

Biljni lijekovi za liječenje kašlja u djece

Ismailovski, Nura

Professional thesis / Završni specijalistički

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:923464>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-21**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Nura Ismailovski

BILJNI LIJEKOVI ZA LIJEČENJE KAŠLJA U DJECE

Specijalistički rad

Zagreb, 2022.

Poslijediplomski specijalistički studij: **Fitofarmacija s dijetoterapijom**

Mentor rada: doc. dr. sc. Marija Kindl

Specijalistički rad obranjen je dana 22. srpnja 2022. godine na Zavodu za farmakognoziju

Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof. dr. sc. Biljana Blažeković
Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet
2. Doc. dr. sc. Marija Kindl
Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet
3. Dr. sc. Josipa Cvek, znanstvena suradnica
HALMED

Rad ima 66 listova.

Specijalistički rad na poslijediplomskom specijalističkom studiju „Fitofarmacija s dijetoterapijom“ prijavljen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Marije Kindl.

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. Mariji Kindl na pristupačnosti i pomoći tijekom specijalističkog studija i odabiru teme specijalističkog rada.

Premalo je riječi kojima bi mogla iskazati zahvalnost voditeljici specijalističkog studija, prof. dr. sc. Sandi Vladimir-Knežević. Veliko joj hvala na razumijevanju, povjerenju, osmijehu i prijateljskoj atmosferi koju mi je pružila kad mi je bilo najpotrebnije.

Hvala od srca mom suprugu Nenadu na ljubavi, strpljenju i potpori tijekom studiranja i izrade rada.

Ovaj rad posvećujem svojoj princezi Neyli i princu Nikiju, mojim najvećim ljubavima.

„Znanje je moć koju vam nitko ne može oduzeti!“

SAŽETAK

Biljni lijekovi za liječenje kašlja u djece

Cilj istraživanja

Cilj ovog specijalističkog rada je sveobuhvatan pregled znanstvenih spoznaja o biljnim lijekovima odobrenim u Republici Hrvatskoj koji se primjenjuju u liječenju kašlja u djece, s posebnim naglaskom na kliničke studije.

Materijal i metode

Istraživanje u okviru ovog rada je teorijskog karaktera i uključuje pregled dostupne stručne i znanstvene literature o predloženoj temi. Pregled biljnih lijekova za liječenje kašlja u djece odobrenih u Republici Hrvatskoj napravljen je pretraživanjem „Baze lijekova“ dostupne na mrežnim stranica Agencije za lijekove i medicinske proizvode. U pretraživanju radova relevantnih za temu ovoga rada korištene su elektronske bibliografske baze podataka kao što su: PubMed (Medline), Science Direct, Scopus i Cochrane Library. Važan izvor informacija bile su i monografije biljnih droga od Europske agencije za lijekove.

Rezultati

U Republici Hrvatskoj odobrena su 22 biljna lijeka za liječenje kašlja u djece u kategoriji biljnih lijekova s provjerenom medicinskom primjenom (12) i tradicionalnih biljnih lijekova (10). Njihove djelatne tvari koje djeluju na kašalj su ekstrakti bršljana (*Hederae folium*), timijana (*Thymi herba*), jaglaca (*Primulae radix*), uskolisnog trputca (*Plantaginis lanceolatae folium*), islandskog lišaja (*Lichen islandicus*), bijelog (*Althaeae radix*) i/ili crnog sljeza (*Malvae sylvestris flos*). U skupini ekspektoransa odobren je i biljni lijek kojem je djelatna tvar standardizirani mirtol (ELOM-080), destilat mješavine pročišćenih eteričnih ulja eukaliptusa, slatke naranče, limuna i mirte. Među navedenim biljnim drogama klinički su najbolje istraženi

