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

Produkty lecznicze roślinne w chorobach układu oddechowego – STANowisko Polskiego Towarzystwa FITOterapii – STANFITO PULMO II

Herbal medicinal products in RESPIRATORY diseases – STANce of the Polish PHYTOtherapy Association – STANPHYTO RESPIRATORY II

Streszczenie

W pracy dokonano przeglądu produktów leczniczych roślinnych stosowanych w chorobach infekcyjnych układu oddechowego. Ze względu na wielokierunkowe efekty działania biologicznego zawartych w nich roślinnych substancji czynnych (aktywność przeciwzapalna, antyoksydacyjna, przeciwdrobnoustrojowa, przeciwkaszlowa, moczopędna i in.) mają one właściwości łagodzące nasilenie objawów, zmniejszają ich częstość i w efekcie pozwalają na skrócenie czasu trwania choroby i zmniejszenie ryzyka powikłań. Niektóre z nich mają dodatkowe właściwości immunomodulujące, wspomagające naturalne mechanizmy odpornościowe.

Słowa kluczowe

infekcje układu oddechowego, fitoterapia, leki roślinne

Abstract

The paper reviews herbal medicinal products used in infectious diseases of the respiratory tract. Due to the multidirectional effects of the biological action of the contained plant active substances (anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, antitussive, diuretic and others), they have the properties that alleviate the severity of symptoms, reduce their frequency and, consequently, shorten the duration of the disease, as well as reduce the risk of complications. Some of them have additional immunomodulatory properties, supporting natural immune mechanisms.

Key words

respiratory tract infections, phytotherapy, plant preparations

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 II. Fam Med Prim Care Rev 2023; 25: 339-348.

Produkty lecznicze roślinne ze wskazaniami w chorobach układu oddechowego

J00 – Ostre zapalenie nosa i gardła (przeziębienie)

Surowce roślinne oraz otrzymywane z nich przetwory ze względu na szerokie spektrum potwierdzonych aktywności biologicznych są szczególnie przydatne w terapii przeziębienia, a ich stosowanie umożliwia skrócenie czasu trwania choroby oraz ogranicza rozwój infekcji bakteryjnej jako powikłania infekcji wirusowej. Produktami leczniczymi roślinnymi należącymi do tej grupy są zarówno produkty jednoskładnikowe, jak i kompozycje wieloskładnikowe. Aktywność przeciwprzeziębieniowa surowców roślinnych jest związana przede wszystkim z obecnością związków polifenolowych – flawonoidów (szczególnie z grupy flawonoli), proantocyjanidyn, antocyjanów, kwasów fenolowych odpowiedzialnych za działanie hamujące rozwój zapalenia i ograniczające stany zapalne (działanie przeciwzapalne i antyoksydacyjne), garbników o działaniu przeciwdrobnoustrojowym oraz szeregu związków decydujących o efektach immunomodulujących i moczopędnych (w tym również flawonoidów). Ponadto występujące w niektórych surowcach roślinnych (kora wierzby) związki salicylowe są odpowiedzialne za efekty przeciwgorączkowe.

Substancje roślinne stosowane w leczeniu ostrego zapalenia nosa i gardła (przeziębienie):

1. Korzeń pelargonii (*Pelargonii radix*).
2. Cebula cebuli zwyczajnej (*Allii cepae bulbus*).
3. Substancje czynne roślinne w wieloskładnikowym produkcie leczniczym: liść babki lancetowatej (wyciąg płynny) (*Plantaginis lanceolatae folii extractum fluidum*), jeżówka purpurowa (wyciąg gęsty) (*Echinaceae purpureae extractum spissum*).
4. Substancje czynne roślinne w wieloskładnikowym produkcie leczniczym: ziele jeżówki purpurowej (sok) (*Echinaceae purpureae herbae recentis succus*), owoc aronii (sok) (*Aroniae fructus succus*), korzeń łopianu (sok) (*Bardanae radicis recentis succus*), koszyczek rumianku (wyciąg płynny) (*Chamomilae extractum fluidum*), ziele pokrzywy (sok) (*Urticae herbae recentis succus*).
5. Substancje czynne roślinne w wieloskładnikowym produkcie leczniczym (sproszkowane substancje czynne lub wyciąg płynny z substancji czynnych): ziele skrzypu polnego (*Equisetum arvense* L., *herba*), ziele krwawnika pospolitego (*Achillea millefolium* L., *herba*), korzeń prawoślazu (*Althaea officinalis* L., *radix*), liście orzecha włoskiego (*Juglans regia* L., *folium*), ziele mniszka lekarskiego (*Taraxacum officinale* F. H. Wigg., *herba*), kwiat rumianku (*Matricaria recutita* L., *flos*), kora dębu (*Quercus robur* L., *Q. petraea* (Matt.) Liebl. i *Quercus pubescens* Willd., *cortex*).
6. Substancje czynne roślinne w wieloskładnikowym produkcie leczniczym: olejek eteryczny eukaliptusowy (*Eucalyptus globulus* Labill. *aetheroleum*), olejek eteryczny pomarańczy słodkiej (*Citrus sinensis L. aetheroleum*), olejek eteryczny mirtu zwyczajnego (*Myrtus communis L. aetheroleum*), olejek eteryczny cytryny zwyczajnej (*Citrus limon L. aetheroleum*).
7. Substancje czynne roślinne w wieloskładnikowym produkcie leczniczym (wyciąg z substancji roślinnych): korzeń dzikiego indygo (*Baptisiae tinctoriae radix*), korzeń jeżówki purpurowej (*Echinaceae purpurae radix*), ziele żywotnika (*Thujae occidentalis herba*).

Korzeń pelargonii afrykańskiej (*Pelargonii radix*)

Składniki aktywne: Korzeń pelargonii afrykańskiej (*Pelargonium sidoides* DC; *P. reniforme* (Andrews) Curtis) zawiera charakterystyczny dla surowca zespół związków czynnych – zespół C-glikozyloflawonów, często w połączeniach estrowych z kwasem galusowym, oligomeryczne proantocyjanidyny: pochodne epigalo- i galokatechiny, oraz sulfonowane utlenione kumaryny. Ważnym dowodem na efektywność EPs® 7630 w infekcjach URI są wyniki dotychczasowych badań mechanizmów działania immunomodulacyjnego i przeciwwirusowego, a także przeciwbakteryjnego [1]. Przetwory z korzenia pelargonii afrykańskiej wykazują działanie przeciwdrobnoustrojowe, w tym przeciwwirusowe przez hamowanie procesów wnikania wirusa do komórek gospodarza i hamowanie jego replikacji (proantocyjanidyny) [2, 3]. Ponadto wykazano w badaniach działanie immunomodulacyjne, spazmolityczne w obrębie dróg oddechowych i wykrztuśne w wyniku poprawy funkcji nabłonka migawkowego i działania sekretolitycznego [4].

Badania kliniczne: Dla przetworu z korzenia *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) przeprowadzono liczne badania kliniczne wykazujące jego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w przeziębieniu, co potwierdziły metaanalizy i przeglądy systematyczne [5]. Na podstawie dotychczasowych badań klinicznych wyciągu wykazano, że jest on efektywny

terapeutycznie w infekcjach górnych dróg oddechowych o podłożu wirusowym (w stanach zapalnych zatok, zapaleniu migdałków i gardła), a także w ostrym zapaleniu oskrzeli (niewymagającym antybiotykoterapii) [6–8]. Istotny dla znaczenia EPs® 7630 w terapii tych zakażeń jest fakt ujawnienia korzystnych efektów u pacjentów z astmą – dzieci i dorosłych, której objawy ulegają nasileniu w infekcjach wirusowych [9]. Badania wykazały, że zastosowanie przetworów z korzenia *Pelargonium sidoides*, a także innych leków roślinnych przy pierwszych objawach infekcji układu oddechowego zmniejsza zużycie antybiotyków i okres niezdolności do pracy [10]. Pomimo przeprowadzonych dotychczas kontrolowanych badań klinicznych, pozytywnych wyników metaanaliz i przeglądów systematycznych przetwory z korzenia pelargonii (wyciąg płynny otrzymany z użyciem etanolu 11% (m/m) (DER 1: 8–10) oraz wyciąg suchy, otrzymany z użyciem etanolu 11% (m/m) (DER 4–25:1)) są uznawane nadal za tradycyjne produkty lecznicze roślinne.

Wskazania do stosowania: Tradycyjne produkty lecznicze z korzenia pelargonii afrykańskiej są wskazane w objawowym leczeniu przeziębienia od 6. roku życia.

Informacje szczegółowe o produktach leczniczych: Pelafen Med, syrop (Phytopharm Klęka SA), Pelafen Med, tabletki (Phytopharm Klęka SA), Pelavo Med, roztwór doustny (US Pharmacia Sp. z o.o.), są dostępne w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL).

