Zbigniew Doniec[1,2], Mirosława Krauze-Baranowska[3], Mieczysława Czerwionka-Szaflarska[4], Ernest Kuchar[5], Izabela Fecka[6], Adam Sybilski[7,8], Jarosław Woroń[9], Agnieszka Mastalerz-Migas[10]

[1]Zakład Fizjopatologii Układu Oddechowego, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju

[2]Instytut Medyczny, Podhalańska Państwowa Uczelnia Zawodowa w Nowym Targu

[3]Katedra i Zakład Farmakognozji, Gdański Uniwersytet Medyczny

[4]Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii, Szpital Uniwersytecki im. dr A. Jurasza w Bydgoszczy

[5]Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, Warszawski Uniwersytet Medyczny

[6]Katedra i Zakład Farmakognozji i Leku Roślinnego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

[7]Klinika Chorób Dziecięcych i Noworodkowych, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA w Warszawie

[8]II Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

[9]Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

[10]Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Zastosowanie leków roślinnych w chorobach układu oddechowego – STANowisko Polskiego Towarzystwa FITOterapii – STANFITO PULMO I

Plant medicines in respiratory tract disease – STANce of the Polish Phytotherapy Association – STANFITO I

Streszczenie

Ostre zakażenia układu oddechowego to najczęstsza przyczyna porad lekarskich w podstawowej opiece zdrowotnej. Zakażenia w większości mają etiologię wirusową, a w leczeniu objawowym wykorzystywane są preparaty zawierające substancje roślinne. Praca stanowi przegląd produktów leczniczych roślinnych jedno- i wieloskładnikowych stosowanych w kaszlu suchym i mokrym. Omówiono efekty terapeutyczne poszczególnych substancji roślinnych na tle obecności w nich specyficznych, aktywnych biologicznie związków chemicznych z uwzględnieniem wyników badań dotyczących zastosowań klinicznych.

Słowa kluczowe

infekcje układu oddechowego, leki roślinne jednoskładnikowe i wieloskładnikowe

Abstract

Acute respiratory infections are the most common reason to seek medical attention in primary care. The infections are mostly of viral aetiology, and preparations containing herbal substances are used in symptomatic treatment. This paper reviews single and combination herbal medicinal products used for dry and wet cough. The therapeutic effects of individual plant substances are discussed regarding the presence of specific biologically active compounds, taking into account the results of clinical application studies.

Key words

respiratory tract infections, single and combination plant medicines

Oryginalny artykuł został opublikowany w czasopiśmie „Family Medicine & Primary Care Review": Doniec Z, Krauze-Baranowska M, Czerwionka-Szaflarska M, Kuchar E, Fecka I, Sybilski A, Woroń J, Mastalerz-Migas A. Herbal medicinal products in RESPIRATORY diseases – STANce of the Polish PHYTOtherapy Association – STANPHYTO RESPIRATORY I. Fam Med Prim Care Rev 2023; 25: 331-338.

Wprowadzenie

Choroby układu oddechowego w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej to w większości ostre zakażenia dróg oddechowych (*airway respiratory infections* – ARI), klasyfikowane jako infekcje górnych (*upper respiratory infections* – URI) lub dolnych dróg oddechowych (*lower respiratory infections* – LRI). Najczęstszymi ostrymi chorobami zakaźnymi są infekcje górnych dróg oddechowych: ostre zapalenie nosa i gardła (przeziębienie), ostre zapalenie zatok przynosowych, ostre zapalenie ucha środkowego, ostre zapalenie gardła i migdałków, zapalenie nagłośni i zapalenie krtani. Zdecydowana większość URI ma etiologię wirusową. Rynowirusy odpowiadają za 25–30% URI; RSV, wirusy paragrypy i grypy, ludzki metapneumowirus i adenowirusy – za 25–35%; koronawirusy – za 10%, a niezidentyfikowane wirusy za pozostały odsetek zakażeń [1]. Zdecydowana większość URI ma charakter łagodny i samoograniczający się, problemem są powikłania tych zakażeń, takie jak bakteryjne zakażenia zatok i ucha środkowego, oskrzeli i płuc [2].

Odpowiedź zapalna na zakażenie wirusowe jest procesem złożonym, angażującym mechanizmy odpowiedzi wrodzonej i adaptacyjnej układu odpornościowego. W pierwszej fazie zapalenia w wyniku uwalniania mediatorów, takich jak histamina, prostaglandyny, leukotrieny, dochodzi do miejscowego przekrwienia, wzrostu przepuszczalności naczyń i obrzęku błon śluzowych. Pojawiają się objawy miejscowe, takie jak: chrypka, ból gardła, wyciek nadmiaru wydzieliny surowiczo-śluzowej z nosa, kichanie, suchy kaszel, a nawet duszności. W drugiej fazie zapalenia następuje naciek komórek zapalnych do dróg oddechowych, a uwalniane przez nie mediatory nasilają proces zapalny. Zwiększa się ilość wydzieliny w drogach oddechowych, zmieniają się też jej właściwości fizykochemiczne – staje się bardziej lepka i gęsta. Zaburzeniu ulegają fizjologiczne mechanizmy oczyszczania oskrzeli, jakimi są kaszel i aparat śluzowo-rzęskowy. Dochodzi do upośledzenia drożności oskrzeli i zalegania w nich nadmiaru gęstej wydzieliny. Klinicznie obserwuje się stopniowe nasilenie objawów kaszlu, który z początkowo suchego przechodzi w kaszel produktywny, mokry. Objawom tym towarzyszą zwykle złe samopoczucie, osłabienie, gorączka, bóle mięśni [3, 4]. W warunkach prawidłowych odpowiedź zapalna organizmu pozwalająca na eliminację patogenu jest stopniowo hamowana, a objawy choroby ustępują w ciągu 1–2 tygodni.

Brak skutecznych leków o odpowiednim spektrum aktywności przeciwwirusowej (wyjątek stanowi oseltamiwir w leczeniu grypy) powoduje, że podstawową rolę w terapii zakażeń układu oddechowego odgrywają leki objawowe. Początkowo występujący suchy kaszel (kaszel nieproduktywny, bez odkrztuszania plwociny) jest wskazaniem do zastosowania leczenia ograniczającego dolegliwości, a w przypadku ich znacznego nasilenia również leków przeciwkaszlowych. W drugiej fazie zapalenia, kiedy dominuje kaszel mokry (produktywny, z odkrztuszaniem plwociny) zaleca się podawanie leków mukoaktywnych (mukolitycznych, mukokinetycznych i wykrztuśnych), usprawniających działanie fizjologicznych mechanizmów oczyszczania oskrzeli [3, 5]. Aby zapewnić skuteczne działanie tych leków, konieczne jest odpowiednie nawodnienie chorego. Poprawa drożności oskrzeli oraz upłynnienie gęstej wydzieliny zalegającej drogi oddechowe zmniejsza także ryzyko nadkażeń bakteryjnych, a w przypadku konieczności zastosowania antybiotykoterapii zwiększa jej skuteczność.

Poznanie patomechanizmów odpowiedzi zapalnej zwróciło uwagę na potrzebę stosowania leków, które nie tylko łagodzą uciążliwe objawy wyzwalane przez patogen, lecz także mają właściwości wspierające mechanizmy efektorowe układu odpornościowego. Dzięki temu możliwe staje się zmniejszenie nasilenia objawów choroby, skrócenie czasu jej trwania i obniżenie ryzyka rozwoju powikłań.

Leki roślinne w chorobach układu oddechowego

Produkt leczniczy roślinny (zwyczajowo nazywanym lekiem roślinnym) jest produktem zawierającym jako składnik czynny (składniki czynne) jedną lub więcej substancji roślinnych albo jeden lub więcej przetworów roślinnych lub ich połączenia. Substancje roślinne (dawniej nazywane surowcem roślinnym) wykorzystywane w chorobach układu oddechowego są szczegółowo definiowane przez użytą część rośliny oraz jej nazwę botaniczną i wykazują następujące działania: przeciwkaszlowe, osłaniające (powlekające) śluzówkę górnych dróg oddechowych; wykrztuśne (sekretolityczne); mukolityczne; mukokinetyczne; broncholityczne; przeciwzapalne; antyoksydacyjne; immunomodulujące; przeciwgorączkowe; napotne; antyseptyczne (przeciwdrobnoustrojowe); inne określone dla danej substancji, np. moczopędne.