pripravci s bršljanovim listom te su provedene kontrolirane studije potvrdile učinkovitost i sigurnost primjene bršljana kao ekspektoransa kod produktivnog kašlja u odraslih i djece. Dosadašnja klinička istraživanja timijana uglavnom su provedena u kombinaciji s jaglacem i bršljanom, ali samo nekoliko studija je procjenjivalo djelotvornost u djece. Kliničkih dokaza o učinku jaglaca i crnog sljeza na kašalj u djece nema, dok je učinkovitost bijelog sljeza, uskolisnog trputca i islandskog lišaja ispitana u malom broju nekontroliranih studija. Niz dobro dizajniranih kliničkih istraživanja govori u prilog primjene standardiziranog mirtola u liječenju akutnog i kroničnog bronhitisa i sinusitisa u odraslih, dok su studije u pedijatrijskoj populaciji još uvijek malobrojne.

Zaključak

Najviše kliničkih studija i znanstvenih dokaza govori u prilog primjene bršljana i standardiziranog mirtola kao ekspektoransa kod produktivnog kašlja. Dosadašnja pretklinička istraživanja i malobrojne kliničke studije također podupiru dugotrajnu primjenu timijana, jaglaca, bijelog i crnog sljeza, uskolisnog trputca i islandskog lišaja u terapiji kašlja. No, potrebna su daljina klinička istraživanja koja će osigurati veću razinu dokaza o njihovoj primjeni u pedijatrijskoj populaciji.

SUMMARY

Herbal medicines for cough in children

Objectives

The aim of this work is to provide a comprehensive review of the scientific evidence on herbal medicines approved in the Republic of Croatia that are used in the treatment of cough in children, with a focus on clinical trials.

Material and Methods

The present work is a theoretical study and includes a detailed review of the available professional and scientific data on the proposed subject. The review of herbal medicines for cough in children approved in the Republic of Croatia was made by searching the "Medicinal Products Database" available on the website of the Agency for Medicines and Medical Products of Croatia. Relevant bibliographic databases such as Current Contents, ScienceDirect, Scopus, PubMed, Medline and Cochrane Library were searched. The herbal drug monographs of the European Medicines Agency were also important sources of information.

Results

In the Republic of Croatia, 22 herbal medicines have been approved for the treatment of cough in children in the category of well-established (12) and traditional herbal medicinal products (10). Their active ingredients which act on cough are extracts of ivy (*Hederae folium*), thyme (*Thymi herba*), primrose (*Primulae radix*), ribwort plantain (*Plantaginis lanceolatae folium*), Iceland moss (*Lichen islandicus*), marshmallow (*Althaeae radix*) and/or common mallow (*Malvae sylvestris flos*). The herbal medicine with active substance Myrtol standardized (ELOM-080), a mixture of rectified essential oils of eucalyptus, sweet orange, lemon and myrtle, has also been approved as expectorant. Among the listed herbal drugs, preparations

from ivy leaf are the most studied clinically, and controlled studies have been conducted that have confirmed the effectiveness and safety of ivy use as an expectorant in case of productive cough in adults and children. Clinical research on thyme to date has mostly been conducted in combination with primrose and ivy, but only a few studies have evaluated efficacy in children. There is no clinical evidence of the effect of primrose and marshmallow on cough in children, while the effectiveness of marshmallow, ribwort plantain and Iceland moss has been examined in a small number of uncontrolled studies. A number of well-designed clinical trials speak in favor of Myrtol standardized in the treatment of acute and chronic bronchitis and sinusitis in adults, while studies in the pediatric population are still few.

Conclusion

Most clinical studies and scientific evidence support the effectiveness of ivy and Myrtol standardized in the treatment of cough. Previous preclinical research and a small number of clinical studies also support the long-standing use of thyme, primrose, marshmallow, common mallow, ribwort plantain and Iceland moss in the therapy of cough. However, further clinical studies are needed to provide a higher level of evidence for their use in the pediatric population.