Cebula cebuli zwyczajnej (*Allii cepae bulbus*)

Składniki aktywne: Wyciąg płynny z cebuli *Allium cepa* (według EMA jest to wyciąg olejowy) ma w swoim składzie szereg związków organicznych zawierających siarkę (S) i niezawierających S. Głównymi składnikami przetworów z cebuli są tiosulfiniany, tiosulfoniany, cepaeny, S-tlenki, S, S'-ditlenki, monosiarczki, disiarczki, trisiarczki i zwiebelany wyłącznie jako produkty degradacji naturalnie występujących sulfotlenków cysteiny (np. (+)-S--propylo-L-cysteiny sulfotlenku) pod wpływem enzymu alliinazy. Cebula, w zależności od odmiany, zawiera również związki należące do flawonoli (odmiana żółta), antocyjanów (odmiana czerwona) i dihydroflawonoli. Wsród flawonoli dominują pochodne kwercetyny (spireozyd, 3',4'-O-diglukozyd kwercetyny) obok pochodnych kemferolu i izoramnetyny. Ponadto oprócz związków siarki wykryto selenopochodne, m.in.: γ-glutamylo-Se--metyloselenocysteiny, Se-metyloselenocysteiny, „Se-alliiny", Se-metioniny. Wykazano także obecność specyficznych fruktanów [11]. Badania *in vitro* ujawniły hamujący wpływ związków siarki organicznej na wzrost niektórych bakterii i grzybów, np. *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori* oraz z rodzaju *Streptococcus* , *Candida albicans* i *Fusarium oxysporum* [11]. W wielu badaniach *in vitro* i *in vivo* oraz badaniach przedklinicznych oceniano efekty biologiczne przetworów z cebuli oraz izolowanych z niej związków, wykazując dla tiosulfinianów działanie przeciwastmatyczne [12, 13]. Szereg składników cebuli wywiera znaczny wpływ na metabolizm leukotrienów, zwłaszcza reakcji zależnych od cyklooksygenazy oraz lipooksygenazy. Dlatego uważa się, że cebula może wywierać wpływ na układ oddechowy przez modelowanie reakcji zależnych od leukotrienów [11, 14]. Właściwości składników bulwy cebuli, m.in. działanie przeciwalergiczne, przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze, przeciwglikemiczne, przeciwlipemiczne, potwierdziły badania przedkliniczne [11]. Substancje czynne bulwy cebuli wykazują m.in. działanie: antyoksydacyjne, przeciwzapalne, przeciwalergiczne, obniżające poziom cholesterolu, przeciwlipemiczne, obniżające stężenie glukozy w surowicy krwi, oraz mają wpływ na krzepliwość krwi [15].

Badania kliniczne: Nie przeprowadzono dotychczas kontrolowanych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić ugruntowane zastosowanie produktów leczniczych z cebuli *Allium cepa* w chorobach układu oddechowego. Dostępne dane są wystarczające na poparcie tradycyjnego stosowania.

Wskazania do stosowania: Tradycyjny produkt leczniczy roślinny wskazany w łagodnych infekcjach górnych dróg oddechowych (przeziębienie) od 6. roku życia.

Informacje szczegółowe o wybranym produkcie leczniczym Syrop z cebuli (PPF Hasco-Lek SA) są dostępne w ChPL.

Substancje czynne roślinne w wieloskładnikowym produkcie leczniczym: liść babki lancetowatej (*Plantaginis lanceolataefolii extractum fluidum*), jeżówka purpurowa (*Echinaceae purpureae extractum spissum*)

Składniki aktywne: płynny wyciąg z liścia babki lancetowatej (*Plantaginis lanceolatae folii extractum fluidum*), wyciąg gęsty z jeżówki purpurowej (*Echinaceae purpureae extractum spissum*) – informacje

o aktywnych składnikach w opisie pojedynczych substancji roślinnych.
Badania kliniczne: Nie przeprowadzono dotychczas kontrolowanych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić ugruntowane zastosowanie produktu leczniczego. Dostępne dane są wystarczające na poparcie tradycyjnego stosowania.
Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy roślinny tradycyjnie stosowany pomocniczo w przeziębieniach i stanach zapalnych błony śluzowej jamy nosowej i gardła powyżej 6. roku życia.
Informacje szczegółowe o produkcie leczniczym Syrop z babki lancetowatej i jeżówki (PPF Hasco-Lek SA) są dostępne są w ChPL.

Substancje czynne roślinne w wieloskładnikowym produkcie leczniczym: ziele jeżówki purpurowej (sok) (*Echinaceae purpureae herbae recentis succus*), owoc aronii (sok) (*Aroniae fructus succus*), korzeń łopianu (sok) (*Bardanae radicis recentissuccus*), koszyczek rumianku (wyciąg płynny) (*Chamomilae extractum fluidum*), ziele pokrzywy (sok) (*Urticae herbae recentis succus*)

Składniki aktywne: Wielokierunkowa aktywność biologiczna składników czynnych sześciu substancji roślinnych, którymi są naturalne antyoksydanty z grupy polifenoli (flawonoidy, antocyjany, proantocyjanidyny) i prostych fenoli (fenolokwasy, głównie pochodne kwasu kawowego). Polifenole (ziele pokrzywy, sok z owoców aronii, koszyczek rumianku) wykazują właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne przez hamujący wpływ na kaskadę kwasu arachidowego oraz cyklooksygenazy i lipooksygenazę [16–18]. Produkt leczniczy wykazuje działanie przeciwzapalne (sok z owoców aronii, koszyczek rumianku, korzeń łopianu), antyoksydacyjne (sok z owoców aronii, ziele pokrzywy), moczopędne (ziele pokrzywy, korzeń łopianu), immnumodulacyjne (sok z ziela jeżówki purpurowej).
Badania kliniczne: Nie przeprowadzono dotychczas kontrolowanych badań klinicznych produktu, które mogłyby potwierdzić jego ugruntowane zastosowanie. Dostępne dane są wystarczające na poparcie tradycyjnego stosowania.
Wskazania do stosowania: Tradycyjny produkt leczniczy roślinny ze wskazaniem leczenia przeziębienia oraz zapobiegawczo w skłonnościach do częstych przeziębień powyżej 12. roku życia.
Informacje szczegółowe o produkcie leczniczym Immunofort (PF Leki Natury Tadeusz Polański Sp. z o.o.) są dostępne w ChPL.

Substancje czynne roślinne w wieloskładnikowym produkcie leczniczym (sproszkowane substancje czynne lub wyciąg płynny z substancji czynnych): ziele skrzypu polnego (*Equisetum arvense* L., *herba*), ziele krwawnika pospolitego (*Achillea millefolium* L., *herba*), korzeń prawoślazu (*Althaea officinalis* L., *radix*), liście orzecha włoskiego (*Juglans regia* L., *folium*), ziele mniszka lekarskiego (*Taraxacum officinale* F. H. Wigg., *herba*), kwiat rumianku (*Matricaria recutita* L., *flos*), kora dębu (*Quercus robur* L., Q. *petraea* (Matt.) Liebl. i *Quercus pubescens* Willd., *cortex*)

Składniki aktywne: Działanie oraz właściwości zostały ustalone w badaniach przedklinicznych. Składniki leku złożonego wykazują działanie immunomodulujące, przeciwzapalne, przeciwwirusowe i przeciwbakteryjne. Badania *in vitro* wskazują na hamowanie replikacji RSV i modulację funkcji odpornościowych [19]. Doniesienia wskazują na zwiększenie ekspresji przeciwwirusowych defensyn HBD-1 oraz LL-37 [20]. Badanie *in vitro* na komórkach nabłonka płuc A549 wskazuje na możliwą supresję zapalenia dróg oddechowych przez hamowanie produkcji IL-8 i HBD-e w komórkach nabłonka [21]. Ponadto lek podwyższał wydajność fagocytozy o 180%, co może zwiększać eliminację drobnoustrojów [19, 22]. Wykazano też działanie immunomodulujące leku, które polega m.in. na stymulacji aktywności komórek NK o 150%, zwiększeniu aktywności cytolitycznej i wytwarzaniu interferonu, co wykazano w badaniu *in vitro* ludzkich komórek migdałków [19].
Badania kliniczne: W badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność terapeutyczną leku w łagodzeniu przebiegu oraz skróceniu czasu trwania infekcji [23–25]. Przeprowadzone dotychczas kontrolowane badania kliniczne nie są wystarczające, by mogły potwierdzić ugruntowane zastosowanie produktu leczniczego. Dostępne dane są wystarczające na poparcie tradycyjnego stosowania.
Wskazania do stosowania: Lek jest tradycyjnie stosowany przy pierwszych oznakach infekcji oraz w czasie trwania przeziębienia od 2. roku życia (krople doustne) i od 6. roku życia (tabletki drażowane).
Informacje szczegółowe o produktach leczniczych: Imupret N (krople doustne, Bionorica SE) i Imupret (tabletki drażowane, Bionorica SE), są dostępne w ChPL.

Substancje czynne roślinne w wieloskładnikowym produkcie leczniczym: olejek eteryczny eukaliptusowy (*Eucalyptus*

***globulus* Labill. *aetheroleum*), olejek eteryczny pomarańczy słodkiej (*Citrus sinensis* L. *aetheroleum*), olejek eteryczny mirtu zwyczajnego (*Myrtus communis* L. *aetheroleum*), olejek eteryczny cytryny zwyczajnej (*Citrus limon* L. *aetheroleum*)**

Składniki aktywne: substancją czynną tego produktu leczniczego są olejki eteryczne i zawarte w nich monoterpeny (1,8-cyneol, limonen, α-pinen, β-myrcen i in.), które wykazują działanie sekretolityczne i sekretomotoryczne oraz mają właściwości przeciwzapalne (ujawnione w różnych modelach doświadczalnych) i antyoksydacyjne [26, 27]. Oprócz aktywności sekretolitycznej dalsze eksperymenty na zwierzętach i badania *in vitro* wykazały działanie przeciwdrobnoustrojowe wysokich dawek [28]. Dodatkowo olejek eteryczny z pomarańczy słodkiej wykazuje działanie anksjolityczne, a olejek eteryczny z cytryny zwyczajnej – działanie przeciwdepresyjne. W próbach przedklinicznych obserwowano obniżenie aktywności ośrodkowego układu nerwowego (OUN) po przyjęciu bardzo dużych dawek, wywoływane przez działanie hamujące na struktury OUN, zwiększony przepływ krwi przez nerki powodował wzrost szybkości przesączania kłębuszkowego oraz efekt moczopędny. Odnotowano również zmniejszenie produkcji soku żołądkowego i perystaltyki układu pokarmowego [29].

Badania kliniczne: Przeprowadzono badania kliniczne kontrolowane w takich schorzeniach, jak ostre i przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, ostre i przewlekłe zapalenie oskrzeli oraz przewlekła obturacyjna choroba płuc [30, 31].