Spektrum aktywności farmakologicznej poszczególnych leków roślinnych jest zwykle znacznie szersze niż leków syntetycznych, działających na zasadzie „klucz–zamek". Złożony skład chemiczny substancji i przetworów roślinnych, w których głównym składnikom biologicznie czynnym towarzyszą związki o różnorodnej strukturze chemicznej, oddziałujące na organizm człowieka w odmienny, ale pozytywny sposób, powoduje, że wiele dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych roślinnych poza głównym zakresem wskazań, jakim jest leczenie objawowe, charakteryzuje się dodatkowymi efektami biologicznymi. Są to działania pozytywnie wpływające na przebieg terapii, np. ograniczające wzrost i namnażanie drobnoustrojów chorobotwórczych, zmniejszające stan zapalny i stres oksydacyjny (przynajmniej miejscowo) oraz usprawniające funkcjonowanie układu immunologicznego. To wielokierunkowe działanie leków roślinnych, mające więcej niż jeden cel molekularny (opisywane także jako wielocelowane lub wielofunkcyjne), jest szczegółowo opisywane w monografiach EMA/HMPC. Należy również podkreślić, że racjonalne stosowanie produktów leczniczych roślinnych zapewnia bezpieczną i skuteczną terapię oraz niesie mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (np. w przypadku nadwrażliwości na substancje czynne i/lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych) w porównaniu z innymi typami leków. Dla większości z nich nie są znane przypadki przedawkowania, jednak ze względu na brak wystarczających danych ich przyjmowanie podczas ciąży i w okresie karmienia piersią nie jest zalecane. Dane niekliniczne, wynikające z badań farmakologicznych i toksykologicznych dotyczących bezpieczeństwa, oceny toksyczności ostrej, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla pacjenta.

Preparaty zawierające substancje roślinne są dostępne w większości jako leki bez recepty (*over-the-counter* – OTC), jednak dość powszechna praktyka „samoleczenia" sprawia, że pacjenci sięgają również po niebędące lekami roślinne suplementy diety (lub suplementy diety zawierające substancje roślinne czynne). Nie pozostaje to bez wpływu na skuteczność leczenia, ponadto rodzi szereg pytań kierowanych zarówno do lekarzy, jak i farmaceutów w kwestii bezpieczeństwa ich stosowania. Dlatego też obecnie niezbędna wydaje się wiedza pozwalająca lekarzowi na racjonalne stosowanie leków roślinnych oparte na potwierdzeniu ich skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach przeprowadzonych zgodnie z kryteriami medycyny opartej na dowodach (*evidence based medicine* – EBM). Istotnym uzupełnieniem tej wiedzy wydaje się również zaznajomienie lekarza z podstawowymi regulacjami prawnymi w zakresie obrotu produktami roślinnymi w Polsce.

W celu wspierania harmonizacji rynku europejskiego za gromadzenie i ocenę danych naukowych dotyczących substancji, preparatów i kombinacji ziołowych odpowiedzialny jest Komitet ds. Ziołowych Produktów Leczniczych (*Committee on Herbal Medicinal Products* – HMPC), który jest komitetem Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency* – EMA). Uwzględniając wymagania dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności zastosowania medycznego, substancje roślinne i przetwory roślinne (nazywane substancjami czynnymi roślinnymi) oraz wytwarzane z nich produkty lecznicze roślinne mogą być rejestrowane jako tradycyjne, o ugruntowanym stosowaniu lub w procedurze mieszanej [6]. Dla ugruntowanych produktów leczniczych roślinnych piśmiennictwo naukowe potwierdza, że substancje i/lub przetwory roślinne wykorzystane do ich wytworzenia posiadają ugruntowane zastosowanie medyczne z potwierdzoną skutecznością oraz akceptowalnym poziomem bezpieczeństwa, uwzględniając okres co najmniej 10 lat od pierwszego systematycznego i udokumentowanego zastosowania tej substancji w produkcie leczniczym. Tradycyjne zastosowanie (rejestracja uproszczona) oznacza, że chociaż nie ma wystarczających dowodów z badań klinicznych, skuteczność tych leków została potwierdzona na podstawie długotrwałego stosowania i doświadczenia w lecznictwie (w okresie co najmniej 30 lat, w tym co najmniej 15 lat w państwie członkowskim Unii Europejskiej) oraz posiadają one wystarczające dane dotyczące w szczególności bezpieczeństwa stosowania zgodnie z przewidzianym sposobem [6].

Leki roślinne, podobnie jak leki syntetyczne, są dostępne w Polsce na rynku aptecznym po spełnieniu określonych przepisami warunków dopuszczania do obrotu przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl), a szczegółowe informacje na ich temat są dostępne w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL).

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Fitoterapii (www. ptfit.org) ma na celu zapoznanie lekarzy

z możliwościami stosowania leków roślinnych w chorobach infekcyjnych układu oddechowego u dzieci i dorosłych. Leki te mogą być stosowane przy wystąpieniu określonych objawów klinicznych (miejscowych i ogólnych, np. kaszel, podrażnienia gardła, gorączka) i/lub w określonych jednostkach chorobowych (np. przeziębienie, ostre zapalenie zatok, ostre zapalenie oskrzeli). Podstawą niniejszego opracowania stały się opisane w ChPL poszczególnych leków wskazania terapeutyczne – kliniczne i/lub określające jednostkę chorobową zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób ICD-10 (*International Classification of Diseases-10*), a także dane zawarte w monografiach substancji roślinnych EMA/HMPC i aktualnych pracach naukowych, klasyfikowanych zgodnie z kryteriami EBM. Mając na względzie praktyczny charakter publikacji, autorzy zdecydowali się także na umieszczanie nazw własnych produktów leczniczych stosowanych w określonych wskazaniach.

Leki roślinne ze wskazaniami klinicznymi

W leczeniu objawowym infekcji układu oddechowego stosujemy leki o działaniu miejscowym – osłaniającym, przeciwkaszlowym, mukoaktywnym i przeciwdrobnoustrojowym, oraz działające ogólnoustrojowo – przeciwzapalnie, przeciwgorączkowo, napotnie, immunomodulująco i moczopędnie. Składnikami leku roślinnego mogą być pojedyncze substancje czynne pochodzenia roślinnego, ale mogą to być również ich mieszaniny (leki złożone). Leki te podawane są doustnie w postaci syropów, płynów doustnych, kapsułek czy tabletek. Produkty lecznicze zawierające olejki eteryczne lub ich pojedyncze składniki (tymol, cyneol, mentol i in.) są stosowane doustnie.

Kaszel suchy (nieproduktywny)

W leczeniu objawowym stosujemy preparaty o działaniu przeciwkaszlowym, o obwodowym mechanizmie działania, zawierające śluz roślinny. Roślinne substancje śluzowe działają wyłącznie miejscowo, gdyż nie wchłaniają się z błon śluzowych i skóry. Śluz roślinny to mieszanina polisacharydów charakteryzujących się zdolnością do silnego pęcznienia. Z wodą tworzy roztwór koloidalny (hydrożel o właściwościach bioadhezyjnych), który powleka błonę śluzową cienką warstwą ochronną (mukoadhezja) i wywiera efekt osłaniający, mechanicznie zmniejszając drażnienie receptorów kaszlu w obrębie nabłonka górnych dróg oddechowych oraz częstość i intensywność odruchu kaszlowego, a także osłabia odruchowy mechanizm pobudzania sekrecji wydzieliny oskrzelowej. Powoduje też rozmiękczenie wydzieliny w górnych drogach oddechowych, co ułatwia jej usunięcie. Produkty lecznicze oparte na substancjach i/lub przetworach roślinnych zawierających śluz powlekają i osłaniają przed czynnikami drażniącymi błonę śluzową jamy ustnej i gardła, łagodzą miejscowe podrażnienie, zaczerwienienie i stan zapalny oraz nieznacznie hamują odruch kaszlowy [7]. Leki zawierające substancje roślinne śluzowe mogą być bezpiecznie stosowane u dzieci i osób w podeszłym wieku, ponieważ aktywność biologiczna śluzu roślinnego jest słaba i w odróżnieniu od innych środków przeciwkaszlowych nie powoduje on działań niepożądanych. Ponieważ śluz roślinny nie jest resorbowany i najprawdopodobniej nie dociera do tchawicy i oskrzeli, zastosowanie lecznicze w górnych drogach oddechowych wydaje się uzasadnione. Tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych stosowanych do łagodzenia objawów podrażnienia błony śluzowej górnych dróg oddechowych (jamy ustnej i gardła) nie należy stosować dłużej niż tydzień.