Sadržaj

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. Kašalj u djece	1
1.2. Regulatorni status biljnih lijekova u RH.....	3
1.3. Biljni lijekovi za liječenje kašlja u djece odobreni u RH.....	5
1.4. Biljne droge kao djelatne tvari lijekova za liječenje kašlja u djece odobrenih u RH	13
1.4.1. Hederae folium	13
1.4.2. Thymi herba.....	15
1.4.3. Primulae radix.....	17
1.4.4. Althaeae radix	19
1.4.5. Malvae sylvestris flos	20
1.4.6. Plantaginis lanceolatae folium.....	22
1.4.7. Lichen islandicus	24
1.4.8. Aethereolea	26
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	28
3. MATERIJAL I METODE	29
4. REZULTATI – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI	30
4.1. Klinička istraživanja bršljana.....	30
4.2. Klinička istraživanja timijana	35
4.3. Klinička istraživanja jaglaca	38
4.4. Klinička istraživanja bijelog sljeza	39
4.5. Klinička istraživanja uskolisnog trputca	40
4.6. Klinička istraživanja islandskog lišaja.....	41
4.7. Klinička istraživanja standardiziranog mirtola (ELOM-080).....	42
5. RASPRAVA.....	43
6. ZAKLJUČAK	45
7. LITERATURA.....	47
8. ŽIVOTOPIS	58

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Kašalj je prirodni obrambeni mehanizam kojim se refleksno ili namjerno pokušava očistiti dišne putove od sekreta i drugih stranih tvari. Refleks kašlja je vrlo kompleksan te pod kontrolom centra u produženoj moždini. Podrazumijeva usklađenu aktivnost velikog broja respiratornih mišića, a sam refleks kašlja započinje podraživanjem receptora za kašalj koji se nalaze duž dišnog puta od ždrijela do bronhiola, ali i izvan prsnog koša. Kašalj je jedan od najčešćih simptoma bolesti dišnih puteva zbog kojeg pacijenti odlaze liječniku primarne zdravstvene zaštite ili traže savjet ljekarnika. Razlog je česte primjene bezreceptnih lijekova, među kojima važno mjesto zauzimaju fitopreparati. Kašalj se češće javlja u djece nego kod odraslih (1, 2). Stoga je cilj ovog rada dati sveobuhvatan pregled biljnih lijekova za liječenje kašlja u djece odobrenih u Republici Hrvatskoj (RH), prikupiti i sistematično pokazati podatke o njihovim bioaktivnim sastavnicama, farmakološkim učincima te nekliničkim i kliničkim istraživanjima djelotvornosti i sigurnosti.

1.1. Kašalj u djece

Kašalj je jedan od najčešćih simptoma u djece zbog kojeg roditelji odlaze pedijatru ili se odlučuju za samoliječenje. Iako se često kao simptom trivijalizira od strane zdravstvenih djelatnika, djeci i roditeljima predstavlja veliki problem jer utječe na kvalitetu njihova života. Može omesti san djeteta i ostalih članova kućanstva te utjecati na sposobnost igranja i izvođenje nastave u školi. Osim toga, moguće su neke komplikacije kao što su bol u prsima i trbuhu te otežano disanje uslijed nakupljanja veće količine sekreta. Kašalj mogu potaknuti brojna stanja kao što su akutne i kronične bolesti, zagađenost zraka, alergijske reakcije i dr (1, 3).

S obzirom na duljinu trajanja, razlikujemo akutni, subakutni i kronični kašalj. Akutni kašalj u djece traje manje od dva tjedna, dok se kroničnim kašljem smatra kad traje duže od četiri tjedna. Kašalj između dva i četiri tjedna se naziva subakutni kašalj. Akutni kašalj u djece najčešće

uzrokuju infekcije gornjih dišnih putova i bronhitis, dok su najčešći uzroci subakutnog ili kroničnog kašalja ponavljajuće infekcije dišnih putova, astma i hripavac (4, 5).