Wskazania do stosowania: Łagodzenie objawów ostrego zapalenia górnych dróg oddechowych.

Wskazania dodatkowe: Europejski dokument przedstawiający stanowisko w sprawie zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa EPOS 2020: 1) ostre wirusowe zapalenie zatok przynosowych (przeziębienie) – kategoria dowodu Ib – niektóre leki ziołowe, takie jak BNO 1016 (formulacja preparatu Sinupret; może zmniejszyć objawy kataru, wycieku z nosa, bólu głowy, bólu twarzy), cineol (może zmniejszyć wskaźnik objawów), korzystnie wpływają na objawy przeziębienia, nie powodując działań niepożądanych 2) ostre powirusowe (bakteryjne) zapalenie zatok przynosowych – kategoria dowodu Ib – niektóre leki ziołowe, takie jak BNO 1016 (formulacja preparatu Sinupret; znaczący wpływ na niedrożność nosa i obrzęk błony śluzowej), pelargonia afrykańska (krople, *Pelargonium sidoides*; średniego stopnia zmniejszenie nasilenia zapalenia zatok), myrtol i inne olejki eteryczne (znacząca poprawa wskaźnika objawów w zapaleniu zatok przynosowych) korzystnie wpływają na objawy przeziębienia, nie powodując działań niepożądanych [32].

Informacje szczegółowe o produkcie leczniczym Respero Myrtol (G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG) są dostępne w ChPL.

Substancje czynne roślinne w wieloskładnikowym produkcie leczniczym (wyciąg z substancji roślinnych): korzeń dzikiego indygo (*Baptisiae tinctoriae radix*), korzeń jeżówki purpurowej (*Echinaceae purpureae herba*), ziele żywotnika (*Thujae occidentalis herba*)

Składniki aktywne: Aktywne biologicznie związki to kwasy fenolowe, polisacharydy o właściwościach immunomodulacyjnych oraz glikoproteiny. W korzeniu indygo są obecne polisacharydy i glikoproteiny obok flawonoidów (izoflawonów o właściwościach estrogenowych), garbników, kumaryn i alkaloidów. W różnych modelach przedklinicznych lek wykazuje wyraźną i zależną od dawki stymulację układu immunologicznego, co może się przejawiać *in vitro* i *in vivo* zwiększonym wytwarzaniem różnych przekaźników i cytokin oraz wzrostem produkcji przeciwciał [33].

Badania kliniczne: W badaniach klinicznych u ludzi lek łagodził objawy i skracał czas trwania choroby w przypadku infekcji górnych dróg oddechowych. Nie przeprowadzono dotychczas kontrolowanych badań klinicznych produktu, które mogłyby potwierdzić jego ugruntowane zastosowanie. Dostępne dane są wystarczające na poparcie tradycyjnego stosowania [34].

Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy roślinny stosowany w leczeniu przeziębień jako środek wspomagający, skracający czas infekcji i łagodzący jej przebieg, od 4. roku życia.

Informacje dodatkowe: Eksperci rekomendują stosowanie leku przez 4–8 dni, na początku infekcji.

Informacje szczegółowe o produkcie leczniczym Esberitox N (Schaper&Brummer GmbH& Co) są dostępne w ChPL.

Substancje roślinne stosowane w leczeniu ostrego zapalenia nosa i gardła (przeziębienie) oraz ze wskazaniami w stanach podgorączkowych:

1. Kwiatostan lipy (*Tiliae inflorescentia*).
2. Substancje czynne roślinne w wieloskładnikowym produkcie leczniczym: liść podbiału (*Tussilago farfara* L., *folium*), kwiat bzu czarnego (*Sam-*

bucus 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*).

3. Substancje czynne roślinne w wieloskładnikowym produkcie leczniczym: kwiat lipy (*Tilia* spp.), kwiat bzu czarnego (*Sambucus nigra* L.), kora wierzby (*Salix* spp.), kwiat dziewanny (*Verbascum* spp.).

Kwiatostan lipy (*Tiliae inflorescentia*)

Składniki aktywne: Wyciąg suchy z kwiatostanu lipy zawiera flawonoidy (pochodne kemferolu), w tym glikozydoester-tilirozyd, pochodne kwercetyny i mirycetyny, olejek eteryczny w ilości od 0,02% do 0,1%, w skład którego wchodzą m.in. farnezol, terpineol, limonen, nerol i eugenol. Występują również śluz (ok. 3%), kwasy fenolowe (kwas kawowy, p-kumarowy, chlorogenowy), proantocyjanidyny, triterpeny, aminokwasy i związki mineralne. Decydują one o działaniu przeciwzapalnym, antyoksydacyjnym, napotnym, diuretycznym, osłaniającym na błony śluzowe gardła (przeciwkaszlowym) oraz o działaniu przeciwskurczowym i uspokajającym [35]. Dla kemferolu, jako głównego składnika zespołu flawonoidowego w kwiatostanie lipy, potwierdzono w wielu badaniach *in vitro* i *in vivo* działanie przeciwzapalne, m.in. przez hamowanie czynnika transkrypcyjnego NF-κB, hamowanie ekspresji białek adhezyjnych (ICAM-1, VCAM-1, selektyn, integryn), modulację ekspresji genów białek aktywnych w zapaleniu (m.in. MAPK, PKC C, PI3K oraz NF-κB i AP-1), zmiatanie wolnych rodników, blokowanie ich powstawania [36].

Badania kliniczne: W pojedynczym badaniu wskazano na efekt napotny. Efekt przeciwgorączkowy niezwiązany z działaniem napotnym nie został potwierdzony w badaniach klinicznych. Nie przeprowadzono dotychczas kontrolowanych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić ugruntowane zastosowanie produktów leczniczych z kwiatostanu lipy. Dostępne dane są wystarczające na poparcie tradycyjnego stosowania [35].

Wskazania do stosowania: Tradycyjnie jako łagodny środek napotny w stanach gorączkowych. Pomocniczo w przeziębieniach, w stanach zapalnych gardła, w kaszlu. Według EMA przetwory z kwiatostanu lipy są wyłącznie stosowane w leczeniu objawów przeziębienia oraz w celu złagodzenia lekkich objawów stresu psychicznego. Nie zaleca się stosowania w monoterapii jako leku przeciwgorączkowego, a jedynie w stanach podgorączkowych – jako podstawowego lub wspierającego leczenie podstawowe. Nie zaleca się ich stosowania u dzieci w wieku poniżej 3 lat (wg EMA poniżej 4. roku życia).

Informacje szczegółowe o produkcie leczniczym Lipomal (Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.) są dostępne w ChPL.

Substancje czynne roślinne w wieloskładnikowym produkcie leczniczym: 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*)

Składniki aktywne: aktywność biologiczną kory wierzby *Salicis cortex* (*Salix purpurea* L., *Salix daphnoides* Vill., *Salix fragilis* L.), kwiatostanu lipy *Tiliae inflorescentia* (*Tilia cordata* Miller, (*Tilia platyphyllos* Scop., *Tilia vulgaris* Heyne) *flos*) opisano dla pojedynczych substancji roślinnych. Ponadto dla związków flawonoidowych obecnych w kwiatostanie lipy, przede wszystkim pochodnych kemferolu (tilirozyd), wykazano *in vitro* działanie ochronne wobec komórek wątroby [36]. Liść podbiału *Farfarae folium* (*Tussilago farfara* L.) zawiera śluz (6–10%), kwasy fenolowe – pochodne kwasu kawowego, flawonoidy – głównie pochodne kwercetyny i kemferolu (ok. 1%), garbniki (ok. 5%), fitosterole oraz olejek eteryczny zawierający m.in. epitlenki bisabolenu (o działaniu przeciwzapalnym w modelu *in vitro*) [37]. Substancje śluzowe łagodzą podrażnienia błony śluzowej gardła, hamują suchy kaszel. Ze względu na bogaty zespół związków fenolowych wyciągi z liścia podbiału mają działanie antyoksydacyjne i związane z nim przeciwzapalne [38]. Kwiat bzu czarnego *Sambucus nigra* L. *flos* zawiera flawonoidy, pochodne kemferolu i kwercetyny, w tym rutozyd (ok. 3%), pochodne kwasu kawowego, w tym kwas chlorogenowy (3%), triterpeny α- i β–-amaryna, kwasy oleanolowy i ursolowy), olejek eteryczny, fitosterole, śluz, garbniki oraz związki mineralne, szczególnie sole K [39]. Kwiat bzu czarnego wykazuje działanie napotne i diuretyczne (sole K oraz flawonoidy) obok przeciwzapalnego i antyoksydacyjnego związanego z obecnością polifenoli. Działanie przeciwzapalne wynika m.in. z hamowania interleukiny-1α, interleukiny-1β i TNF-α (działanie umiarkowane). Ponadto dla frakcji polisacharydowej ujawniono efekty immunomodulujące. Dane literaturowe wskazują również na działanie przeciwwirusowe, jednak słabsze od

owoców [40]. Lek złożony z omawianych substancji roślinnych czynnych (przetworów) wykazuje działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne, napotne, diuretyczne, osłaniające na błony śluzowe gardła (przeciwkaszlowe), przeciwgorączkowe jako wynik aktywności poszczególnych substancji czynnych roślinnych i ich synergistycznych oddziaływań [41].
Badania kliniczne: Dla leku złożonego z badanych substancji roślinnych przeprowadzono badania obserwacyjne na małych grupach w zakresie oceny skuteczności klinicznej u dzieci w leczeniu stanów przeziębieniowych. Monitorowano długość utrzymywania się stanów podgorączkowych, kaszlu i kataru. Stwierdzono skrócenie czasu utrzymywania się stanów podgorączkowych oraz kaszlu w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto konieczność włączenia antybiotyków była mniejsza w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Przeprowadzone badania nie są jednak wystarczające, aby mogły potwierdzić ugruntowane zastosowanie produktu leczniczego złożonego [42]. Dostępne dane są wystarczające na poparcie tradycyjnego stosowania.
Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy roślinny z kategorii produktów tradycyjnych jako środek pomocniczy w stanach podgorączkowych w przebiegu stanów zapalnych, głównie górnych dróg oddechowych, od 3. roku życia.
Informacje szczegółowe o wybranym produkcie leczniczym Pyrosal (Wrocławskie Zakłady Zielarskie Herbapol SA) są dostępne w ChPL.

