupra celulelor canceroase de colon prin inhibarea creșterii acestora și inducerea apoptozei [92]. Mai mult, principalul compus fenolic al *Zingiber officinalis* este 6-gingerolul, care are numeroase activități farmacologice precum inhibarea prostaglandinei E2 (PGE2), care duce la inhibarea sintezei de ATP-ază din celulele parietale a stomacului [63, 73].

Din acest motiv, activitatea gingerolului și a zingeronului joacă un rol foarte important în inhibarea pompei de protoni și reducerea secreției de acid gastric. De asemenea, prezintă un efect protector împotriva ulcerelor induse de *H. pylori* [74].

Jiang și colab. au demonstrat efectul terapeutic al *Zingiber officinalis* ca antioxidant natural împotriva ulcerelor gastrice [32]. În plus extractul din ghimbir amar, oferă protecție gastrică, acest lucru fiind demonstrate în studiile în care s-au indus ulcere gastrice, cu etanol, la șobolanii de laborator și sa administrat un pretratament asociat cu omeprazol. Pe de altă parte, mecanismele gastroprotectoare ale ghimbirului amar nu au fost testate împotriva altor ulcer, prin urmare, alte mecanisme pot fi implicate și trebuie efectuate investigații suplimentare [73].



**Figura 7.** *Zingiber officinalis* (100).





**Figura 8.** Zingiber zerumbet (101)

### **Camellia Sinensis (Ceai verde)**

În zilele noastre, ceaiul verde este una dintre băuturile cele mai des folosite.

Efectele ceaiului verde depind de activitatea sa ca antioxidant, dar și de reglator molecular acționând asupra creșterii, dezvoltării și apoptozei celulare și îmbunătățește creștera florei bacteriene intestinale.

Unul din numeroșii constituenți ai ceaiului verde sunt polifenoli și galatul care suprimă expresia genei factorului alfa de necroză tumorală (TNF- $\alpha$ ) [26].

Extractul din *Camellia sinensis* (fig. 9) a demonstrat efectul inhibitor a coloniilor bacteriene [52] prin creșterea vacuolizării celulare [68].



**Figura 9.** *Camellia Sinensis* (102)  
**Curcuma Longa (Turmericul)**

În general plantele medicinale cu activitate antioxidantă și antiinflamatoare au un efect demonstrat asupra ameliorării bolii de reflux gastroesofagian (GERD).

Una din aceste plante este și curcuma sau turmericul care acționează prin reducerea acidului gastric și prevenirea formării citokinelor proinflamatorii IL-1b și TNF-a [70].

Este demonstrat faptul că rizomul de *Curcuma longa* are un rol protector în formarea esofagitei acute, dar nu este eficientă fost eficient în prevenirea gastritei cornice (fig. 10).

Extractul din turmeric, curcuminul, este un potențial candidat farmaceutic în prevenirea bolilor gastrice [40].



**Figura 10.** *Curcuma Longa* (103)

### **Interacțiuni plante-medicament**

Împreună cu utilizarea crescândă a suplimentelor pe bază de plante la nivel mondial au dus la creșterea interacțiunilor medicamentoase.

Interacțiunile dintre un supliment pe bază de plante și un medicament se pot manifesta ca interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice.

Interacțiunea farmacocinetică este rezultatul aceluiași mecanism de absorbție, distribuție, metabolism sau excreție între un supliment pe bază de extracte din plante și un medicament administrat concomitent, ducând la modificarea concentrației medicamentului în sânge. Interacțiunile farmacodinamice implică un efect direct asupra mecanismului de acțiune a unui medicament administrat fără

modificarea concentrației medicamentului, ci acționând prin antagonizare [8].

Câteva din astfel de interacțiuni cunoscute și studiate sunt prezentate mai jos. Cele mai studiate interacțiuni ale *Allium sativum* sunt cu warfarină, deși acest lucru nu a fost încă confirmat prin studii clinice controlate.

De asemenea, extractul inhibă agregarea plachetară, de aceea trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu tulburări de coagulare sau cei cu terapie pe anticoagulante [103].

Zingiber officinalis prelungeste timpul de sângerare [33].

Ginsengul induce scăderea eficacității medicamentelor blocante ale canalelor de calciu (medicamente antihipertensive, statine și unele antidepresive) [48].