Substancje roślinne stosowane w leczeniu kaszlu suchego (śluzowe): korzeń prawoślazu (*Althaeae radix*), liść babki lancetowatej (*Plantaginis lanceolatae folium*), kwiat dziewanny (*Verbasci flos*), plecha porostu islandzkiego (*Lichen islandicus/Cetraria islandica* (L.) *Acharius* s.l. *thallus*).

Korzeń prawoślazu (*Althaeae radix*)

Składniki aktywne: Aktywność biologiczna korzenia prawoślazu wynika z obecności znacznych ilości rozpuszczalnych w wodzie polisacharydów (śluzu roślinnego), pektyn oraz towarzyszących im flawonoidów (m.in. glikozydów kwercetyny, kemferolu) i fenolokwasów. W badaniach na modelu doświadczalnym u zwierząt wykazano, że zarówno ekstrakt, jak i wyizolowany polisacharyd znacznie zmniejszały nasilenie i liczbę napadów kaszlu, ponadto flawonoidy i fenolokwasy współuczestniczą w działaniu przeciwzapalnym [8].

Badania kliniczne: Pomimo że istnieją dane niekliniczne dotyczące kilku działań ekstraktu wodnego z korzenia prawoślazu i/lub wyizolowanych z niego związków, bezpośrednia korelacja tych wyników z praktyką kliniczną nie jest możliwa. Nie przeprowadzono dotychczas kontrolowanych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić

ugruntowane zastosowanie produktów leczniczych z korzenia prawoślazu. Dostępne dane są wystarczające na poparcie tradycyjnego stosowania.

Wskazania do stosowania: Produkty lecznicze roślinne z korzeniem prawoślazu są tradycyjnymi produktami leczniczymi roślinnymi o działaniu powlekającym, stosowanymi w objawowym leczeniu podrażnień błony śluzowej jamy ustnej i gardła z towarzyszącym suchym kaszlem. Nie zaleca się ich stosowania u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Z uwagi na zawartość kwasu benzoesowego (substancja pomocnicza) w syropach należy zachować ostrożność u chorych z astmą.

Informacje szczegółowe o wybranych produktach leczniczych: syrop prawoślazowy (PPF Hasco-Lek SA), syrop prawoślazowy Althan (PZZ Herbapol Poznań SA), syrop prawoślazowy Amara (ZF Amara Sp. z o.o.), syrop prawoślazowy (Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.), ALTE Forte z miodem (PPF Gemi Grzegorz Nowakowski Sp. z o.o.), Alti-Sir (PPH Mirrofarm Kacperski i wsp. Sp. J.), syrop prawoślazowy ALTE Forte 6 cz. korzenia prawoślazu (PPF Gemi, Grzegorz Nowakowski Sp. z o.o.), syrop prawoślazowy ALTE (PPF Gemi Grzegorz Nowakowski Sp. z o.o.), syrop prawoślazowy złożony (choroby górnych dróg oddechowych z obrzękiem śluzówki nosa, zawiera chlorowodorek efedryny, PPF Gemi, Grzegorz Nowakowski Sp. z o.o.), Rubital Forte (PPF Gemi Grzegorz Nowakowski Sp. z o.o.), są dostępne w ChPL.

Liść babki lancetowatej
(*Plantaginis lanceolatae folium*)

Składniki aktywne: Aktywność biologiczna liścia babki lancetowatej jest związana z obecnością śluzu roślinnego, glikozydów irydoidowych z aukubiną i katalpolem jako głównymi związkami, flawonoidów (glikozydów apigeniny i luteoliny), fenyloetanoidów (m.in. werbaskozydu), fenolokwasów oraz garbników. Liść babki lancetowatej wykazuje miejscowe działanie osłaniające, bioadhezyjne, przeciwzapalne, immunomodulujące i stymulujące komórki nabłonka (aukubina). Właściwości przeciwzapalne tego surowca i jego składników (aukubiny, katalpolu, werbaskozydu, flawonoidów) zostały udokumentowane w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Ponadto niektórym składnikom przypisano porównywalne z atropiną i papaweryną działanie spazmolityczne (flawonoidy, fenyloetanoidy i irydoidy, luteoliny, werbaskozyd i katalpol), przeciwbakteryjne oraz przeciwwirusowe (akteozyd, katalpol). Dodatkowo wykazano działanie immunomodulujące dla kilku związków liścia babki lancetowatej, m.in.: polisacharydów, werbaskozydu, aukubiny i katalpolu. Preparaty złożone mogą wykazywać dodatkowe właściwości, np. tradycyjny produkt leczniczy roślinny zawierający wyciąg płynny z liści babki lancetowatej i wyciąg gęsty z ziela jeżówki z uwagi na zawartość jeżówki purpurowej (*Echinaceae purpurea*) wykazuje również właściwości stymulujące układ odpornościowy [9].

Badania kliniczne: Nie przeprowadzono dotychczas kontrolowanych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić ugruntowane zastosowanie produktów leczniczych z liścia babki lancetowatej. Dostępne dane są wystarczające na poparcie tradycyjnego stosowania.

Wskazania do stosowania: Produkty lecznicze roślinne z liściem babki lancetowatej są tradycyjnie stosowane w leczeniu stanów zapalnych błony śluzowej jamy ustnej i gardła, podrażnień błony śluzowej jamy ustnej i gardła oraz związanego z tym suchego kaszlu. Nie zaleca się ich stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat (niektóre leki w Polsce są zarejestrowane w innym zakresie wieku).

Informacje szczegółowe o wybranych produktach leczniczych: syrop z babki lancetowatej (PPF Hasco-Lek SA), Fiordatussi (Phytopharm Klęka SA, od 3 lat), Lancetan (PF Prolab Sp. z o.o.), Plantaginis (PPH Microfarm Kacperski i wsp. Sp. J.), Sirupus Plantaginis PLANTAGEN (PPF GEMI Grzegorz Nowakowski Sp. z o.o.), Plantagopharm (Phytopharm Klęka SA, od 3 lat), są dostępne w ChPL.

Kwiat dziewanny (*Verbasci flos*)

Składniki aktywne: Aktywność biologiczna kwiatu dziewanny jest związana z zawartością mieszaniny polisacharydów (śluzu roślinnego), glikozydów irydoidowych (aukubiny i katalpolu), flawonoidów (m.in. rutyny), fenyloetanoidów (akteozydu = werbaskozydu) oraz saponin triterpenowych (werbaskosaponin). Kwiat dziewanny wykazuje miejscowe działanie osłaniające, przeciwzapalne, przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe (obniżał *in vitro* miano kilku szczepów wirusów grypy A i B oraz opryszczki zwykłej), ma działanie powlekające i osłaniające. Jednocześnie saponiny decydują o jego efekcie wykrztuśnym. Aukubina, katalpol, akteozyd i flawonoidy współuczestniczą w efekcie przeciwzapalnym, spazmolitycznym i przeciwwirusowym [10].

Badania kliniczne: Nie przeprowadzono dotychczas kontrolowanych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić ugruntowane zastosowanie produktów leczniczych z kwiatem dziewanny. Dostępne dane są wystarczające na poparcie tradycyjnego stosowania.
Wskazania do stosowania: Tradycyjnie przetwory z kwiatu dziewanny stosowane są doustnie w łagodzeniu objawów bólu gardła związanego z suchym kaszlem i przeziębieniem. Nie zaleca się stosowania produktów leczniczych z kwiatem dziewanny u dzieci w wieku poniżej 12 lat.
Informacje szczegółowe o wybranych produktach leczniczych: syrop z dziewanny (PPF Hasco-Lek SA), Noverban (PF Prolab Sp. z o.o.), są dostępne w ChPL.