U praksi se vrlo često kašalj dijeli na produktivni (vlažan) i neproduktivni (suhi) kašalj. Produktivni kašalj karakterizira prekomjerno stvaranje sluzi koju je teško iskašljati. Kod suhog kašlja postoji snažan podražaj na kašalj, ali nema sluzi, pa ga često nazivamo i nadražajnim kašljem. Važno je ispravno procijeniti vrstu kašlja jer o tome ovisi njegovo liječenje. Budući da su poznati mnogobrojni uzroci kašlja, potrebno ih je prepoznati na osnovi detaljne anamneze i odgovarajućih dijagnostičkih pretraga. S obzirom na karakteristike kašlja moguće je pretpostaviti njegov uzrok. Kašalj koji zvuči kao lavež ukazuje na laringitis, a dvoglasni kašalj na oboljenja lokalizirana u dušniku. Astmu karakterizira kašalj koji se najčešće javlja uz tipičnu dispneju i piskanje (engl. *wheezing*). Potom treba eliminirati inkriminirajuće okidače te pravilno liječiti kašalj. Ako je kašalj posljedica primarne bolesti, onda se njezinim liječenjem rješava i problem kašlja. Tako kod bakterijske pneumonije treba primijeniti antibiotike, a kod astme inhalacijske bronhodilatatore i protuupalne lijekove. Simptomatsko liječenje kašlja obuhvaća dvije skupine lijekova: antitusike za otklanjanje ili ublažavanje suhog kašalja i ekspektoranse koji se koriste kod produktivnog kašlja. Sintetski antitusici blokiraju centar za kašalj u produljenoj moždini ili opuštaju muskulaturu bronha (centralno i periferno djelovanje). Sluzi kao djelatne tvari biljnih ekstrakata oblažu sluznicu gornjih dišnih putova te na taj način ublažavaju suhi kašalj (periferno djelovanje). Ekspektoransi olakšavaju iskašljavanje tako što razrjeđuju nakupljeni sekret, povećavaju njegovo izlučivanje i uklanjanje (mukolitici, sekretolitici i sekretomotorici). Simptomatskom se terapijom ublažavaju simptomi, ali i poboljšava kvaliteta života pacijenata te preveniraju komplikacije (1, 6).

1.2. Regulatorni status biljnih lijekova u RH

Nadležno tijelo za lijekove u RH je Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Lijekovi su regulirani Zakonom o lijekovima (Narodne novine br. 76/13, 90/14, 100/18) i pripadajućim podzakonskim aktima kojima je hrvatska regulativa potpuno usklađena s EU Direktivama koje reguliraju područje lijekova, uključujući biljne lijekove. Prema Zakonu o lijekovima (7), *lijek* je svaka tvar ili kombinacija tvari prikazana sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi ili svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može upotrijebiti ili primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili za postavljanje medicinske dijagnoze. *Tvar* može biti ljudskoga, životinjskog, biljnog ili kemijskog podrijetla (npr. mikroorganizmi, toksini, biljke, dijelovi biljaka, biljni ekstrakti). *Biljni lijek* je definiran kao lijek koji kao djelatne tvari sadrži isključivo jednu ili više biljnih tvari ili jedan ili više biljnih pripravaka, ili jednu ili više biljnih tvari u kombinaciji s jednim ili više biljnih pripravaka. *Biljne tvari* jesu cijele ili narezane biljke, dijelovi biljaka, alge, lišajevi, gljive u osušenom ili svježem obliku te neobrađene izlučine biljaka. Biljne tvari označavaju se korištenim dijelom biljke i botaničkim nazivom biljke u skladu s binomnim sustavom (rod, vrsta, podvrsta i autor). *Biljni pripravci* jesu pripravci dobiveni različitim postupcima iz biljnih tvari (npr. usitnjavanje, ekstrakcija, destilacija) te obuhvaćaju usitnjene ili praškaste biljne tvari, tinkture, ekstrakte, eterična ulja, istisnute sokove i prerađene izlučine biljaka. Zasebnu skupinu čine *tradicionalni biljni lijekovi* čiju je sigurnost primjene i djelotvornost moguće prepoznati na temelju njihove tradicionalne uporabe i koji ispunjavaju uvjete određene Zakonom o lijekovima.