De asemenea Ginseng-ul are activitate hipoglicemiantă la pacienții cu diabet [96]. S-a demonstrat că extractul de ceai verde interferează transportul fluorochinolonelor și a beta-blocanților [8].

## Bibliografie

1. **Abdallah, E.M.** Medicinal plants with antibacterial properties against helicobacter pylori: A brief review. *Curr. Trends Nutraceuticals*, 2016, 1, 3.
2. **Abdallah, E.M.** Plants: An alternative source for antimicrobials. *J. Appl. Pharm. Sci.*, 2011, 1, 16–20.
3. **Adzu, B.; Balogun, S.O.; Pavan, E.; Ascêncio, S.D.; Soares, I.M.; Aguiar, R.W.; Ribeiro, R.V.; Beserra, A.M.; de Oliveira, R.G.; da Silva, L.I.; Damazo, A.S.; Martins, D.T.** Evaluation of the safety, gastroprotective activity and mechanism of action of standardised leaves infusion extract of *Copaifera malmei* Harms. *J. Ethnopharmacol.*, 2015, 175, 378-389.
4. **Arakawa T, Watanabe T, Tanigawa T, Tominaga K, Fujiwara Y, Morimoto K.** Quality of ulcer healing in gastrointestinal tract: its pathophysiology and clinical relevance. *World Gastroenterol.*, 2012; 18: 4811 - 4822.
5. **Ardalani, H.; Avan, A.; Ghayour-Mobarhan, M.** Podophyllotoxin: a novel potential natural anticancer agent. *Avicenna J. Phytomed.*, 2017, 7(4), 285-294.
6. **Ardalani, H.; Moghadam, M.H.; Rahimi, R.; Soltani, J.; Mozayanimonfared, A.; Moradi, M.; Azizi, A.** Sumac as a novel adjunctive treatment in hypertension: a randomized, double-blind, placebocontrolled clinical trial. *RSC Advances*, 2016, 6, 11507-11512.
7. **Arora, A.; Byrem, T.M.; Nair, M.G.; Strasburg, G.M.** Modulation of liposomal membrane fluidity by flavonoids and isoflavonoids. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2000, 373(1), 102-109.
8. **Asher, G.N.; Corbett, A.H.; Hawke, R.L.** Common herbal dietary supplement-drug interactions. *Am. Fam. Physician* 2017, 96, 101–107.
9. **Alissa, E.M.** Medicinal herbs and therapeutic drugs interactions. *Ther. Drug Monit.*, 2014, 36, 413–422.
10. **Aubert, J.; Bejan-Angoulvant, T.; Jonville-Bera, A.P.** [pharmacology of misoprostol (pharmacokinetic data, adverse effects and teratogenic effects)]. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 2014, 43, 114–122.
11. **Bahramsoltani R, Farzaei MH, Rahimi R.** Medicinal plants and their natural components as future drugs for the treatment of burn wounds: an integrative review. *Arch Dermatol Res.* 2014; 306, 601–617.
12. **Bjarnason, I.; Scarpignato, C.; Takeuchi, K.; Rainsford, K.D.** Determinants of the short-term gastric damage caused by NSAIDs in man. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, 26, 95–106.
13. **Borrelli F, Izzo AA.** The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies. *Phytother Res.*, 2000; 14: 581–591.
14. **Bovicelli, P.; D'Angelo, V.; Collalto, D.; Verzina, A.; D'Antona, N.; Lambusta, D.** Efficient synthesis of polyoxygenated flavones from naturally occurring flavanones. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2007, 59, 1697 1701.
15. **Cañizares, P.; Gracia, I.; Gómez, L.A.; Martín de Argila, C.; Boixeda, D.; García, A.; de Rafael, L.** Allyl-thiosulfinates, the bacteriostatic compounds of garlic against *Helicobacter pylori*. *Biotechnol. Prog.* 2004, 20, 397–401.
16. **Chanda, S.; Baravalia, Y.; Kaneria, M.** Protective effect of *Polyalthia longifolia* var.