Plecha porostu islandzkiego (*Lichen islandicus*/ *Cetraria islandica* (L.) *Acharius* s.l. *thallus*)

Składniki aktywne: Aktywność biologiczna porostu islandzkiego przypisywana jest obecności polisacharydów, głównie licheninie i izolicheninie, a także gorzkim kwasom porostowym o aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Jednak zawartość kwasów porostowych, z powodu ich intensywnie gorzkiego smaku, w produktach leczniczych z porostem islandzkim przeznaczonych do stosowania w chorobach układu oddechowego jest obniżana lub minimalizowana. Porost islandzki działa miejscowo osłaniająco na błonę śluzową górnych dróg oddechowych. W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że zmniejsza stan zapalny i zapobiega podrażnieniu, potwierdzono również działanie bioadhezyjne izolowanych polisacharydów porostu islandzkiego. Wyciąg wodny zwiększa aktywność komórek fagocytujących [11].
Badania kliniczne: Nie przeprowadzono dotychczas kontrolowanych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić ugruntowane zastosowanie produktów leczniczych z porostem islandzkim. Dostępne dane są wystarczające na poparcie tradycyjnego stosowania.
Wskazania do stosowania: Produkty lecznicze roślinne z porostem islandzkim są stosowane jako tradycyjny produkt leczniczy łagodzący objawy podrażnienia błony śluzowej jamy ustnej i gardła z towarzyszącym suchym kaszlem. Nie zaleca się stosowania produktów leczniczych z porostem islandzkim u dzieci w wieku poniżej 6 lat ze względu na brak odpowiednich danych.
Informacje szczegółowe o produkcie leczniczym Herbion na kaszel (Krka, d.d., Nove mesto) są dostępne w ChPL.

Kaszel mokry (produktywny)

Leki roślinne stosowane w oczyszczaniu dróg oddechowych z zalegającej wydzieliny wykazują działanie sekretolityczne (upłynniają wydzielinę oskrzelową), sekretomotoryczne (pobudzają ruch rzęsek i transport śluzu) i wykrztuśne (ułatwiają wydalenie wydzieliny oskrzelowej) [4, 5]. Środki wykrztuśne ze względu na mechanizm działania dzieli się na kilka grup, ale większość z nich wykazuje mieszany charakter działania [7]. Substancje roślinne zawarte w lekach stosowanych w kaszlu produktywnym (mokrym) wykazują złożone mechanizmy działania. Obok właściwości ułatwiających usuwanie zalegającej w drogach oddechowych wydzieliny wykazują również działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne, antyseptyczne, przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze oraz inne właściwości szczegółowo opisane przy poszczególnych produktach leczniczych. Substancje roślinne zawierające saponiny i ich przetwory podane doustnie drażnią zakończenia nerwowe w błonie śluzowej żołądka, wywołując na drodze odruchu zwiększone wydzielanie bardziej płynnego śluzu przez gruczoły oskrzelowe [7]. Substancje roślinne zawierające olejki eteryczne oraz stanowiące wyodrębnione z nich olejki eteryczne, a także ich pojedyncze składniki (tymol, cyneol i in.) po podaniu doustnym i wziewnym bezpośrednio drażnią gruczoły oskrzelowe i błonę śluzową dróg oddechowych, pobudzając sekrecję bardziej płynnego śluzu. Substancje te dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego (w przeciwieństwie do saponin) i są częściowo wydalane przez drogi oddechowe. W przypadku leków zawierających saponiny i olejki eteryczne należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej żołądka lub z chorobą wrzodową. Zbyt wysokie dawki mogą powodować nudności, wymioty, biegunkę lub nasilać dolegliwości bólowe. Substancje roślinne stosowane w leczeniu kaszlu mokrego (produktywnego): liść bluszczu (*Hedera helix folium*); ziele tymianku (*Thymi herba*), olejek eteryczny tymiankowy typu tymolowego (*Thymi typo thymolo aetheroleum*), tymol (*Thymolum*); korzeń pierwiosnka (*Primulae radix*); liść eukaliptusa (*Eucalypti folium*), olejek eteryczny eukaliptusowy (*Eucalypti aetheroleum*), cyneol (szczegółowe omówienie w STANFITO PULMO cz. II); młode (wierzchołkowe) pędy sosny (*Pini turiones*), wiosenne pączki sosny (*Pini gemmae*), olejek eteryczny sosnowy (*Pini sylvestris aetheroleum*); owoce kopru włoskiego (*Foeniculi fructus*); substancje roślinne w leku złożonym: ziele tymianku (*Thymus vulgaris* L. lub *Thymus*

zygis L., *herba*), plecha porostu islandzkiego (*Lichen islandicus/Cetraria islandica* (L.), *Acharius* s.l., *thallus*), ziele hyzopu (*Hyssopus officinalis* L., *herba*), korzeń mydlnicy *(Saponaria officinalis* L., *radix*).

Liść bluszczu (*Hedera helix folium*)

Składniki aktywne: Wśród składników aktywnych liścia bluszczu pospolitego dominują saponiny triterpenowe, z których hederakozyd C metabolizowany jest do *α*-hederyny wykazującej działanie rozszerzające oskrzela (receptory β2-adrenergiczne) oraz właściwości sekretolityczne [12]. Badania wykazały, że α-hederyna, ale nie hederakozyd C i hederagenina reguluje aktywność receptorów β2-adrenergicznych, stymulując wytwarzanie surfaktantu w pneumocytach typu II pęcherzyków płucnych [13]. W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano działanie przeciwzapalne suchego wyciągu z liści bluszczu przez hamowanie indukowanego LPS uwalniania IL-6 z mysich makrofagów [14]. Obserwowano również zmniejszenie odpowiedzi komórek zapalnych różnych ludzkich linii komórkowych, w tym po raz pierwszy komórek nabłonka płuc (A549). Dla przetworu liści bluszczu pospolitego *Hedera helix* (EA 575®) wykazano, że reguluje on szlak NFκB prawdopodobnie przez zmianę swoistości IKK z IκBα na RelA, powodując zwiększoną stabilność kompleksu NFκB : IκBα i zmniejszoną translokację RelA do jądra. Skuteczne zmniejszenie translokacji NFκB do jądra komórkowego wydaje się głównym mechanizmem działania przeciwzapalnego badanego wyciągu [15].

Badania kliniczne: Skuteczność leczenia z zastosowaniem suchego wyciągu z liścia bluszczu (DER 5–7,5:1) u dorosłych potwierdzono w kontrolowanych placebo randomizowanych badaniach klinicznych. DER 5–7,5:1 (*drug extract ratio*) oznacza, że z 5–7,5 g surowca otrzymano 1 g wyciągu [16, 17]. W badaniach kontrolowanych potwierdzono również skuteczność suchych wyciągów z liści bluszczu w preparatach o parametrach jakościowych DER 4–8:1 i DER 3–6:1, a analiza tych badań znalazła się w przeglądzie systematycznym [18]. W nieinterwencyjnym badaniu z udziałem ponad 1000 dzieci w wieku szkolnym (6–12 lat) obserwowano wyraźną poprawę kliniczną w 7-dniowym okresie leczenia ostrego zapalenia oskrzeli [19]. Badania Kruttschnitt i wsp. wykazały, że dzieci i dorośli leczeni wyciągiem z liści bluszczu lub acetylocysteiną wykazują porównywalną poprawę czynności układu oddechowego [20]. Badanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia zapalenia oskrzeli z zastosowaniem wyciągu z liści bluszczu (DER 2,2–2,9:1) wykazały poprawę kliniczną i dobrą tolerancję leczenia w grupie 268 dzieci w dwóch niezależnych, otwartych badaniach nieinterwencyjnych [21]. W innym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu naprzemiennym (*cross-over*) u 30 dzieci chorych na astmę leczonych 400 µg ekwiwalentu budezonidu podawano dodatkowo suchy ekstrakt z liści bluszczu *vs* placebo przez 4 tygodnie. Stwierdzono istotną poprawę MEF (75–25), MEF 25 i VC, co wskazuje, że włączenie do terapii suchego wyciągu z liścia bluszczu może być korzystne w leczeniu astmy częściowo kontrolowanej lub niekontrolowanej u dzieci. Potrzebne są jednak w tym zakresie dalsze badania [22]. Skuteczność i bezpieczeństwo wyciągu suchego z liści bluszczu pospolitego (*Hedera helix* L.) w leczeniu ostrych stanów zapalnych układu oddechowego, którym towarzyszy kaszel produktywny, w tym ostrego zapalenia oskrzeli o różnej etiologii czy zaostrzeń przewlekłego zapalenia oskrzeli, potwierdziły też inne badania kliniczne [23]. Na podstawie przeprowadzonych kontrolowanych badań klinicznych produkty lecznicze z liścia bluszczu pospolitego są zaliczane do produktów leczniczych o ugruntowanym zastosowaniu. Obejmują one wyciągi suche (DER 4–8:1, DER 6–7:1, DER 3–6:1) oraz wyciągi płynne (DER 1:1) i wyciągi gęste (DER 2,2–2,9:1) [24].