Substancje czynne roślinne w wieloskładnikowym produkcie leczniczym: kwiat lipy (*Tilia* spp.), kwiat bzu czarnego (*Sambucus nigra* L.), kora wierzby (*Salix* spp.), kwiat dziewanny (*Verbascum* spp.)

Składniki aktywne: aktywność biologiczna składników wyciągu z kwiatu lipy *Tilia* spp., kwiatu bzu czarnego *Sambucus nigra* L., kory wierzby *Salix* spp., kwiatu dziewanny *Verbascum* spp. opisano w charakterystyce poszczególnych substancji roślinnych.
Badania kliniczne: Nie przeprowadzono dotychczas kontrolowanych badań klinicznych, które mogłyby potwierdzić ugruntowane zastosowanie produktu leczniczego złożonego. Dostępne dane są wystarczające na poparcie tradycyjnego stosowania [34, 41].
Wskazania do stosowania: Syrop z lipy, bzu czarnego, wierzby i dziewanny stosuje się tradycyjnie jako łagodny środek napotny w niewysokiej gorączce występującej w przebiegu przeziębienia.
Wskazania dodatkowe: Pomocniczo w stanach zapalnych górnych dróg oddechowych przebiegających z kaszlem, gorączką, bólem gardła.

Informacje szczegółowe o wybranym produkcie leczniczym Syrop z lipy, bzu czarnego, wierzby i dziewanny (PPF Hasco-Lek SA, lek złożony, powyżej 6 lat) są dostępne w ChPL.

Substancje roślinne stosowane w leczeniu ostrego zapalenia nosa i gardła (przeziębienie) oraz ze wskazaniami w profilaktyce zakażeń układu oddechowego:

1. Ziele i korzeń jeżówki purpurowej (*Echinaceae herba, Echinaceae radix*).
2. Liść aloesu drzewiastego (*Aloe arborescens folium*).
3. Cebula czosnku (*Alli sativi bulbus*).
4. Substancje czynne roślinne w wieloskładnikowym produkcie leczniczym: wyciąg złożony z liścia babki lancetowatej (*Plantaginis lanceolatae folium*), ziela grindelii (*Grindeliae herba*) i owocu róży (*Rosae fructus*), wyciąg płynny z ziela tymianku (*Thymi herbae extractum*), sok z ziela jeżówki purpurowej (*Echinaceae purpureae herbae recentis succus*).

Ziele i korzeń jeżówki purpurowej (*Echinaceae herba, Echinaceae radix*)

Składniki aktywne: Ziele zawiera alkamidy, w tym izobutyloamid kwasu dodekatetraenowego, pochodne kwasu kawowego (kwas chlorogenowy, kwas 1,5-dikawoilochinowy, kwas 2-O-kawoilowinowy (kwas kaftarowy), kwas 2,3-O-dikawoilowinowy (kwas cykoriowy)) oraz polisacharydy. Sok tłoczony z części nadziemnych zawiera heteropolisacharydy i glikoproteiny. Korzeń zawiera wymienione powyżej pochodne kwasu kawowego oraz alkamidy.
Badania *in vitro* potwierdzają działanie modulujące niespecyficzną odpowiedź immunologiczną preparatów z jeżówki [43]. W warunkach *in vitro* ekstrakt etanolowy z ziela jeżówki hamował wydzielanie cytokin IL-6 i IL-8 z komórek nabłonkowych (nabłonka płuc i oskrzeli) poddanych zakażeniu rinowirusami, wykazał działanie wirusobójcze wobec wirusów grypy, HSV, RSV, natomiast wyciąg wodny ze świeżego ziela stymulował wydzielanie IL-2, pobudzającej proliferację limfocytów oraz produkcję INF-γ. Specyficzna odpowiedź immunologiczna obejmuje aktywację przez jeżówkę alternatywnego szlaku dopełniacza (związanego z neutralizacją patogenów) oraz podwyższenie poziomu i aktywności limfocytów T i komórek NK [44]. Alkamidy oddziałują z receptorem kannabinoidowym CB2, co potwierdza modulację układu immunologicznego przez jeżówkę, stymulują IL-10 – cytokinę przeciwzapalną

hamującą uwalnianie prozapalnych cytokin, np. IL-2 i INF-γ, hamują uwalnianie prozapalnego TNF-α *in vitro*. Jeżówka hamuje aktywność COX-1 i COX-2 oraz LOX-5, wykazując działanie przeciwzapalne [45]. W badaniu klinicznym na 6 ochotnikach wykazano, że podawanie przetworu z jeżówki powoduje spadek poziomów prozapalnych cytokin IL-8, IL-6 i TNF-α. Jeżówka dezaktywuje reaktywne formy tlenu powstające w procesie rozwijającego się stanu zapalnego, dezaktywuje hialuronidazę powodującą degradację kwasu hialuronowego składnika ścian krwionośnych, co ogranicza rozprzestrzenianie się stanu zapalnego [46]. Badania potwierdzają, że preparaty z jeżówki wykazują działanie immunomodulujące i przeciwzapalne oraz przeciwwirusowe, które jest prawdopodobnie wynikiem oddziaływań synergistycznych.

Badania kliniczne: Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania jeżówki oceniono w licznych badaniach klinicznych oraz przeglądach systematycznych i metaanalizach [46–48]. Dostępne dane są wystarczające na poparcie tradycyjnego stosowania.

Wskazania do stosowania: Produkty roślinne są przeznaczone do tradycyjnego stosowania wspomagającego w przeziębieniach oraz do krótkotrwałego zastosowania profilaktycznego w celu zmniejszenia podatności na przeziębienia powyżej 12. roku życia.

Informacje szczegółowe o produktach leczniczych: Alchinal (PPF GE MI Grzegorz Nowakowski), Echinerba (Laboratorium Farmaceutyczne Labofarm Sp. z o.o., Sp.K.), Echinacea-Ratiopharm MAX (Ratiopharm GmbH, Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.), E chinapur (Poznańskie Zakłady Zielarskie Herbapol SA), I mmunofort (PF Leki Natury Tadeusz Polański Sp. z o.o.), Succus echinaceae (Phytopharm Klęka SA), są dostępne w ChPL.

Liść aloesu drzewiastego (*Aloe arborescens folium*)

Składniki aktywne: Liście aloesu drzewiastego zawierają polipeptydy o właściwościach lektynopodobnych, które wykazują zdolność hemaglutynacji, aktywacji mitozy komórkowej i hamowania wzrostu grzybów. Polisacharydy buforują działanie kwasów i zasad, wykazują właściwości odtruwające i przeczyszczające, aktywują komponent C3 surowicy ludzkiej, który pobudza limfocyty B do produkcji przeciwciał, indukują opsoniny surowicy krwi usprawniające proces pochłaniania bakterii przez leukocyty oraz stymulują przebieg mitozy limfocytów [49]. Aloktyna-A i aloktyna-B w badaniach *in vitro* ujawniły właściwości immunochemiczne, hemaglutynacyjne oraz pobudzające mitozę i wzrost bezwzględnej liczby limfocytów. Badania *in vivo* i *in vitro* potwierdziły rolę aloktyny-A jako immunomodulatora. Aloes jest bogatym źródłem enzymów roślinnych (biostymulatorów). Do najważniejszych zalicza się izoenzym dysmutazę ponadtlenkową neutralizującą anionorodnik ponadtlenkowy oraz karboksypeptydazy. Karboksypeptydaza, bradykinaza hamuje przepuszczalność błon komórkowych i hydrolizuje bradykininę, która jest mediatorem stanu zapalnego i odczynu alergicznego [50]. Miąższ z aloesu zawiera także duże ilości witamin rozpuszczalnych w wodzie (C, B_1, B_2, B_3, B_6, B_{12}, kwas foliowy, biotyna) oraz rozpuszczalnych w tłuszczach (E, β-karoten), składników mineralnych, w tym makropierwiastków (sód, potas, wapń, magnez, fosfor) oraz mikropierwiastków (cynk, żelazo, mangan, miedź, kobalt). Makropierwiastki są obecne także w postaci związanej, tj. mleczanu magnezu, który ma zdolność hamowania aktywności dekarboksylazy histydynowej – enzymu odpowiedzialnego za powstawanie histaminy oraz mleczanu wapnia o znanych właściwościach przeciwbakteryjnych [50]. Antrachinony charakteryzują się silnymi właściwościami przeciwbakteryjnymi, grzybobójczymi i przeciwwirusowymi [51]. Na podstawie przeprowadzonych badań farmakologicznych stwierdza się, że wyciąg wodny ze świeżych liści aloesu drzewiastego powoduje zwiększenie liczby limfocytów T i B oraz przeciwciał krążących we krwi, pobudza aktywność fagocytarną układu odpornościowego, stymuluje odpowiedź humoralną i komórkową układu odpornościowego [52, 53].