- Pendula leaves on ethanol and ethanol / HCL induced ulcer in rats and its antimicrobial potency. *Asian Pac. J. Trop. Med.*, 2011, 4, 673–679.
17. **Charpignon, C.; Lesgourgues, B.; Pariente, A.; Nahon, S.; Pelaquier, A.; Gatineau-Sailliant, G.; Roucayrol, A.M.; Courillon-Mallet, A.** Group de l'Observatoire National des Ulcères de l'Association Nationale des Hépatogastro-entérologues des Hôpitaux Généraux (ANGH). Peptic ulcer disease: One in five is related to neither *Helicobacter pylori* nor aspirin/NSAID intake. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2013, 38, 946–954.
  18. **Crabtree JE, Xiang Z, Lindley IJ, Tompkins DS, Rappuoli R, Covacci A.** Induction of interleukin-8 secretion from gastric epithelial cells by a cagA negative isogenic mutant of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol.*, 1995; 48: 967–969.
  19. **Cryer B.** Mucosal defense and repair. Role of prostaglandins in the stomach and duodenum. *Gastroenterol Clin North Am.*, 2001; 30: 877–894.
  20. **Datta De, D.; Roychoudhury, S.** To be or not to be: The host genetic factor and beyond in *Helicobacter pylori* mediated gastro-duodenal diseases. *World J. Gastroenterol.* 2015, 21, 2883–2895.
  21. **Dikid, T.; Jain, S.K.; Sharma, A.; Kumar, A.; Narain, J.P.** Emerging & re-emerging infections in India: An overview. *Indian J. Med. Res.* 2013, 138, 19–31.
  22. **El-Omar, E.M.; Oien, K.; El-Nujumi, A.; Gillen, D.; Wirz, A.; Dahill, S.; Williams, C.; Ardill, J.E.; McColl, K.E.** *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology* 1997, 113, 15–24.
  23. **Falcão, H.S.; Mariath, I.R.; Diniz, M.F.; Batista, L.M.; Barbosa-Filho, J.M.** Plants of the American continent with antiulcer activity. *Phytomedicine*, 2008, 15, 132–146.
  24. **Farkouh, M.E.; FitzGerald, G.A.** et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013, 382, 769–779.
  25. **Farzaei MH, Rahimi R, Abbasabadi Z, Abdollahi M.** An evidence-based review on medicinal plants used for the treatment of peptic ulcer in traditional Iranian medicine. *Int J Pharmacol.*, 2013; 9: 108–124.
  26. **Fujiki, H.; Suganuma, M.; Okabe, S.; Kurusu, M.; Imai, K.; Nakachi, K.** Involvement of TNF-alpha changes in human cancer development, prevention and palliative care. *Mech. Ageing Dev.* 2002, 123, 1655–1663.
  27. **Gu, L.; Li, N.; Gong, J.; Li, Q.; Zhu, W.; Li, J.** Berberine ameliorates intestinal epithelial tight-junction damage and down-regulates myosin light chain kinase pathways in a mouse model of endotoxemia. *J. Infect. Dis.*, 2011, 203(11), 1602-1612.
  28. **Halter F, Tarnawski AS, Schmassmann A, Peskar BM.** Cyclooxygenase 2-implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: controversial issues and perspectives. *Gut*, 2001; 49: 443–453.
  29. **Hooi, J.K.Y.; Lai, W.Y.; Ng, W.K.; Suen, M.M.Y.; Underwood, F.E.; Tanyingoh, D.; Malfertheiner, P.; Graham, D.Y.; Wong, V.W.S.; Wu, J.C.Y.** et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 2017, 153, 420–429.
  30. **Huang, J.Q.; Sridhar, S.; Hunt, R.H.** Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: A meta-analysis. *Lancet* 2002, 359, 14–22.
  31. **Jandaghi, P.; Noroozi, M.; Ardalani, H.; Alipour, M.** Lemon balm: A promising herbal therapy for patients with borderline hyperlipidemia-A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Complement. Ther. Med.*, 2016, 26, 136-140.
  32. **Jiang, S.Z.; Wang, N.S.; Mi, S.Q.** Plasma pharmacokinetics and tissue distribution of [6]-gingerol in rats. *Biopharm. Drug Dispos.* 2008, 29, 529–537.
  33. **Jiang, X.; Williams, K.M.; Liauw, W.S.; Ammit, A.J.; Roufogalis, B.D.; Duke, C.C.; Day, R.O.; McLachlan, A.J.** Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005, 59, 425–432.