Inne rekomendacje: Skuteczność leczenia standaryzowanymi preparatami bluszczu pospolitego ostrych zapaleń oskrzeli u dorosłych potwierdzają krajowe rekomendacje postępowania w zakażeniach układu oddechowego [25].

Wskazania do stosowania: Produkty lecznicze roślinne z wyciągiem suchym z liści bluszczu pospolitego znajdują zastosowanie jako środek wykrztuśny w przypadku produktywnego (mokrego) kaszlu. Nie zaleca się ich stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Informacje szczegółowe o wybranych produktach leczniczych: Hederasal (Wrocławskie Zakłady Zielarskie Herbapol SA), Hederasal Max (Wrocławskie Zakłady Zielarskie Herbapol SA, powyżej 12 lat), Hadelix (Krewel Meuselbach GmbH), Hedussin (Phytopharm Klęka SA), Herbion na kaszel mokry (Krka, d.d., Nove mesto), Hedripsam (Dr MAX Pharma), Pectolvan (Farmak International Sp. z o.o.), Prospan (Engelhard Arzneimittel GmbH & Co.KG), Hedecton (Krewel Meuselbach GmbH), Helituspan (Sopharma AD), Hederoin (Wrocławskie Zakłady Zielarskie Herbapol SA, od 6 lat), PiniHelix (Farmina

Sp. z o.o., od 12 lat ze wskazaniem w przeziębieniu), Hedelix (Fortis Pharmaceuticals Sp. z o.o.), są dostępne w ChPL.

Ziele tymianku właściwego (*Thymi herba*)

Składniki aktywne: Głównym składnikiem aktywnym ziela tymianku jest olejek eteryczny zawierający tymol i karwakrol, związki o silnych właściwościach przeciwdrobnoustrojowych. Ponadto obecne są związki flawonoidowe, kwasy fenolowe (garbniki typu *Labiatae*), w tym kwas rozmarynowy. Składniki aktywne ziela tymianku wykazują działanie antybakteryjne, wykrztuśne i rozkurczowe, wpływają na ruchliwość i pracę nabłonka migawkowego w układzie oddechowym, przez co przyspieszają ewakuację zalegającego śluzu [25–28]. Kwas rozmarynowy wykazuje silne właściwości antyoksydacyjne oraz przeciwdrobnoustrojowe. Ekstrakty z tymianku działają przeciwzapalnie przez hamowanie aktywności hialuronidazy, zmniejszenie wydzielania prostaglandyn i cytokin prozapalnych oraz zwiększenie poziomu IL-10 [29]. Wykazano również aktywność przeciwwirusową przez wpływ na główne białka zewnętrzne wirusa grypy: hemaglutyninę i neuraminidazę [30].

Badania kliniczne: W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z ostrym zapaleniem oskrzeli, u których stosowano lek złożony Bronchosol® (ziele tymianku właściwego i korzeń pierwiosnka) zaobserwowano istotną redukcję objawów i znaczące skrócenie czasu choroby [31]. W kolejnym badaniu kontrolowanym placebo obserwowano 361 pacjentów z ostrym nieżytem oskrzeli. Redukcja kaszlu wyniosła 67,1% w grupie badanej w porównaniu z 51,3% w grupie placebo. Dodatkowo u osób przyjmujących lek aż 50% przypadków ustąpienia kaszlu zaobserwowano o dwa dni wcześniej niż w grupie kontrolnej, szybciej również ustępowały inne objawy nieżytu oskrzeli [32]. Badania obserwacyjne wykazały skuteczność leku co najmniej porównywalną z efektami działania preparatów zawierających ambroksol (tzw. *non-inferiority*), bardziej skutecznie łagodzi on kaszel oraz duszność. Jest też postrzegany przez chorych jako lek bardziej bezpieczny [33]. Przeprowadzone dotychczas kontrolowane badania kliniczne nie pozwoliły jeszcze na potwierdzenie ugruntowanego zastosowania produktów leczniczych z tymiankiem właściwym. Dostępne dane są wystarczające na poparcie tradycyjnego stosowania [34].

Wskazania do stosowania: Produkty lecznicze roślinne z ziela tymianku właściwego stosowane są jako tradycyjny produkt leczniczy – środek wykrztuśny w kaszlu mokrym, trudnościach z odkrztuszaniem w przebiegu infekcji dróg oddechowych. Nie zaleca się stosowania produktów leczniczych u dzieci w wieku poniżej 6 lat ze względu na brak odpowiednich danych.

Informacje szczegółowe o wybranych produktach leczniczych: Bronchosol (Phytopharm Klęka SA, lek złożony, powyżej 4 lat), Bronchosol Solid (Phytopharm Klęka SA, lek złożony, powyżej 12 lat), Bronchostop na kaszel (Kwizda Pharma GmbH), Bronchostop na kaszel Duo (Kwizda Pharma GmbH, od 3 lat), Sallevia (Conforma NV), syrop tymiankowy złożony (PPF Hasco-Lek SA), syrop tymiankowy złożony (ZF Amara SP), syrop tymiankowy złożony (Prolab), syrop tymiankowy złożony (Wrocławskie Zakłady Zielarskie Herbapol SA, powyżej 12 lat), syrop tymiankowy złożony Gemi (Grzegorz Nowakowski PPF „GEMI"), syrop tymiankowy złożony (Herbapol Lublin SA), syrop tymiankowy złożony Aflofarm (Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.), są dostępne w ChPL.

Korzeń pierwiosnka (*Primulae radix*)

Składniki aktywne: Aktywność biologiczną wykazują związki saponinowe (triterpenowe) pochodne kwasu oleanolowego (m.in. prymulasaponina A – kwas prymulowy), obok glikozydów fenolowych prymulawerozydu i prymwerozydu – pochodnych kwasu salicylowego. Badania *in vitro* wykazały działanie przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze i przeciwwirusowe saponin z korzenia pierwiosnka. Ekstrakty hamowały uwalnianie IL-8 indukowane przez COX-1, COX-2 i LPS w ludzkich monocytach. Badania *in vivo* u zwierząt ujawniły wzrost aktywności rzęsek nabłonka oraz hamowanie bólu w modelu stanu zapalnego w sposób zależny od dawki saponin z korzenia pierwiosnka [35]. Związki saponinowe na drodze odruchowej, przez drażnienie błony śluzowej żołądka, zwiększają wydzielanie śluzu w drogach oddechowych, upłynniają zalegającą wydzielinę i wzmagają odruch wykrztuśny przez pozytywny wpływ na nabłonek migawkowy i stymulację pracy rzęsek.