Badania kliniczne: W badaniu kontrolowanym u dzieci, u których stosowano preparat z wyciągiem z aloesu drzewiastego Bioaron C, stwierdzono istotnie mniejszą częstość nawrotów zapalenia oskrzeli (17,4%). W grupie porównawczej nawroty występowały 2,6-krotnie częściej. Otrzymane wyniki dowodzą istotnego korzystnego wpływu na parametry zapalne BC w trakcie terapii ostrej infekcji oraz działania przewlekłego tego preparatu w postaci zmniejszenia podatności infekcyjnej leczonego (wzrost odporności) [54]. W badaniu obserwacyjnym 6764 dzieci w wieku 3–18 lat z terenu całej Polski, u których rozpoznano zakażenia górnych dróg oddechowych, wykazano, że stosowany w leczeniu zakażeń wirusowych i bakteryjnych górnych dróg oddechowych preparat z wyciągiem z aloesu przynosi dobre efekty terapeutyczne prowadzące do ustąpienia objawów infekcji, a także poprawy ape-

tytu w przypadku jego braku [55]. Dostępne dane z przeprowadzonych badań klinicznych (w tym randomizowanych, z grupą kontrolną) są wystarczające na poparcie tradycyjnego stosowania.
Wskazania do stosowania: Wskazaniami do tradycyjnego stosowania są infekcje górnych dróg oddechowych o różnej etiologii, pomocniczo w profilaktyce nawracających zakażeń górnych dróg oddechowych.
Informacje szczegółowe o produktach leczniczych: Biostymina (Phytopharm Klęka SA, powyżej 5. roku życia), Bioaron C (Phytopharm Klęka SA, od 3. roku życia) i Bioaron system (Phytopharm Klęka SA, powyżej 3. roku życia), są dostępne w ChPL.

Cebula czosnku (*Alli sativi bulbus*)

Składniki aktywne: Cebula czosnku zawiera szereg organicznych pochodnych siarki, przede wszystkim alliinę (S-allilo-cysteiny sulfotlenek) i inne cysteiny, sulfotlenki, jako dominujące w surowcu, obok flawonoidów (pochodne kwercetyny, mirycetyny, apigeniny, w tym rutyna), kumaryn, obecnych w bardzo niskich stężeniach. Ponadto występują w niej saponiny o działaniu przeciwgrzybiczym (w testach *in vitro*) i obniżającym poziom cholesterolu (w badaniach na zwierzętach), związki zawierające selen, fruktozoaminy. Dowody z kilku badań sugerują, że biologiczne i lecznicze efekty czosnku są wynikiem aktywności różnych związków organicznych siarki jako licznych produktów degradacji powstających początkowo z alliiny, która pod wpływem enzymu alliinazy jest przekształcana do allicyny (jako produktu tej reakcji), a ta ulega dalszej degradacji (np. dialkilosulfiniany). Z kolei zahamowanie aktywności enzymu (przez odpowiedni proces technologiczny) pozostawia w surowcu wysokie stężenie sulfotlenków cysteiny. Kompozycja i charakter chemiczny pochodnych siarkowych w produktach z czosnku (sulfotlenki, sulfiniany, sulfidy, ajoeny) zależą od użytej metody jego przetwarzania (surowiec rozdrobniony, ekstrakt olejowy czy etanolowy i in.) [56].
Badania kliniczne: Surowiec ma tradycję stosowania w infekcjach górnych dróg oddechowych, natomiast brakuje dowodów klinicznych na jego efektywność. Większość badań dotyczy efektów obniżających poziom cholesterolu i trójglicerydów [56]. Dostępne dane są wystarczające na poparcie tradycyjnego stosowania.
Wskazania do stosowania: Produkty roślinne przeznaczone są do tradycyjnego stosowania w profilaktyce i wspomagająco w łagodnych infekcjach górnych dróg oddechowych (stany przeziębieniowe) powyżej 12. roku życia.
Informacje szczegółowe o produktach leczniczych: Alliomint (Laboratorium Farmaceutyczne Labofarm Sp. z o.o., Sp.K.), Alliofil (Poznańskie Zakłady Zielarskie Herbapol SA), są dostępne w ChPL.

Substancje czynne roślinne w wieloskładnikowym produkcie leczniczym: wyciąg złożony z liścia babki lancetowatej (*Plantaginis lanceolatae folium*), ziela grindelii (*Grindeliae herba*) i owocu róży (*Rosae fructus*), wyciąg płynny z ziela tymianku (*Thymi herbae extractum*), sok z ziela jeżówki purpurowej (*Echinaceae purpureae herbae receutis succus*)

Składniki aktywne: Związki zawarte w liściu babki lancetowatej to fenylopropanoidy, irydoidy i związki flawonoidowe oraz śluz, w zielu grindelii – kwasy grindeliowe, związki polifenolowe, saponiny triterpenowe, olejek eteryczny, w zielu tymianku – flawonoidy, olejek eteryczny z tymolem, kwas rozmarynowy z grupy garbników typu *Labiatae*, z ziela jeżówki purpurowej – alkamidy, polisacharydy i pochodne kwasu kawowego, w owocu róży – przeciwzapalny galaktolipid (GO PO), galaktopyranosyloglicerol, witamina C, fenole, likopen, luteina, zeaksantyna i inne karotenoidy [34, 57]. Produkt wykazuje efekty synergistyczne i wielokierunkowe, charakteryzuje się działaniem przeciwzapalnym, antyoksydacyjnym (ziele tymianku, owoc róży), immunomodulującym (ziele jeżówki) oraz wywiera efekt wykrztuśny związany z obecnością przetworu z ziela tymianku (działanie sekretolityczne, przeciwdrobnoustrojowe), ziela doględy (działanie sekretolityczne, spazmolityczne, przeciwdrobnoustrojowe) oraz osłaniającym na śluzówkę górnych dróg oddechowych (liść babki lancetowatej). Ponadto obecność w owocu róży witaminy C, cennej w terapii przeziębienia, wywiera korzystny wpływ na układ immunologiczny [34].
Badania kliniczne: Nie przeprowadzono dotychczas kontrolowanych badań klinicznych potwierdzających ugruntowane zastosowania wieloskładnikowego produktu leczniczego. Dostępne dane są wystarczające na poparcie tradycyjnego stosowania.
Wskazania do stosowania: Tradycyjnie stosowany jako środek profilaktyczny w okresach obniżonej odporności, pomocniczo w łagodnych stanach zapalnych górnych dróg oddechowych z objawami kaszlu (np. w przebiegu przeziębienia) powyżej 7. roku życia.

Informacje szczegółowe o produkcie leczniczym Echinasal (Wrocławskie Zakłady Zielarskie Herbapol SA) są dostępne w ChPL.

J01 – Ostre zapalenie zatok przynosowych

Ostre zapalenie zatok przynosowych (OZZP) jest często występującą chorobą układu oddechowego, rocznie choruje 6–15% populacji. Choroba ma najczęściej etiologię wirusową i przebieg samoograniczający się, jednak może prowadzić do zagrażających życiu powikłań. OZZP należy do najczęstszych powodów przyjmowania antybiotyków, a ograniczenie stosowania tych leków jest niezwykle ważne z powodu ich nadużywania i coraz powszechniejszego problemu antybiotykooporności [58]. Chorobę definiuje się na podstawie występowania dwóch lub więcej spośród wymienionych poniżej objawów, z których jednym powinna być niedrożność nosa albo wydzielina z jam nosa (katar przedni lub tylny): 1) niedrożność nosa, 2) wydzielina z jam nosa (katar przedni lub tylny), 3) ból/uczucie rozpierania twarzy, 4) upośledzenie/utrata węchu [32].

Substancje roślinne stosowane w leczeniu ostrego zapalenia zatok:

1. Liść eukaliptusa (*Eucalypti folium*), olejek eteryczny eukaliptusowy (*Eucalypti aetheroleum*), cyneol (*Cineolum*).
2. Substancje czynne roślinne w wieloskładnikowym produkcie leczniczym: kwiat pierwiosnka z kielichem (*Primula veris* L. i (lub) *Primula elatior* L. Hill.), korzeń goryczki (*Gentiana lutea* L.), ziele szczawiu (z różnych gatunków rodzaju *Rumex*, włączając *R. acetosa* L., *R. acetosella* L., *R. obtusifolius* L., *R. patientia* L., *R. crispus* L., *R. thyrsiflorus Fingerh.*), kwiat bzu czarnego (*Sambucus nigra* L.), ziele werbeny (*Verbena officinalis* L.)

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

Składniki aktywne: W liściu występują olejek eteryczny (1–3,5%), flawonoidy, w tym rutyna, oraz garbniki, procyjanidyny, triterpeny (pochodne kwasu ursolowego). Substancją czynną olejku eterycznego jest bicykliczny monoterpenowy eter – 1,8-cyneol (*Cineolum*) (inna stosowana nazwa to eukaliptol), jako podstawowy składnik olejku eukaliptusowego (zawartość w olejku 54–95%). Obok niego w olejku są obecne α-terpineol (do 28%), cymen, α-pinen, β-pinen i in. [59]. Olejek eukaliptusowy i cyneol po podaniu doustnym lub w inhalacji wykazują działanie sekretolityczne i wykrztuśne przez wzrost wydzielania śluzu w drogach oddechowych, wpływ na funkcje nabłonka migawkowego i zwiększenie ruchu rzęsek, co usprawnia oczyszczanie błony śluzowej dróg oddechowych (cyneol działa podobnie do surfaktantu) i przynosi korzystny efekt w leczeniu kaszlu produktywnego. Badania kliniczne potwierdziły poprawę transportu śluzowo-rzęskowego dla dawek terapeutycznych. Odnotowano również łagodne działanie rozkurczowe. W testach *in vitro* olejek eukaliptusowy i cyneol miały dodatkowo umiarkowane działanie przeciwzapalne i przeciwdrobnoustrojowe (wobec bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, grzybów *Candida albicans*, *Fusarium* sp. – olejek był bardziej aktywny niż cyneol) [60, 61]. Uważa się, że inhalacje (wdychanie) olejku eukaliptusowego powodują pobudzenie termoreceptorów błony śluzowej nosa, co daje uczucie zimna i zwiększonego przepływu powietrza. Przetwory z liści eukaliptusa (ze względu na obecność olejku eterycznego) oraz olejek eteryczny eukaliptusowy są stosowane w ostrych i przewlekłych URI zarówno doustnie (często jako składnik produktów złożonych), jak i w formie inhalacji [62].
Badania kliniczne: W badaniach klinicznych wykazano zmniejszenie nasilenia objawów ostrego zapalenia zatok, takich jak: ból głowy, wrażliwość nerwu trójdzielnego na ucisk, zatkany nos i nadmierne gromadzenie wydzieliny, oraz ogólnego złego samopoczucia w ostrym zapaleniu zatok i ostrym zapaleniu oskrzeli [61, 63]. Przeprowadzono dotychczas kontrolowane badania kliniczne jedynie dla olejku eterycznego eukaliptusowego, odpowiednie monografie HMPC/EMA nie potwierdziły ugruntowanego zastosowania przetworów z liścia eukaliptusa w chorobach układu oddechowego.
Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy Soledum forte jest stosowany jako środek wykrztuśny w produktywnym kaszlu i leczeniu wspomagającym ostrego, nieropnego zapalenia zatok powyżej 12. roku życia. Bronchosol MAXIPUREN ma działanie wspomagające w chorobach przeziębieniowych i stanach zapalnych górnych dróg oddechowych z towarzyszącym kaszlem, katarem i trudnością z odkrztuszaniem lepkiego śluzu, wspomagająco w nieropnych stanach zapalnych zatok przynosowych od 12. roku życia.
Wskazania dodatkowe: Europejski dokument przedstawiający stanowisko w sprawie zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa EPOS 2020:

1) ostre wirusowe zapalenie zatok przynosowych (przeziębienie) – kategoria dowodu Ib – niektóre leki ziołowe, takie jak BNO 1016 (formulacja preparatu Sinupret; może zmniejszyć objawy kataru, wycieku z nosa, bólu głowy, bólu twarzy), cyneol (może zmniejszyć wskaźnik objawów) korzystnie wpływają na objawy przeziębienia, nie powodując działań niepożądanych [32].
Informacje szczegółowe o produktach leczniczych: Soledum i Soledum forte (MCM Klosterfrau Healtcare), Bronchosol MAXIPUREN (Phytopharm Klęka SA), są dostępne w ChPL.

Substancje czynne roślinne w wieloskładnikowym produkcie leczniczym: kwiat pierwiosnka z kielichem (*Primula veris* L. i (lub) *Primula elatior* (L.) Hill. *flos*), korzeń goryczki (*Gentiana lutea* L. *radix*), ziele szczawiu (z różnych gatunków rodzaju *Rumex*, włączając *R. acetosa* L., *R. acetosella* L., *R. obtusifolius* L., *R. patientia* L., *R. crispus* L., *R. thyrsiflorus Fingerh. herba*), kwiat bzu czarnego (*Sambucus nigra* L. *flos*), ziele werbeny (*Verbena officinalis* L.)

Składniki aktywne: Działanie oraz właściwości zostały ustalone dla wyciągu złożonego w testach *in vivo*, *in vitro* oraz w badaniach klinicznych. W badaniach farmakologicznych potwierdzono jego działanie: sekretolityczne, sekretomotoryczne, przeciwzapalne, wirusostatyczne oraz przeciwbakteryjne. W badaniach *in vitro* wykazano, że bioflawonoidy zawarte w leku w sposób zależny od dawki powodują wzrost ilości wydzielanych anionów chlorkowych i uwodnienie nabłonka ASL [64]. W innych modelach doświadczalnych wykazano działanie przeciwzapalne leku [65, 66]. Właściwości wirusostatyczne potwierdzono w testach *in vitro* na hodowlach ludzkich komórek nabłonkowych zakażonych wirusem grypy typu A oraz RSV, porównując z amantadyną i rybawiryną [67]. W modelu *in vivo* zakażenia bakteryjnego badanie z randomizacją wykazało ograniczenie wzrostu bakterii, tworzenia się polipów i redukcję liczby komórek zapalnych w grupie, w której podawano lek [68].
Badania kliniczne: Badania kliniczne wykazały korzystne efekty leczenia w zakażeniach o etiologii wirusowej oraz terapii skojarzonej z antybiotykiem w ostrym bakteryjnym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok przynosowych [69, 70]. W badaniach radiograficznych stwierdzono ustąpienie zmian u 50 pacjentów (64%) oraz objawów u 60,3% pacjentów w grupie stosującej lek [71]. Zaobserwowano ponadto zmniejszenie obrzęku błony śluzowej nosa oraz poprawę drożności nosa. W wieloośrodkowym badaniu na dużej grupie 3109 dzieci z ostrym *rhinosinusitis* wykazano złagodzenie objawów zapalenia zatok przynosowych, takich jak niedrożność nosa, ból głowy, kaszel i chrypka, we wszystkich grupach wiekowych [69]. Przeprowadzone dotychczas kontrolowane badania kliniczne nie są wystarczające, by mogły potwierdzić ugruntowane zastosowanie produktów leczniczych Sinupret roztwór i Sinupret tabletki drażowane. Kontrolowane badania kliniczne potwierdziły ugruntowane zastosowania produktu leczniczego Sinupret extract (*well established use*).
Wskazania do stosowania: Produkt roślinny przeznaczony do stosowania wspomagająco w ostrych i przewlekłych stanach zapalnych zatok od 6. roku życia.
Wskazania dodatkowe: Europejski dokument przedstawiający stanowisko w sprawie zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa EPOS 2020: 1) ostre wirusowe zapalenie zatok przynosowych (przeziębienie) – kategoria dowodu Ib – niektóre leki ziołowe, takie jak BNO 1016 (formulacja preparatu Sinupret; może zmniejszyć objawy kataru, wycieku z nosa, bólu głowy, bólu twarzy), cineol (może zmniejszyć wskaźnik objawów) korzystnie wpływają na objawy przeziębienia, nie powodując działań niepożądanych; 2) ostre powirusowe (bakteryjne) zapalenie zatok przynosowych – kategoria dowodu Ib – niektóre leki ziołowe, takie jak BNO 1016 (formulacja preparatu Sinupret; znaczący wpływ na niedrożność nosa i obrzęk błony śluzowej), pelargonia afrykańska (krople, *Pelargonium sidoides*; średniego stopnia zmniejszenie nasilenia zapalenia zatok), myrtol i inne olejki eteryczne (znacząca poprawa wskaźnika objawów w zapaleniu zatok przynosowych) również korzystnie wpływają na objawy przeziębienia, nie powodując działań niepożądanych [32].
Informacje szczegółowe o produktach leczniczych: Sinupret tabletki drażowane (Bionorica SE), Sinupret krople dustne, roztwór (Bionorica SE), Sinupret extract (ostre, niepowikłane zapalenie zatok przynosowych u dorosłych, Bionorica SE), są dostępne w ChPL.

J20 – Ostre zapalenie oskrzeli

Zapalenie oskrzeli to zakażenie układu oddechowego, którego głównym objawem jest kaszel suchy lub z odkrztuszaniem wydzieliny, któremu może towarzyszyć gorączka, a lekarz w badaniu fizykal-

nym może stwierdzić objawy osłuchowe, takie jak furczenia czy świsty. Przy podejrzeniu zapalenia oskrzeli zwykle nie ma potrzeby wykonywania badań dodatkowych z krwi ani RTG klatki piersiowej. Najczęstszą przyczyną zapalenia oskrzeli są wirusy, dlatego zwykle zaleca się leki łagodzące objawy, natomiast zastosowanie antybiotyków jest zbędne, a często nawet szkodliwe.

Substancje roślinne stosowane w leczeniu ostrego zapalenia oskrzeli:

1. Substancje czynne roślinne w wieloskładnikowym produkcie leczniczym: ziele tymianku (wyciąg płynny) (*Thymi herbae extractum fluidum*), liść bluszczu pospolitego (wyciąg płynny) (*Hederae helicis folii extractum fluidum*).

Substancje czynne roślinne w wieloskładnikowym produkcie leczniczym: ziele tymianku (wyciąg płynny) (*Thymi herbae extractum fluidum*), liść bluszczu pospolitego (wyciąg płynny) (*Hederae helicis folii extractum fluidum*)

Składniki aktywne: aktywność biologiczna składowych została opisana przy poszczególnych substancjach roślinnych. Aktywność biologiczną produktu leczniczego określono w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Badanie *in vitro* ludzkich neutrofili stymulowanych jonoforem A23187 (indukcja leukotrienu B4-LTB4) i monocytów (indukcja leukotrienów cysteinylowych) wykazało hamowanie aktywności enzymatycznej 5-lipooksygenazy (5-LOX) i zmniejszenie wytwarzania LTB4 w neutrofilach oraz leukotrienów cysteinylowych w monocytach. Stwierdzono również hamowanie aktywności fosfodiestarazy (PDE) 4 E2 [72]. W modelu zapalenia wykazano, że lek stymulował aktywność układu śluzowo-rzęskowego przez zależne od stężenia zwiększenie częstości uderzeń rzęsek (*ciliary beat frequency* – CBF) w komórkach nabłonka oddechowego tchawicy oraz ograniczenie przebudowy nabłonka dróg oddechowych (remodelingu) [73]. Obserwowano także zmniejszenie liczby leukocytów w BALF i krwi obwodowej, liczebności komórek kubkowych w błonie śluzowej oraz tkankowego nacieku zapalnego, czego wskaźnikiem było potwierdzone *in vivo* istotne zmniejszenie częstości kaszlu [74]. Badania potwierdziły aktywność mukoregulacyjną, hamowanie odpowiedzi zapalnej i przebudowy oskrzeli (komórki kubkowe) oraz przywrócenie prawidłowej funkcji aparatu śluzowo-rzęskowego [75]. Badania *in vitro* oraz *in vivo* wskazują również na działanie bronchodylatacyjne oraz przeciwdrobnoustrojowe [72].