Zakonski okviri za (tradicionalne) biljne lijekove definiraju zahtjeve za dokumentaciju o lijeku, označivanje lijeka te upute za pacijenta, kao i praćenje lijeka nakon stavljanja u promet te prijavljivanje nuspojava, čime se osigurava kvaliteta (tradicionalnih) biljnih lijekova na tržištu.

Odobrenje za stavljanje biljnog lijeka u promet u RH daje HALMED-a ili Europska komisija na osnovi iscrpne dokumentacije koja se predaje u obliku Zajedničkog tehničkog dokumenta koji se sastoji od 5 Modula, a uključuje administrativne podatke i informacije o lijeku, podatke o kakvoći te izvješća o nekliničkim i kliničkim ispitivanjima. Odobrenje se najčešće izdaje na osnovi pozitivne ocjene priložene dokumentacije o djelotvornosti i sigurnosti primjene koju čine iscrpni literaturni podaci o provjerenoj medicinskoj uporabi djelatne tvari i lijeka u EU od najmanje 10 godina (engl. *well-established use*). Drugi način uključuje dokumentaciju o djelotvornosti i sigurnosti primjene koju čine vlastita neklinička i klinička ispitivanja proizvođača lijeka ili kombinacija vlastitih ispitivanja i literarnih podataka. Ovaj se postupak provodi kad je riječ o inovativnom lijeku, odnosno novoj djelatnoj tvari ili poznatoj djelatnoj tvari s novom ili proširenom indikacijom. Za razliku od biljnog lijeka, registracija tradicionalnog biljnog lijeka se odvija pojednostavnjenim postupkom, a odobrenje se izdaje na osnovi pozitivne ocjene dokaza tradicionalne primjene tijekom najmanje 30 godina u svijetu, od čega najmanje 15 godina u EU. Biljni lijek može biti odobren za uporabu pod liječničkim nadzorom ili za samoliječenje, dok tradicionalni biljni lijek može biti odobren samo za one indikacije koje se mogu smatrati sigurne za primjenu bez nadzora liječnika (8).