Badania kliniczne: Nie przeprowadzono dotychczas kontrolowanych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić ugruntowane zastosowanie produktów leczniczych z korzeniem pierwiosnka. Dostępne są wystarczające dane na poparcie tradycyjnego stosowania [36]. W Polsce nie są zarejestrowane leki jednoskładnikowe z korzenia pierwiosnka, tylko preparaty złożone zawierające

wyciągi z ziela tymianku, liścia podbiału i inne kompozycje.
Wskazania do stosowania: Wskazania do ich stosowania jako produktu leczniczego tradycyjnego obejmują w zależności od składu: kaszel suchy i utrudnione odkrztuszanie – kaszel mokry z zalegającą wydzieliną. Przeciwwskazaniem do stosowania wyciągów z korzenia pierwiosnka jest zapalenie błony śluzowej żołądka oraz choroba wrzodowa żołądka, u dzieci – historia ostrego zapalenia krtani i tchawicy, astma.
Informacje szczegółowe o wybranych produktach leczniczych: Bronchitabs (Bionorica SE, od 18 lat), Herbapect (Aflofarm Farmacja Polska, powyżej 4 lat) są dostępne w ChPL.

Liść eukaliptusa (*Eucalypti folium*), olejek eteryczny eukaliptusowy (*Eucalypti aetheroleum*), cyneol

Szczegółowe omówienie w STANFITO PULMO II.

Młode (wierzchołkowe) pędy sosny (*Pini turiones*), wiosenne pączki sosny (*Pini gemmae*), olejek eteryczny sosnowy (*Pini sylvestris aetheroleum*)

Składniki aktywne: Zawierają olejek eteryczny (ok. 0,4%), w którego składzie znajdują się m.in. α-pinen i β-pinen, Δ3-karen, kamfen, borneol, limonen i in. oraz są obecne kwasy diterpenowe, pochodne kwasu juniperowego i sabinowego, żywice, związki gorzkie i garbniki. Olejek sosnowy (*Oleum Pini sylvestris*) działa wykrztuśnie (sekretolitycznie), zwiększa ruch rzęsek w nabłonku oddechowym, bakteriobójczo i rozkurczowo [37]. Działanie przeciwdrobnoustrojowe olejku oraz jego składników wykazano wobec bakterii *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* i grzybów *Candida albicans* [38].
Badania kliniczne: Nie przeprowadzono dotychczas kontrolowanych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić ugruntowane zastosowanie produktów leczniczych. Dostępne są wystarczające dane na poparcie tradycyjnego stosowania.
Wskazania do stosowania: Produkty lecznicze wskazane do stosowania jako środek wykrztuśny, pomocniczo w stanach zapalnych górnych dróg oddechowych.
Wskazania dodatkowe: Przetwory z pędów sosny występują również w produktach złożonych. Wskazaniem do ich stosowania jest suchy, męczący kaszel w przebiegu nieżytów górnych dróg oddechowych. Sirupus Pini compositus zawiera w swoim składzie przetwory z pędów sosny, nalewkę z kopru włoskiego i fosforan kodeiny – opioidowy lek o ośrodkowym działaniu przeciwkaszlowym. Dexapini zawiera przetwory z pędów sosny, nalewkę z kopru włoskiego i dekstrometorfan – niepioidowy lek o ośrodkowym działaniu przeciwkaszlowym.
Informacje szczegółowe o wybranych produktach leczniczych: Sirupus Tussipini D – syrop z sosny i kopru włoskiego (PPF Hasco-Lek SA, lek złożony, powyżej 6 lat), syrop Sirupus Pini compositus (Wrocławskie Zakłady Zielarskie „Herbapol" SA, lek złożony, powyżej 12 lat), Dexapini (Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA, dzieci powyżej 6. roku życia), są dostępne w ChPL.

Owoce kopru włoskiego (*Foeniculi fructus*)

Składniki aktywne: Głównym składnikiem aktywnym owoców kopru włoskiego jest olejek eteryczny zawierający anetol (80–60%), fenchon (25–6%) oraz estragol (4–6%), w zmiennych stężeniach w zależności od odmiany kopru (koper gorzki lub koper słodki). Inne składniki to α-pinen, limonen, kamfen, β-pinen, anetol, β-mircen, p-cymen, aldehyd anyżowy. Inne składniki owoców zarówno gorzkiego, jak i słodkiego kopru włoskiego to rozpuszczalne w wodzie glikozydy tych samych monoterpenoidów występujących jako wolne formy w olejku oraz inne związki fenolowe [39]. Badania dla kopru włoskiego i jego olejku eterycznego przeprowadzono w szerokim zakresie. Wcześniejsze farmakologiczne badania *in vivo* wykazały działanie rozkurczowe w obrębie przewodu pokarmowego i dróg oddechowych, m.in. rozszerzające oskrzela, rozkurczające mięśnie gładkie tchawicy. Wykazano efekty sekretolityczne i wykrztuśne (*expectorantia*) – przez działanie na drodze reflektorycznej w wyniku drażnienia błony śluzowej żołądka i wywołania efektu sekretolitycznego w oskrzelach. Opisano także działania przeciwdrobnoustrojowe – przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze – składników olejku eterycznego w wyniku zaburzania integralności błon komórkowych bakterii i grzybów, co prowadzi do koagulacji cytoplazmy i lizy ich komórek [40].
Badania kliniczne: Nie przeprowadzono dotychczas kontrolowanych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić ugruntowane zastosowanie produktów leczniczych z kopru włoskiego. Dostępne są wystarczające dane na poparcie tradycyjnego stosowania.
Wskazania do stosowania: Produkty lecznicze wskazane do stosowania jako środek wykrztuśny,

pomocniczo w stanach zapalnych górnych dróg oddechowych.
Wskazania dodatkowe: Przetwory z owoców kopru włoskiego występują również w produktach złożonych, wskazaniem do ich stosowania jest suchy męczący kaszel w przebiegu nieżytów górnych dróg oddechowych; Sirupus Pini compositus zawiera w swoim składzie przetwory z pędów sosny, nalewkę z kopru włoskiego i fosforan kodeiny – opioidowy lek o ośrodkowym działaniu przeciwkaszlowym, Dexapini zawiera przetwory z pędów sosny, nalewkę z kopru włoskiego i dekstrometorfan – niepioidowy lek o ośrodkowym działaniu przeciwkaszlowym.
Informacje szczegółowe o wybranych produktach leczniczych: Sirupus Tussipini D – syrop z sosny i kopru włoskiego (PPF Hasco – Lek SA, lek złożony, powyżej 6 lat), syrop Sirupus Pini compositus (Wrocławskie Zakłady Zielarskie „Herbapol" SA, lek złożony, powyżej 12 lat), Dexapini (Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA, powyżej 6. roku życia), są dostępne są w ChPL.

Substancje roślinne w leku złożonym: ziele tymianku (*Thymus vulgaris* L. lub *Thymus zygis* L., *herba*), plecha porostu islandzkiego (*Lichen islandicus*/ *Cetraria islandica* (L.), *Acharius* s.l. *thallus*), ziele hyzopu (*Hyssopus officinalis* L., *herba*), korzeń mydlnicy (*Saponaria officinalis* L., *radix*)