34. Kagawa, T.; Iwamuro, M.; Ishikawa, S.; Ishida, M.; Kuraoka, S.; Sasaki, K.; Sakakihara, I.; Izumikawa, K.; Yamamoto, K.; Takahashi, S.; et al. Vonoprazan prevents bleeding from endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcers. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016, 44, 583–591.
35. Kawai, T.; Oda, K.; Funao, N.; Nishimura, A.; Matsumoto, Y.; Mizokami, Y.; Ashida, K.; Sugano, K. Vonoprazan prevents low-dose aspirin-associated ulcer recurrence: Randomised phase 3 study. *Gut* 2018, 67, 1033–1041.
36. Kim, D.K.; Lee, J.A.; Kim, Y.B.; Lee, K.M.; Hahm, K.B. A randomized controlled trial assessing Korea red ginseng treatment of Helicobacter pylori-associated chronic gastritis. *Korean J. Med.*, 2007, 72, 20–28.
37. Lanas, Á.; Carrera-Lasfuentes, P.; Arguedas, Y.; García, S.; Bujanda, L.; Calvet, X.; Ponce, J.; Perez-Aisa, Á.; Castro, M.; Muñoz, M.; et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, 13, 906–912.e2.
38. Lanas, A.; Chan, F.K.L. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017, 390, 613–624.
39. Lanas, A.; García-Rodríguez, L.A.; Polo-Tomás, M.; Ponce, M.; Quintero, E.; Perez-Aisa, M.A.; Gisbert, J.P.; Bujanda, L.; Castro, M.; Muñoz, M.; et al. The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2011, 33, 585–591.
40. Langenbach R, Morham SG, Tiano HF, Loftin CD, Ghanayem BI, Chulada PC, Mahler JF, Lee CA, Goulding EH, Kluckman KD, et al. Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell*. 1995; 83: 483–492.
41. Langmead, L.; Rampton, D.S. Review article: Herbal treatment in gastrointestinal and liver disease. Benefits and dangers. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001, 15, 1239–1252.
42. Lee, S.Y.; Shin, Y.W.; Hahm, K.B. Phytoceuticals: Mighty but ignored weapons against Helicobacter pylori infection. *J. Dig. Dis.* 2008, 9, 129–139.
43. Levenstein, S.; Rosenstock, S.; Jacobsen, R.K.; Jorgensen, T. (2015) Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of Helicobacter pylori infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 13, 498–506.e1.
44. Li, N.; Gu, L.; Qu, L.; Gong, J.; Li, Q.; Zhu, W.; Li, J. (2010) Berberine attenuates pro-inflammatory cytokine-induced tight junction disruption in an in vitro model of intestinal epithelial cells. *Eur. J. Pharm. Sci* 40(1), 1-8.
45. Li, N-S.; Luo, X-J.; Dai, Z.; Liu, B.; Zhang, Y-S.; Yang, Z-C.; Peng, J. (2012). Beneficial effects of capsiate on ethanol-induced mucosal injury in rats are related to stimulation of calcitonin gene-related Peptide release. *Planta Med.*, 78(1), 24-30.
46. Limuro, M.; Shibata, H.; Kawamori, T.; Matsumoto, T.; Arakawa, T.; Sugimura, T.; Wakabayashi, K. (2002). Suppressive effects of garlic extract on Helicobacter pylori-induced gastritis in Mongolian gerbils. *Cancer Lett.*, 187, 61-68.
47. Maes, M.L.; Fixen, D.R.; Linnebur, S.A. (2017) Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: A review of the evidence. *Ther. Adv. Drug Saf.*, 8, 273–297.
48. Malati, C.Y.; Robertson, S.M.; Hunt, J.D.; Chairez, C.; Alfaro, R.M.; Kovacs, J.A.; Penzak, S.R. (2012) Influence of panax ginseng on cytochrome p450 (CYP)3a and p-glycoprotein (P-gp) activity in healthy participants. *J. Clin. Pharmacol.*, 52, 932–939.
49. Marks, I.N. (1991) Sucralfate-safety and side effects. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.*, 26, 36-42.
50. Masclee, G.M.; Valkhoff, V.E.; Coloma, P.M.; de Ridder, M.; Romio, S.; Schuemie, M.J.; Herings, R.; Gini, R.; Mazzaglia, G.; Picelli, G. et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology*, (2014); 147, 784–792.
51. Maton, P.N.; Burton, M.E. (1999) Antacids revisited: A review of their clinical