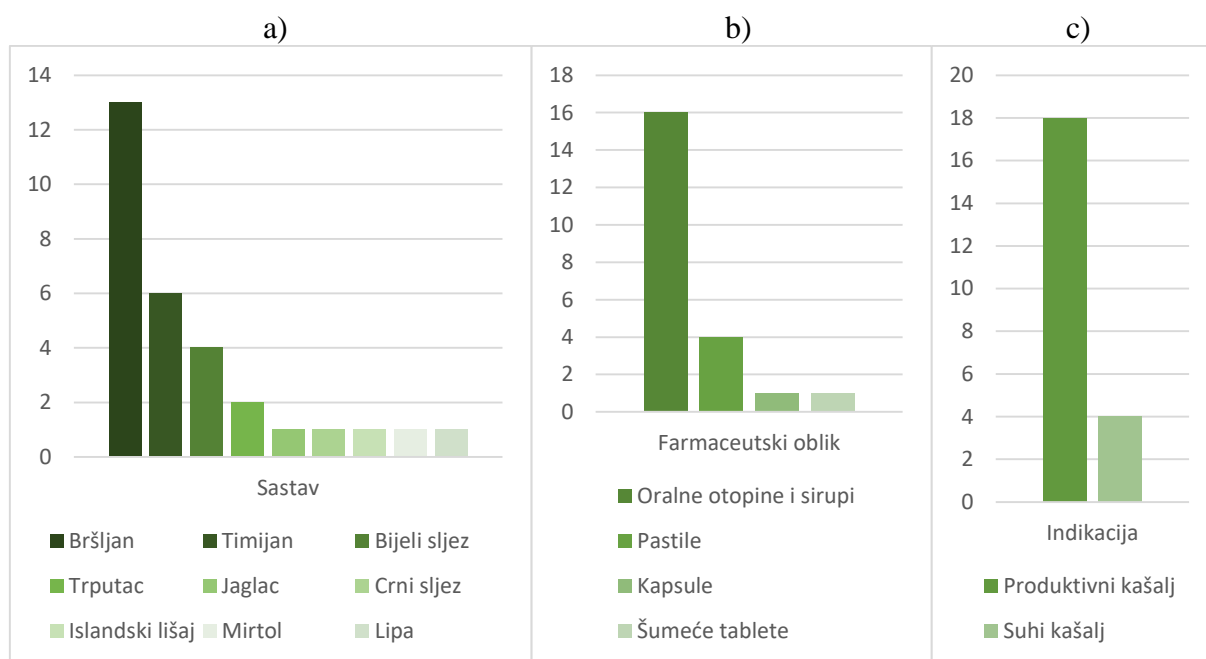
Bez obzira na zakonsku osnovu kojom je biljni lijek stavljen na tržište, svaki odobreni lijek mora zadovoljiti postavljene stroge zahtjeve kakvoće. Kakvoća biljnog lijeka, kao i kakvoća polaznih biljnih sirovina i djelatnih tvari mora zadovoljiti zahtjeve propisane Zakonom o lijekovima, Pravilnikom o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet, smjernicama Europske agencije za lijekove i monografijama Europske i Hrvatske farmakopeje. Ukoliko lijek nije obuhvaćen Hrvatskom niti Europskom farmakopejom, njegova kakvoća mora odgovarati farmakopeji priznatoj u EU ili drugim međunarodnim priznatim normama. Nadalje, zakonskom regulativom propisano je da svi proizvođači uključeni u postupak proizvodnje lijeka moraju imati važeću proizvodnu dozvolu i potvrdu o provođenju dobre proizvođačke prakse.

Biljna vrsta za dobivanje polazne biljne sirovine mora biti uzgojena i sakupljana u skladu sa smjernicom za dobru agronomsku i sakupljačku praksu (*Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin*), a djelatna tvar (biljni pripravak) treba biti proizvedena u skladu sa smjericama dobre proizvođačke prakse. I nakon stavljanja lijeka na tržište, nastavlja se kontrola kakvoće laboratorijskom provjerama svake serije proizvedenoga lijeka, farmaceutskim inspekcijama lijekova iz prometa te prijavljivanjem nuspojava. Provjeru kakvoće biljnih lijekova iz prometa obavlja HALMED na zahtjev farmaceutske inspekcije Ministarstva zdravstva. Zbog znakova neuobičajenih pojava ili sumnji u kakvoću odnosno krivotvorinu lijeka, na zahtjev Ministarstva ili Agencije obavlja se izvanredna provjera kakvoće. Da bi sigurnost primjene biljnih lijekova bila pod stalnim stručnim nadzorom, u RH je zakonski propisano postmarketinško praćenje lijeka i prijavljivanje nuspojava (farmakovigilancija). Sumnje na nuspojave biljnih lijekova u RH se prijavljuju HALMED-u kao i za druge bezreceptne lijekove (8-10).

1.3. Biljni lijekovi za liječenje kašlja u djece odobreni u RH

U RH odobreni su sljedeći biljni lijekovi za liječenje kašlja u djece: Bronchipret, Bronchostop, Gelomyrtol, Hedecton, Hedelix, Hederan, Herbion sirupi od bršljana, jaglaca, trputca i islandskog lišaja, Mucoplant i Prospan (11). Svi su dostupni u bezreceptnom režimu izdavanja. Neki dolaze u više različitih farmaceutskih oblika što dovodi do ukupnog broja od 22 biljna lijeka koji se primjenjuju u terapiji kašlja kod djeca. Tablica 1 donosi detaljan pregled svih biljnih lijekova za liječenje kašlja u djece odobrenih u RH. Bronchipret, Gelomyrtol, Hedecton, Hederan, Herbion sirup od bršljana, Mucoplant i Prospan su registrirani kao biljni lijekovi, dok se ostali nalaze u skupini tradicionalnih biljnih lijekova čija se primjena u navedenim indikacijama zasniva isključivo na dugotrajnoj primjeni. Navedeni lijekovi kao djelatne tvari sadrže ekstrakte bršljanovog lista, trpučeva lista, timijanove zeleni, islandskog lišaja, korijena