Składniki aktywne: Działanie oraz skład chemiczny ziela tymianku *Thymi herba* (*Thymus vulgaris* L. lub *Thymus zygis* L., *herba)* oraz plechy porostu *Lichen islandicus* (*Cetraria islandica* (L.) *Acharius* s.l., *thallus*) omówiono w charakterystyce pojedynczych substancji. Korzeń mydlnicy zawiera związki saponinowe pochodne oleananu, należą do nich m.in. pochodne kwasu gipsogenowego, hydroksygipsogenowego oraz kwilajowego i gipsogeniny (ok. 2–8%). Saponiny decydują o efekcie wykrztuśnym korzenia mydlnicy, na podstawie mechanizmu działania typowego dla tej grupy metabolitów wtórnych. Dla wyciągu z korzeni ujawniono działanie przeciwgrzybicze w stosunku do *Candida albicans*. Właściwości przeciwdrobnoustrojowe korzenia mydlnicy są wiązane z obecnością saponin, natomiast ziela hyzopu z obecnością olejku eterycznego (główne składniki izopinokamfon (57,27%), β-pinene, terpinen-4-ol, pinokarwon, karwakrol, p-cymen i myrtenal) [41, 42]. Silną aktywność przeciwdrobnoustrojową tego olejku eterycznego wykazano wobec *Staphylococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* i *Escherichia coli*, ale nie w stosunku do *Pseudomonas aeruginosa* [43]. Lek złożony z omawianych substancji roślinnych wykazuje działanie wykrztuśne (ziele tymianku, ziele hyzopu, korzeń mydlnicy) i osłaniające na błony śluzowe górnych dróg oddechowych (przeciwkaszlowe) (porost islandzki), jako wynik aktywności obecnych w nich związków aktywnych biologicznie (saponin, olejków eterycznych, śluzu) i ich synergistycznych oddziaływań. Ponadto wszystkie wymienione substancje czynne roślinne w profilu działania mają efekt przeciwdrobnoustrojowy, w tym porost islandzki. Ze względu na zawartość kwasów porostowych ten surowiec hamuje rozwój drobnoustrojów chorobotwórczych (niektórych bakterii Gram-dodatnich) oraz stymuluje sekrecję gruczołów trawiennych (gorzkie kwasy protolichesterynowy i fumaroprotocetrarowy pobudzają łaknienie i trawienie). Ze względu na obecność ziela tymianku i hyzopu, zawierających związki polifenolowe (kwasy fenolowe, flawonoidy) oraz triterpeny, lek będzie również mieć właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne [44, 45].
Badania kliniczne: Nie przeprowadzono dotychczas kontrolowanych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić ugruntowane zastosowanie produktu leczniczego złożonego. Dostępne dane są wystarczające na poparcie tradycyjnego stosowania.
Wskazania do stosowania: Tradycyjny produkt leczniczy roślinny stosowany w stanach zapalnych górnych dróg oddechowych oraz utrudnionym odkrztuszaniu z zalegającą wydzieliną, od 12. roku życia.
Informacje szczegółowe o wybranym produkcie leczniczym Pectosol (ZF POLPHARMA SA) są dostępne w ChPL.

Gorączka

Gorączka, będąc jednym z podstawowych mechanizmów obronnych w odpowiedzi na czynnik zakaźny, jest częstym i powszechnym objawem ogólnym w zakażeniach układu oddechowego. Normalna temperatura ciała zmienia się m.in. z wiekiem, porą dnia, poziomem aktywności i fazą cyklu miesiączkowego. Niemowlęta i małe dzieci mają na ogół wyższą temperaturę niż dzieci starsze i dorośli. Ma to związek z większym stosunkiem powierzchni ciała do masy ciała oraz wyższym tempem metabolizmu niemowląt i małych dzieci. W okresie noworodkowym średnia normalna temperatura (mierzona w odbycie) wynosi 37,5°C, z górną granicą normy 38°C. U dorosłych średnia temperatura

ciała oscyluje w granicach 36,1–37,5°C. U osób starszych temperatura jest nieco niższa i nie przekracza 37°C. Klinicznie gorączka to temperatura ciała o co najmniej 1°C powyżej średniej prawidłowej/normalnej temperatury w miejscu zmierzenia [46]. Leki ziołowe, które stosujemy u chorych, mogą zawierać pojedyncze substancje roślinne czynne (przetwory). Dostępne są też leki złożone o szerszym zakresie aktywności biologicznej, korzystnym w leczeniu infekcji układu oddechowego.

Substancje roślinne stosowane w leczeniu gorączki (stanów podgorączkowych): kora wierzby (*Salicis cortex*); kwiatostan lipy (*Tiliae inflorescentia*); substancje roślinne w leku złożonym: liść podbiału (*Tussilago farfara* L., *folium*), kwiat bzu czarnego (*Sambucus nigra* L., *flos*), kwiat lipy (*Tilia cordata* Miller, *Tilia platyphyllos* Scop, *Tilia vulgaris* Heyne, flos), kora wierzby (*Salix purpurea* L., *Salix daphnoides* Vill., *Salix fragilis* L., *cortex*); substancje w leku złożonym: kwiat lipy (*Tilia* spp.), kwiat bzu czarnego (*Sambucus nigra* L.), kora wierzby (*Salix* spp.), kwiat dziewanny (*Verbascum* spp.).

Kora wierzby (*Salicis cortex*)

Składniki aktywne: Kora wierzby zawiera związki salicylowe pochodne alkoholu alicylowego w formie glikozydów (salicyna) oraz glikozydoestrów (salikortyna i wiele innych), ponadto są obecne związki flawonoidowe z grupy chalkonów i flawanonów oraz pochodne flawan-3-olu: mono- (katechina) i dimeryczne (proantocyjanidyny), i kwasy fenolowe. Obserwowano działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne związane z obecnością bogatego zespołu polifenoli oraz związków salicylowych. Badania *in vivo* i *in vitro* wykazały, że ekstrakt z kory wierzby hamuje cyklooksygenazę-2 i lipooksygenazę, uwalnianie prozapalnych cytokin i aktywację NFκB oraz obrzęk w modelu zapalenia indukowanego podaniem karageniny. W badaniach *in vivo* wykazano dla salicyny efekt przeciwgorączkowy w modelu gorączki indukowanym karageniną, LPS i drożdżami. Nie zdefiniowano w badaniach siły efektu przeciwgorączkowego dla tego surowca i otrzymanych z niego przetworów [47, 48].

Badania kliniczne: Nie przeprowadzono dotychczas kontrolowanych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić ugruntowane zastosowanie produktów leczniczych z kory wierzby w leczeniu gorączki. Dostępne dane są wystarczające na poparcie tradycyjnego stosowania. [48].

Wskazania do stosowania: Produkty lecznicze roślinne z kory wierzby są tradycyjnymi produktami leczniczymi roślinnymi stosowanymi powyżej 18. roku życia w stanach podgorączkowych (gorączka) towarzyszących przeziębieniu.

Informacje szczegółowe o wybranym produkcie leczniczym Salicortex (Laboratorium Farmaceutyczne Labofarm Sp. z o.o. Sp. K.) są dostępne w ChPL.

Piśmiennictwo

1. Denny FW Jr. The clinical impact of human respiratory virus infections. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152 (4 Pt 2): S4-S12, doi: 10.1164/ajrccm/152.4_Pt_2.S4.
2. Berman S. Otitis media in developing countries. Pediatrics 1995; 96 (1 Pt 1): 126-131.
3. Undrunas A, Kuziemski K. Uporczywy kaszel – trudności diagnostyczno-terapeutyczne w codziennej praktyce lekarskiej. Forum Med Rodz 2017; 11: 149-155.
4. Krenke K, Doniec Z, Mastalerz-Migas M i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w kaszlu u dzieci – aktualizacja. Lekarz POZ 2022; 3: 173-192.
5. Schönknecht K, Krauss H, Jambor J i wsp. Treatment of cough in respiratory tract infections – the effect of combining the natural active compounds with thymol. Wiad Lek 2016; 69: 791-798.
6. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-herbalmedicinal-products-hmpc.
7. Farmakopea Polska wydanie XII. https://urpl.gov.pl/pl/urz%C4%85d/farmakopea/farmakopea-polska.
8. European Union herbal monograph on Althaea officinalis L., radix; EMA/HMPC/436679/2015.
9. Assessment report on Plantago lanceolata L., folium. EMA/HMPC/437859/2010. Community herbal monograph on Plantago lanceolata L., folium; EMA/HMPC/437858/2010 Corr.
10. Assessment report on Verbascum thapsus L., V. densiflorum Bertol. (V. thapsiforme Schrad) and V. phlomoides L., flos; EMA/HMPC/611531/2016, European Union herbal monograph on Verbascum thapsus L., V. densiflorum Bertol. (V. thapsiforme Schrad) and V. phlomoides L., flos; EMA/HMPC/611537/2016.
11. Assessment report on Cetraria islandica (L.) Acharius s.l., thallus; EMA/HMPC/36866/2014 European Union herbal monograph on Cetraria islandica (L.) Acharius s.l., thallus; EMA/HMPC/678891/2013.
12. Assessment report on Hedera helix L., folium. 28 January 2015 EMA/HMPC/586887/2014 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Available from URL : https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-hedera-helix-l folium_en.pdf#:~:text=Hedera%20helix%20L.%2C%20folium%20EMA%2FH MPC%2F586887%2F2014%20Page%203%2F91%201.,Pharmacopoeia%202008%29%20Whole%20or%20cut%2C%20dried%20leaves%20of.
13. Sieben A, Prenner L, Sorkalla T i wsp. Alpha-hederin, but not hederacoside C and hederagenin from Hedera helix, affects the winding behavior, dynamics and regulation of beta2-adrenergic receptors. Biochemistry 2009; 48: 3477-3482.
14. Schulte-Michels J, Runkel F, Gokorsch S i wsp. Ivy leaves dry extract EA 575® decreases LPS-induced IL-6 release from murine macrophages. Pharmazie 2016; 71: 158-161.