- pharmacology and recommended therapeutic use. *Drugs*, 57, 855–870.
52. **Matsubara, S.; Shibata, H.; Ishikawa, F.; Yokokura, T.; Takahashi, M.; Sugimura, T.; Wakabayashi, K.** (2003) Suppression of helicobacter pylori-induced gastritis by green tea extract in Mongolian gerbils. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 310, 715–719.
  53. **Matsumura, E.; Matsuda, M.; Sato, F.; Minami, H.** (2013) Microbial production of plant benzyloquinoline alkaloids. *Natural Products: Phytochemistry; Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes*, pp. 3–24.
  54. **McColl, K.E.** (2009) Helicobacter pylori-negative nonsteroidal anti-inflammatory drug-negative ulcer. *Gastroenterol. Clin. N. Am.*, 38, 353–361. [CrossRef] [PubMed].
  55. **Meshram, N.; Ojha, M.; Singh, A.; Alexander, A.; Sharma, M.** (2015) Significance of medicinal plant used for the treatment of peptic ulcer. *Asian J. Pharm. Technol.*, 5, 32–37.
  56. **Mizokami, Y.; Oda, K.; Funao, N.; Nishimura, A.; Soen, S.; Kawai, T.; Ashida, K.; Sugano, K.** (2019) Vonoprazan prevents ulcer recurrence during long-term NSAID therapy: Randomised, lansoprazole-controlled non-inferiority and single-blind extension study. *Gut*, 67, 1042–1051.
  57. **Moss, S.F.; Legon, S.; Bishop, A.E.; Polak, J.M.; Calam, J.** (1992) Effect of helicobacter pylori on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. *Lancet*, 340, 930–932.
  58. **Mössner, J.** (2016) The indications, applications, and risks of proton pump inhibitors. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 113, 477–483.
  59. **Narayanan, M.; Reddy, K.M.; Marsicano, E.** (2018) Peptic ulcer disease and Helicobacter pylori infection. *Mo. Med.*, 115, 219–224.
  60. **Ndip, R.; Ajonglefac, A.; Mbullah, S.; Tanih, N.; Akoachere, J.; Ndip, L.; Luma, H.; Wirmum, C.; Ngwa, F.; Efange, S.** (2008) In vitro anti-Helicobacter pylori activity of Lycopodium cernuum (Linn) Pic. Serm. Afr. *J. Biotechnol.*, 7.
  61. **Onasanwo, S.A.; Emikpe, B.O.; Ajah, A.A.; Elufioye, T.O.** (2013) Antiulcer and ulcer healing potentials of Musa sapientum peel extract in the laboratory rodents. *Pharmacognosy Res.*, 5(3), 173–178.
  62. **Palle, S.; Kanakalatha, A.; Kavitha, C.N.** (2018) Gastroprotective and antiulcer effects of Celastrus paniculatus seed oil against several gastric ulcer models in rats. *J. Diet. Suppl.*, 15, 373–385.
  63. **Pan, M.H.; Hsieh, M.C.; Hsu, P.C.; Ho, S.Y.; Lai, C.S.; Wu, H.; Sang, S.; Ho, C.T.** (2008) suppressed lipopolysaccharide-induced up-expression of inos and cox-2 in murine macrophages. *Mol. Nutr. Food Res.*, 52, 1467–1477.
  64. **Park, J.M.; Han, Y.M.; Kangwan, N.; Lee, S.Y.; Jung, M.K.; Kim, E.H.; Hahm, K.B.** 2014. S-allyl cysteine alleviates nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric mucosal damages by increasing cyclooxygenase-2 inhibition, heme oxygenase-1 induction, and histone deacetylation inhibition. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 29 (S.4), 80–92.
  65. **Park, S.; Yeo, M.; Jin, J.H.; Lee, K.M.; Jung, J.Y.; Choue, R.; Cho, S.W.; Hahm, K.B.** (2005). Rescue of Helicobacter pylori-induced cytotoxicity by red ginseng. *Dig. Dis. Sci.*, 50, 1218–1227.
  66. **Pension, J.; Wormsley, K.G.** (1986) Adverse reactions and interactions with H2-receptor antagonists. *Med. Toxicol.*, 1, 192–216.
  67. **Rahmani, S.; Asgary, S.; Askari, G.; Keshvari, M.; Hatamipour, M.; Feizi, A.; Sahebkar, A.** (2016) Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with curcumin: A randomized placebo-controlled trial. *Phytother. Res.* 30(9), 1540–1548.
  68. **Rao, C.V.; Verma, A.R.; Vijayakumar, M.; Rastogi, S.** (2008) Gastroprotective effect of standardized extract of Ficus glomerata fruit on experimental gastric ulcers in rats. *J. Ethnopharmacol.*, 115, 323–326.
  69. **Repetto MG, Llesuy SF.** (2002) Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcers. *Braz J Med Biol Res.* 35: 523–534.
  70. **Salehi, M.** (2010) Medicinal plants for management of gastroesophageal reflux disease: A review of animal and human studies. *J. Altern. Complement. Med.*, 23, 82–95.