Badania kliniczne: W badaniu przeprowadzonym w grupie 182 chorych na ostre zapalenie oskrzeli podawanie leku zmniejszyło lub zahamowało kaszel u 50% leczonych o 2 dni wcześniej niż w grupie przyjmującej placebo oraz złagodziło przebieg zakażenia [76]. Badanie kliniczne przeprowadzone u 1234 dzieci w wieku 2–17 lat wykazało znamienne ustępowanie objawów zapalenia oskrzeli, w tym kaszlu, we wszystkich grupach wiekowych. Liczba ataków kaszlu na dzień przed wizytą zmniejszyła się średnio o 81,3% [77]. Przeprowadzone dotychczas kontrolowane badania kliniczne potwierdziły ugruntowane zastosowania produktu leczniczego [78].

Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy roślinny o ugruntowanym zastosowaniu w objawach kaszlu z zalegającą wydzieliną w przebiegu łagodnych do umiarkowanych infekcji i stanów zapalnych dróg oddechowych, takich jak ostre zapalenie oskrzeli, od 2. roku życia.

Informacje szczegółowe o produkcie leczniczym Bronchipret TE (Bionorica SE) są dostępne w ChPL.

Podsumowanie

Produkty lecznicze roślinne stanowią istotną składową armamentarium leczenia ostrych zakażeń układu oddechowego. Wielokierunkowa aktywność biologiczna substancji roślinnych zawartych w lekach uzasadnia ich stosowanie we wskazaniach klinicznych (kaszel suchy, kaszel mokry, gorączka) oraz w zdefiniowanych chorobach układu oddechowego (ostre zapalenie nosa i gardła, ostre zapalenie zatok przynosowych, ostre zapalenie oskrzeli). Wykazana w badaniach aktywność pozwala także stosować je w profilaktyce zakażeń układu oddechowego, szczególnie w przypadku nawrotowości zakażeń górnych dróg oddechowych. Leki mają wysoki profil bezpieczeństwa, co również uzasadnia ich szerokie zastosowanie we wskazaniach określonych w ChPL poszczególnych preparatów.

Oświadczenia

Praca niefinansowana ze źródeł zewnętrznych.

Konflikty interesów: Z.D. – wykłady dla firm farmaceutycznych: Wrocławskie Zakłady Zielarskie Herbapol SA, PPF Hasco-Lek SA, Phytopharm Klęka SA, US Pharmacia Sp. z o.o., Bionorica Polska Sp. z o.o.; E.K. – wykłady dla firm farmaceutycznych: Wrocławskie Zakłady Zielarskie Herbapol SA, PPF Hasco-Lek SA, Bionorica Polska Sp. z o.o., Salveo Polska; M.K.-B. – wykłady dla firm farmaceutycznych: Wrocławskie

Zakłady Zielarskie Herbapol SA, Bionorica Polska Sp. z o.o. Pozostali autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Assessment report on Pelargonium sidoides DC and/or Pelargonium reniforme Curt., radix. 29 September 2015, EMA/HMPC/444251/2015, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbalreport/final-assessment-report-pelargonium-sidoides-dc/pelargonium-reniforme-curt-radix-revision-1_en.pdf.
2. Kayser O, Kolodziej H. Antibacterial activity of extracts and constituents of Pelargonium sidoides and Pelargonium reniforme. PlantaMed 1997; 63: 508-510.
3. Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J Jr. Investigation of the influence of EPs® 7630, a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides,on replication of a broad panel of respiratory viruses. Phytomedicine 2011; 18: 384-386.
4. Luna LA Jr, Bachi ALL , Novaese Brito AE i wsp. Immune responses induced by Pelargonium sidoides extract in serum and nasal mucosa of athletes after exhaustive exercise: modulation of secretory IgA, IL-6 and IL-15. Phytomedicine 2011; 18: 303-308.
5. Schapowal A, Dobos G, Cramer H, i wsp. Treatment of signs and symptoms of the common cold using EPs 7630 – results of a metaanalysis. Heliyon 2019; 5: e02904.
6. Agbabiaka TB, Guo R, Ernst E. Pelargonium sidoides for acute bronchitis: a systematic review and meta-analysis. Phytomedicine 2008; 15: 378-385.
7. Timmer A, G üntherJ, Motschall E i wsp. Pelargonium sidoides extract for treating acute respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2013; 10: CD006323.
8. Careddu D, Pettenazzo A. Pelargonium sidoides extract EPs 7630: a review of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children. Int J Gen Med 2018; 11: 91-98.
9. Tahan F, Yaman M. Can the Pelargonium sidoides root extract E Ps® 7630 prevent asthma attacks during viral infections of the upper respiratory tract in children? Phytomedicine 2013; 20: 148-150.
10. Balicka O. Znaczenie pelargonii afrykańskiej w terapii infekcji górnych dróg oddechowych na podstawie przeglądu badań klinicznych [Praca magisterska]. Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk 2021.
11. Assessment report on Allium cepa L., bulbus. 27 March 2012 EMA/HMPC/347195/2011 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-allium-cepa-l-bulbus_en.pdf.
12. Kim JH. Anti-bacterial action of onion (Allium cepa L.) extracts against oral pathogenic bacteria. J Nihon Univ Sch Dent 1997; 39: 136-141.
13. Benkeblia N. Antimicrobial activity of essential oil extracts of various onions (Allium cepa) and garlic (Allium sativum). LWT – Food Science and Technology 2004; 37: 263-268.
14. Rose P, Whiteman M, Moore PK i wsp. Bioactive S-alk(en) yl cysteine sulfoxide metabolites in the genus Allium: the chemistry of potential therapeutic agents. Nat Prod Rep 2005; 22: 351-368.
15. Liguori L, Califano R, Albanese D. Chemical composition and antioxidant properties of five white onion (Allium cepa L.) landraces. J Food Qual 2017. DOI: 10.1155/2017/6873651.
16. Assessement Report on Urtica Dioica L., Urtica Urens L., herba. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/ herbal-report/assessment-report-urtica-dioica-l-urtica-urens-l-herba_en.pdf.
17. Assessment report on Matricaria recutita L., flos and Matricaria recutita L., aetheroleum. 7 July 2015 EMA/HMPC/55837/2011 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/finalassessment-report-matricaria-recutita-l-flos-matricaria-recutita-l-aetheroleum-first-version_en-0.pdf.
18. Szopa A, Kubica P, Ekiert H. Ekologia, skład chemiczny, działanie prozdrowotne oraz badania biotechnologiczne aronii czarnoowocowej (Aronia melanocarpa (Michx.) Elliott), aronii czerwonej (Aronia arbutifolia (L.) Pers.) i aronii śliwolistnej (Aronia × prunifolia (Marsh.) Rehd.). Fitoter 2017; 18: 145-157.
19. Wosikowski K, Seifert SS , Melnykov O i wsp. Imupret (R) inhibits respiratory syncytial virus replication and displays in vitro and in vivo immunomodulatory properties. Planta Medica 2013; 79: 1152-1152.
20. Tran HTT , Peterburs P, Seibel J i wsp. In vitro screening of herbal medicinal products for their supportive curing potential in the context of SARS -CoV-2. Evid Based Complement Alternat Med 2022; 2022: 8038195.
21. Hostanska K, Melzer J, Saller R. Anti-inflammatory abilities of Imupret®: Inhibition of IL-8 and human β-defensin 2 induced by LPS and IL-1-β in lung epithelial A549 cells. Eur J Integr Med 2008. DOI: 10.1016/j.eujim.2008.08.105.
22. Pahl A. Imupret® modulates the innate and adaptive immune system parameters in vitro. Planta Medica 2009; 75. DOI: 10.1055/s-0029-1235005.
23. Vavilova VP, Abramov-Sommariva D, Steindl H i wsp. Effectiveness and tolerability of Tonsilgon® N in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children: a non-interventional study in Russia. Clinical Phytoscience 2016; 2. DOI: 10.1186/s40816-016-0020-9.
24. Berger T. Tolerability and efficacy of a herbal combination preparation in children and adolescents with recurrent infections of the upper respiratory tract. MMW Fortschr Med 2008; 150 (Suppl. 2): 85-90.
25. Popovych V, Koshel I, Malofichuk A i wsp. A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing marshmallow root, chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acutenonbacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years. Am J Otolaryngol 2019; 40: 265-273.
26. Begrow F, Böckenholt C, Ehmen M i wsp. Effect of myrtol standardized and other substances on the respiratory tract: Ciliary beat frequency and mucociliary clearance as parameters. Adv Ther 2012; 29: 350-358.
27. Grassmann J, Hippeli S, Dornisch K i wsp. Antioxidant properties of essential oils. Possible explanations for their anti-inflammatory effects. Arzneimittelforschung 2000; 50: 135-139.
28. van Duijn HJ, Kuyvenhoven MM, Schellevis FG i wsp. Illness behaviour and antibiotic prescription in patients with respiratory tract symptoms. Br J Gen Pract 2007; 57: 561-568.
29. Charakterystyka produktu leczniczego Respero Myrtol, 300 mg, kapsułki dojelitowe, miękkie.