15. Schulte-Michels J, Keksel C, Häberlein H i esp. Anti-inflammatory effects of ivy leaves dry extract: influence on transcriptional activity of NFκB. Inflammopharmacology 2019; 27: 339-347.
16. Schaefer A, Ludwig F, Giannetti BM i wsp. Efficacy of two dosing schemes of a liquid containing ivy leaves dry extract EA 575® versus placebo in the treatment of acute bronchitis in adults. ERJ Open Res 2019; 5: 00019-2019. doi: 10.1183/23120541.00019-2019.
17. Schaefer A, Kehr MS, Giannetti BM i wsp. A randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of a liquid containing ivy leaves dry extract (EA 575®) vs. placebo in the treatment of adults with acute cough. Pharmazie 2016; 71: 504-509.
18. Holzinger F, Chenot JF. Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (Hedera helix) for acute upper respiratory tract infections. Evid Based Complement Alternat Med 2011; 2011: 382789. doi: 10.1155/2011/382789.
19. Lang C, Staiger C, Wegener T. Ivy in everyday paediatric use: administration of EA 5751 to schoolchildren for the treatment of acute bronchitis. Z Phytother 2015; 36: 192-196.
20. Kruttschnitt E, Wegener T, Zahner C i wsp. Assessment of the efficacy and safety of ivy leaf (Hedera helix) cough syrup compared with acetylcysteine in adults and children with acute bronchitis. Evid Based Complement Alternat Med 2020; 2020: 1910656. doi: 10.1155/2020/1910656.
21. Schmidt M, Thomsen M, Schmidt U. Suitability of ivy extract for the treatment of paediatric cough. Phytother Res 2012; 26: 1942-1947.
22. Zeil S, Schwanebeck U, Vogelberg C. Tolerance and effect of an add-on treatment with a cough medicine containing ivy leaves dry extract on lung function in children with bronchial asthma. Phytomedicine 2014; 21: 1216-1220.
23. Lang C, Röttger-Lüer P, Staiger C. A valuable option for the treatment of respiratory diseases: review on the clinical evidence of the ivy leaves dry extract EA 575®. Planta Med 2015; 81: 968-974.
24. European Union herbal monograph on Hedera helix L., folium, 21 November 2017 EMA/HMPC/325716/2017 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Available from URL : https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-europeanunion-herbal-monograph-hedera-helix-l-folium-revision-2_en.pdf.
25. Hryniewicz W, Albecht P, Radzikowski A (red.). Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. https://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/Rekomendacje2016.pdf.
26. Wienkotter N, Begrow F, Kinzinger U i wsp. The effect of thyme extract on beta2-receptors and mucociliary clearance. Planta Med 2007; 73: 629-635.
27. Hammad M, Sallal AK, Darmani H. Inhibition of Streptococcus mutans adhesion to buccal epithelial cells by an aqueous extract of Thymus vulgaris. Int J Dent Hygiene 2007; 5: 232-233.
28. Tohidpour A, Sattari M, Omidbaigi R i wsp. Antibacterial effect of essential oils from two medicinal plants against Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). Phytomed 2010; 17: 142-145.
29. Ocaña A, Reglero G. Effects of thyme extract oils (from Thymus vulgaris, Thymus zygis, and Thymus hyemalis) on cytokine production and gene expression of oxLDL-stimulated TH P-1-macrophages. J Obes 2012; 2012: 104706. doi: 10.1155/2012/104706.
30. Vimalanathan S, Hudson J. Anti-influenza virus activity of essential oils and vapors. Amer J Essential Oils Nat Prod 2014; 2: 47-53.
31. Gruenwald J, Graubaum HJ, Busch R. Efficacy and tolerability of a fixed combination of thyme and primrose root in patients with acute bronchitis. A double-blind, randomized, placebo controlled clinical trial. Arzneimittelforschung 2005; 55: 669-676.
32. Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebocontrolled multicentre clinical trial. Arzneimittelforschung 2007; 57: 607-615.
33. Fal AM, Schönknecht K. Skuteczność i tolerancja syropu Bronchosol® w leczeniu ostrego zapalenia oskrzeli u dorosłych. Porównanie z preparatami syntetycznymi zawierającymi ambroksol – badanie obserwacyjne. Wiad Lek 2015; 68: 139-144.
34. Assessment report on Thymus vulgaris L., vulgaris zygis L., herba. 12 November 2013 EMA/HMPC/342334/2013 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-reportthymus-vulgaris-l-vulgaris-zygis-l-herba_en.pdf.
35. Primulae radix (Primula root). https://escop.com/downloads/primulae-radix-primula-root-escop-2021.
36. Community herbal monograph on Primula veris L. and/or Primula elatior (L.) Hill, radix, 19 September 2012 EMA/HMPC/104095/2012. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-primula-veris-l/primula-elatior-l-hill-radix_en.pdf.
37. Nurzyńska-Wierdak R. Aktywność biologiczna olejków eterycznych roślin z rodziny Pinaceae. Ann UMCS Sectio EEE Horticultura 2015; 25: 19-31.
38. Rivas da Silva AC, Monteiro Lopes P, Barros de Azevedo MM i wsp. Biological activities of α-pinene and β-pinene enantiomers. Molecules 2012; 17: 6305-6316.
39. ES COP Monographs. Foeniculi fructus. https://escop.com/wp-content/uploads/edd/2019/03/Foeniculi-fructus-ES COP-2019.pdf.
40. Zalewska E, Nurzyńska-Wierdak R. Rośliny z rodziny Apiaceae źródłem surowca farmakopealnego. Ann UMCS Sectio EEE Horticultura 2016; 26: 47-60.
41. Chandra S, Rawat DS, Bhatt A. Phytochemistry and pharmacological activities of Saponaria officinalis L.: a review. Notulae Scientia Biologicae 2021; 13: 10809.
42. Jop B, Krajewska A, Wawrzyńczak K i wsp. Phytotoxic effect of essential oil from Hyssop (Hyssopus officinalis L.) against spring wheat and white mustard. Biol Life Sci Forum 2021; 3: 13. doi: 10.3390/IE CAG 2021-09711.
43. Kizil S, Hasimi N, Tolan V i wsp. Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of Hyssop (Hyssopus officinalis L.) essential oil. Not Bot Hort Agrobot Cluj 2010; 38: 99-103.
44. Devi KP, Malar DS, Nabavi SF i wsp. Kaempferol and inflammation: from chemistry to medicine. Pharmacol Res 2015; 99: 1-10. doi: 10.1016/j.phrs.2015.05.002.

45. Schulz V, Hansel R, Tyler VE. Rational phytotherapy. A physicians guide to herbal medicine. Springer, Berlin 2001.
46. Sybilski AJ. Gorączka. W: Sybilski AJ, Woroń J, Życińska K i wsp. (red.). Gorączka, przyczyny, diagnostyka, leczenie. Medical Education, Warszawa 2021; 53-65.
47. European Union herbal monograph on Salix [various species including S. purpurea L., S. daphnoides Vill., S. fragilis L.], cortex. https://www.fitoterapia.net/archivos/201706/wc500018256.pdf?1.
48. Edwards SE, da Costa Rocha I, Williamson EM i wsp. Fitofarmaceutyki – oparte na dowodach naukowych kompendium leczniczych produktów ziołowych. Krauze-Baranowska M (red. wyd. pol.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2022.

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Zbigniew Doniec, prof. IGiChP
Zakład Fizjopatologii Układu Oddechowego
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
OT w Rabce-Zdroju
ul. prof. J. Rudnika 3B
34-700 Rabka-Zdrój
e-mail: zdoniec@igrabka.edu.pl