71. **Sandhya S.** (2018) Comparative Assessment of the Antibacterial activity of Three Tephrosia Species against *Helicobacter pylori*. *Indian J. Pharm. Sci.*, 80, 460-469.
72. **Sen S, Asokkumar K, Umamaheswari M, Sivashanmugam AT, Subhadradevi V.** (2013) Antiulcerogenic effect of gallic Acid in rats and its effect on oxidant and antioxidant parameters in stomach tissue. *Indian J Pharm Sci.* 75: 149–155.
73. **Sidahmed, H.M.; Hashim, N.M.; Abdulla, M.A.; Ali, H.M.; Mohan, S.; Abdelwahab, S.I.; Taha, M.M.; Fai, L.M.; Vadivelu, J.** (2015) Antisecretory, gastroprotective, antioxidant and anti-*Helicobacter pylori* activity of Zerumbone from *Zingiber zerumbet* (L.) smith. *PLoS ONE*, 10, e0121060.
74. **Siddaraju, M.N.; Dharmesh, S.M.** (2007) Inhibition of gastric H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase and *Helicobacter pylori* growth by phenolic antioxidants of *Zingiber officinale*. *Mol. Nutr. Food Res.*, 51, 324–332.
75. **Siddique, O.; Ovalle, A.; Siddique, A.S.; Moss, S.F.** (2018) *Helicobacter pylori* infection: An update for the internist in the age of increasing global antibiotic resistance. *Am. J. Med.*, 131, 473–479.
76. **Silva, N.C.C.; Fernandes J.A.** (2010) Biological properties of medicinal plants: A review of their antimicrobial activity. *J. Venom. Anim. Toxins Include. Trop. Dis.*, 16, 402–413.
77. **Sonnenberg, A.** (2013) Review article: Historic changes of *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 38, 329–342.
78. **Søreide, K.; Thorsen, K.; Harrison, E.M.; Bingener, J.; Møller, M.H.; Ohene-Yeboah, M.; Søreide, J.A.** (2015) Perforated peptic ulcer. *Lancet*, 386, 1288-1298.
79. **Souza MH, Mota JM, Oliveira RB, Cunha FQ.** (2008) Gastric damage induced by different doses of indomethacin in rats is variably affected by inhibiting iNOS or leukocyte infiltration. *Inflamm Res.*, 57: 28–33.
80. **Sumbul S, Ahmad MA, Mohd A, Mohd A.** (2011) Role of phenolic compounds in peptic ulcer: An overview. *J Pharm Bioallied Sci.*, 3: 361–367.
81. **Tandon R, Khanna HD, Dorababu M, Goel RK.** (2004) Oxidative stress and antioxidants status in peptic ulcer and gastric carcinoma. *Indian J Physiol Pharmacol.*, 48: 115–118.
82. **Tarnawski AS, Jones MK.** (2003) Inhibition of angiogenesis by NSAIDs: molecular mechanisms and clinical implications. *J Mol Med.*, 81: 627–636.
83. **Toracchio S, Cellini L, Di Campi E, Cappello G, Malatesta MG, Ferri A, Ciccaglione AF, Grossi L, Marzio L.** (2000). Role of antimicrobial susceptibility testing on efficacy of triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.*, 14: 1639–1643.
84. **Trio, P.Z.; You, S.; He, X.; He, J.; Sakao, K.; Hou, D.X.** (2014) Chemopreventive functions and molecular mechanisms of garlic organosulfur compounds. *Food Funct.*, 5, 833–844.
85. **Tsuchiya, I.; Kato, Y.; Tanida, E.; Masui, Y.; Kato, S.; Nakajima, A.; Izumi, M.** (2017) Effect of vonoprazan on the treatment of artificial gastric ulcers after endoscopic submucosal dissection: Prospective randomized controlled trial. *Dig. Endosc.*, 29, 576–583.
86. **Vitor JM, Vale FF.** (2011) Alternative therapies for *Helicobacter pylori*: probiotics and phytomedicine. *FEMS Immunol Med Microbiol.*, 63: 153–164.
87. **Wallace JL.** (2012) NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *Br J Pharmacol.*, 165: 67–74.
88. **Wang YC.** (2014) Medicinal plant activity on *Helicobacter pylori* related diseases. *World J Gastroenterol.*, 20: 10368–10382.
89. **Xiao, Z-P.; Peng, Z-Y.; Peng, M-J.; Yan, W-B.; Ouyang, Y-Z.; Zhu, H-L.** (2011) Flavonoids health benefits and their molecular mechanism. *Mini Rev. Med. Chem.* 11(2), 169-177.
90. **Yadav SK, Adhikary B, Chand S, Maity B, Bandyopadhyay SK, Chattopadhyay S.** (2012) Molecular mechanism of indomethacin-induced gastropathy. *Free Radic Biol Med.*, 52: 1175–1187.