30. Behrbohm H, Kaschke O, Sydow K. Effect of the phytogenic secretolytic drug Gelomyrtol forte on mucociliary clearance of the maxillary sinus. Laryngorhinootologie 1995; 74: 733-737.
31. Matthys H, Mey C de, Carls C i wsp. Efficacy and tolerability of myrtol standardized in acute bronchitis A multi--centre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial vs cefuroxime and ambroxol. Arzneimittelforschung 2000; 50: 700-711.
32. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C i wsp. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. Rhinology 2020; 58 (Suppl. S29): 1-464.
33. Naser B, Lund B, Henneicke-von Zepelin HH i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical dose – response trial of an extract of Baptisia, Echinacea and Thuja for the treatment of patients with common cold. Phytomedicine 2005; 12: 715-722.
34. Edwards SE, de Costa Rocha I, Williamson EM i wsp. Fitofarmaceutyki – oparte na dowodach naukowych – kompendium leczniczych produktów ziołowych. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2022.
35. Assessment report on Tilia cordata Miller, Tilia platyphyllos Scop., Tilia x vulgaris Heyne or their mixtures, flos, 22 May 2012 EMA/HMPC/337067/2011 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-tilia-cordata-miller-tilia-platyphyllos-scop-tilia-x-vulgaris-heyne-their_en.pdf.
36. Devi KP, Malar DS, Nabavi SF i wsp. Kaempferol and inflammation: from chemistry to medicine. Pharmacol Res 2015; 99: 1-10.
37. Adamczak A, Opala B, Gryszczyńska A i wsp. Content of pyrrolizidine alkaloids in the leaves of coltsfoot (Tussilago farfara L.) in Poland. Acta Soc Bot Pol 2013; 82: 289-293.
38. Bota VB, Neamtu AA, Olah NK i wsp. A comparative analysis of the anatomy, phenolic profile, and antioxidant capacity of Tussilago farfara L. Vegetative Organs Plants 2022; 11: 1663.
39. Assessment report on Sambucus nigra L., flos Final, 20 March 2018 EMA/HMPC/611504/2016 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-sambucus-nigra-l-flos-revision-1_en.pdf
40. Saifulazmi NF, Rohani ER, Harun S i wsp. A review with updated perspectives on the antiviral potentials of traditional medicinal plants and their prospects in antiviral therapy. Life (Basel) 2022; 12: 1287.
41. Dorsch W, Schilcher H. Ziołolecznictwo w pediatrii. Medpharm, Wrocław 2021.
42. Różański M, Jankowski A. Mieszanki ziołowe o działaniu przeciwgorączkowym jako przykłady tradycyjnego leku roślinnego stosowanego w populacji pediatrycznej. Wiad Lek 2016; 69: 19-23.
43. EMA Union herbal monograph on Echinacea purpurea (L.) Moench, herba recens. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-echinacea-purpurea-l-moench-herba-recens_en.pdf.
44. Gan XH, Zhang L, Heber D i wsp. Mechanism of activation of human peripheral blood NK cells at the single cell level by Echinacea water soluble extracts: recruitment of lymphocyte-target conjugates and killer cells and activation of programming for lysis. Int Immunopharmacol 2003; 3: 811-824.
45. Barrett B. Medicinal properties of Echinacea: a critical review. Phytomedicine 2003; 10: 66-86.
46. Kaczor E. Znaczenie jeżówki purpurowej w profilaktyce i terapii infekcji górnych dróg oddechowych na podstawie przeglądu badań klinicznych [Praca magisterska]. Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk 2021.
47. Barrett B. Efficacy and safety of Echinacea in treating upper respiratory tract infections in children: a randomized controlled trial. J Pediatr 2004; 145: 135-136.
48. Huntley AL, Coon JT, Ernst E. The safety of herbal medicinal products derived from Echinacea species. A systematic review. Drug Safety 2005; 28: 387-400.
49. Assessment report on Aloe barbadensis Mill. and on Aloe (various species, mainly Aloe ferox Mill. and its hybrids), folii succus siccatus. 22 November 2016 EMA/HMPC/759585/2015 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). https://www. ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-aloe-barbadensis-mill-aloe-various-species-mainly-aloe-feroxmill-its_en.pdf.
50. Cieślik E, Turcza K. Właściwości prozdrowotne aloesu zwyczajnego Aloe vera (L.) Webb. (Aloe barbadensis Mill.). Post Fitoter 2015; 2: 117-124.
51. Fal A, Conrad F, Jambor J i wsp. Anti-viral activity of Biostymina® (Aloe arborescens folii recentis extractum fluidum) against viruses causing upper respiratory tract infections tested in vitro. Post Fitoter 2014; 15: 127-135.
52. Drozd J, Anuszewska EL. Działanie immunostymulujące wodnego wyciągu z liści aloesu drzewiastego (Aloe arborescens Mill.). Post Fitoterapii 2014; 1: 23-27.
53. Anuszewska E, Drozd J, Drozd E i wsp. Aktywność immunostymulująca frakcji polisacharydowych uzyskanych z produktu leczniczego Biostymina® (Aloe arborescens folii recentis extractum fluidum). Post Fitoter 2015; 2: 83-88.
54. Prohorov EV, Ostrowskiy IM, Belskaya EA i wsp. Effektivnost ispolzovaniya „Bioarona C" v lechenii ostrogo i retsidiviruyushchego bronhita u detey. Sov Pediatr 2011; 3: 81-84.
55. Schönknecht K, Kulawik AM, Krauss H i wsp. Efficacy and safety of candelabra aloe extract (Aloe Arborescens Mill.) in prevention and treatment of upper respiratory tract infections of various aetiologies. Wiad Lek 2022; 75: 3123-3127.
56. European Union herbal monograph on Allium sativum L., bulbus, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC EMA/HMPC/7685/2013). https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-allium-sativum-l-bulbus_en.pdf.
57. Assessment report on Grindelia robusta Nutt., Grindelia squarrosa (Pursh) Dunal, Grindelia humilis Hook. et Arn., Grindelia camporum Greene, herba. 20 November 2012 EMA/HMPC/748218/2011 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-grindelia-robusta-nutt-grindelia-squarrosapursh-dunal-grindelia-humilis_en.pdf.
58. Antimicrobial resistance in the EU /EEA (EARS -Net) – Annual epidemiological report for 2021. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2021.
59. Assessment report on Eucalytus globulus Labill., Eucalyptus polybractea R.T. Baker and/or Eucalyptus smithii R.T. Baker, aetheroleum. 25 March 2014 EMA/HMPC/307782/2012 Committee on Herbal Medicinal

Products (HMPC). https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-eucalytus-globulus-labill-eucalyptus-polybractea-rt-baker/eucalyptus-smithii-rt-baker-aetheroleum_en.pdf.
60. Cermelli C, Fabio A, Fabio G i wsp. Effect of Eucalyptus essential oil on respiratory bacteria and viruses. Curr Microbiol 2008; 56: 89-92.
61. Chung KH, Yang KS, Kim J i wsp. Antibacterial activity of essential oils on the growth of Staphylococcus aureus and measurement of their binding interaction using optical biosensor. J Microbiol Biotechnol 2007; 17: 1848-1855.
62. Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Therapy for acute non-purulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind randomised, placebo-controlled trial. Laryngoscope 2004; 114: 738-774.
63. Tesche S, Metternich F, Sonnemann U i wsp. The value of herbal medicines in the treatment of acute non-purulent rhinosinusitis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2008; 265: 1355-1359.
64. Virgin F, Zhang S, Schuster D i wsp. The bioflavonoid compound, Sinupret®, stimulates transepithelial chloride transport in vitro and in vivo. Laryngoscope 2010; 120: 1051-1056.
65. Azab A, Nassar A, Azab AN. Anti-inflammatory activity of natural products. Molecules 2016; 21: 1321.
66. Rossi A, Dehma F, Kieselbach C i wsp. The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo. Fitoterapia 2012; 83: 715-720.
67. Glatthaar-Saalmüller B, Rauchaus U, Rode S i wsp. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret against viruses causing respiratory infections. Phytomedicine 2011; 19: 1-7.
68. Tcanencu I, Sandstedt K, Ismail C i wsp. Anti-inflammatory effect of a herbal combination preparation in a murine model of bacterial rhinitis. Phytopharmaka und Phytotherapie 2002; October 10th–12th.
69. Biebach K, Kramer A. Effektive Behandlung der Rhinosinusitis bei Kindern. päd – Praktische Pädiatrie 2004; 10: 333-336.
70. Jund R, Mondigler M, Steindl H i wsp. [Clinical efficacy of a herbal drug combination in acute viral rhinosinusitis]. MMW Fortschritte der Medizin 2015; 157 (157 Suppl. 4): 6-11.
71. Neubauer N, März RW. Placebo-controlled, randomized, double-blind clinical trial with Sinupret sugar-coated tablets on the basis of a therapy with antibiotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis. Phytomedicine 1994; 3: 177-181.
72. Seibel J, Wonnemann M, Werz O i wsp. A tiered approach to investigate the mechanism of anti-inflammatory activity of an herbal medicinal product containing a fixed combination of thyme herb and primula root extracts. Clinical Phytoscience 2018; 4: 4.
73. Seibel J, Pergola C, Werz O i wsp. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. Phytomedicine 2015; 22: 1172-1177.
74. Seibel JM, Pack O, Wosikowski K i wsp. Bronchipret® is a potent inhibitor of citric acid-induced cough in guinea pigs and exerts beneficial effects on dysregulated goblet cell number and ciliary beat frequency. Nat Heart Lung Instit (London) 2014; 6: 26-28.
75. Seibel J, Wosikowski K, Haunschild J. A herbal medicinal product containing a fixed combination of thyme herb and ivy leaf fluid extracts (Bronchipret® Syrup) improves the pathology in LPS-induced bronchoalveolitis. Phytopharm 2013.
76. Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Arzneimittelforschung 2006; 56: 652-660.
77. Marzian O. Treatment of acute bronchitis in children and adolescents. Noninterventional postmarketing surveillance study confirms the benefit and safety of a syrup made of extracts from thyme and ivy leaves. MMW Fortschr Med 2006; 149: 69-74.
78. Mastalerz-Migas A, Doniec Z, Płusa T. Bronchipret TE ® in therapy of acute infections of the respiratory tract. Pol Merk Lek 2017; 43: 255-257.

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Zbigniew Doniec
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