91. **Yamasaki, A.; Yoshio, T.; Muramatsu, Y.; Horiuchi, Y.; Ishiyama, A.; Hirasawa, T.; Tsuchida, T.; Sasaki, Y.; Fujisaki, J.** (2018). Vonoprazan is superior to rabeprazole for healing endoscopic submucosal dissection: Induced ulcers. *Digestion*, 97, 170–176.
92. **Yoshida, T.; Hatano, T.; Ito, H.; Okuda, T.** (2009) Structural diversity and antimicrobial activities of ellagitannins. *Molecules*, 16(3), 2191-2217.
93. **Yousefi, E.; Zareiy, S.; Zavoshy, R.; Noroozi, M.; Jahanihashemi, H.; Ardalani, H. Fenugreek** (2017) A therapeutic complement for patients with borderline hyperlipidemia: A randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Adv. Integr. Med.*, 4, 31-35.
94. **Zaki, M.; Coudron, P.E.; McCuen, R.W.; Harrington, L.; Chu, S.; Schubert, M.L.** (2013) H. Pylori acutely inhibits gastric secretion by activating CGRP sensory neurons coupled to stimulation of somatostatin and inhibition of histamine secretion. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 304, G715–G722.
95. **Zhang, B.B.; Li, Y.; Liu, X.Q.; Wang, P.J.; Yang, B.; Bian, D.L.** (2014). Association between vacA genotypes and the risk of duodenal ulcer: A meta-analysis. *Mol. Biol. Rep.*, 41, 7241–7254.
96. **Zhou, S.; Lim, L.Y.; Chowbay, B.** (2004). Herbal modulation of p-glycoprotein. *Drug Metab. Rev.*, 36, 57–104.

#### Web sites

97. <https://freepikpsd.com/ginseng-transparent-images/673500/>
98. <https://www.prints-online.com/allium-sativum-garlic-8613633.html>
99. [http://plantillustrations.org/illustration.php?id\\_illustration=415805&uhd=0&mobile=1](http://plantillustrations.org/illustration.php?id_illustration=415805&uhd=0&mobile=1)
100. <https://ro.pinterest.com/pin/661677370229134359/>
101. <https://rammcollections.org.uk/object/19-1927-2-11/>
102. [https://www.researchgate.net/publication/295382692\\_AGFD\\_62-Distribution\\_of\\_catechins\\_epicatechins\\_and\\_methylxanthines\\_in\\_green\\_tea\\_available\\_in\\_regular\\_and\\_decaffeinated\\_form/figures?logo=1](https://www.researchgate.net/publication/295382692_AGFD_62-Distribution_of_catechins_epicatechins_and_methylxanthines_in_green_tea_available_in_regular_and_decaffeinated_form/figures?logo=1)
103. <https://nutrifix.ro/curcumin-the-golden-spice/>