bijelog sljeza, jaglačevog korijena, cvijeta crnog sljeza i/ili lipovog cvijeta te destilat mješavine eteričnih ulja (Slika 1a). Više od polovice lijekova (13 lijekova) sadrži ekstrakt bršljanovog lista, među kojima samo jedan nije dostupan kao monopreparat. Najviše je tekućih oblika navedenih biljnih lijekova za oralnu primjenu (otopina, kapi ili sirup), što ih čini prikladnim za primjenu u djece (Slika 1b). Biljni lijekovi koji su dostupni u čvrstim oblicima kao što su pastile, kapsule ili šumeće tablete, mogu se primjenjivati samo u djece starije od 6 godina (12-33).



Slika 1. Grafički prikazi sastava, farmaceutskog oblika te indikacije biljnih lijekova odobrenih u RH za liječenje kašlja u djece

Prema mehanizmu djelovanja djelatnih tvari, većina se lijekova nalazi u skupini ekspektoransa, pa se koriste za olakšavanje iskašljavanja, dok ih samo nekoliko sadrži ekstrakte koji djeluju kao antitusici te ublažavaju nadražaj ždrijela i povezani suhi kašalj (Slika 1c). Iznimka je Bronhostop (Sine) sirup koji se može primjenjivati neovisno o vrsti kašlja zbog dvostrukog mehanizma djelovanja. Ekstrakt timijanove zeleni djeluje kao ekspektorans dok polisaharidni ekstrakta bijelog sljeza oblažu nadraženu sluznicu i smanjuju podražaj na kašalj. Trajanje primjene ovih biljnih lijekova je od 5 do 7 dana, osim Gelomyrtola koji se kod akutnih stanja

može primjenjivati do 10 dana, uz mogućnost dugotrajnijeg liječenja kod kroničnih respiratornih bolesti. U slučaju da se simptomi ne poboljšaju nakon primjene navedenih biljnih lijekova ili ako se tegobe tijekom primjene pogoršaju, ako se pojavi nedostatak daha, povišena temperatura ili gnojni ili krvavi iskašljaj, odmah se treba obratiti liječniku. Djeca do 2 godine starosti ne smiju uzimati ove lijekove zbog mogućeg pogoršanja simptoma bolesti dišnih putova. Kontraindikacije su preosjetljivost na djelatne tvari (biljni ekstrakti ili eterična ulja) ili neku drugu biljku iz porodice kojoj pripada biljna vrsta za dobivanje djelatne tvari. Neposredno nakon uzimanja lijekova s biljnim drogama koje djeluju kao demulcensi (*Lichen isladicus*, *Plantaginis lanceolatae folium*) preporuča se da bolesnik ne uzima hranu niti piće jer mogu ubrzati odstranjivanje lijeka sa sluznice usta i ždrijela. Kod primjene pripravaka na bazi bršljana poseban je oprez potreban kod pacijenata s gastritisom ili čirom želuca. Moguće nuspojave lijekova koji sadrže timijanovu zelen i bršljanov list su gastrointestinalne tegobe (mučnina, dijareja, povraćanje) i alergijske reakcije (urtikarija, osip kože, dispneja) (12-33).

Tablica 1. Pregled biljnih lijekova za liječenje kašlja u djece odobrenih u RH (11)

NAZIV LIJEKA	DJELATNA TVAR	SASTAV	FARMACEUTSKI OBLIK	INDIKACIJA	DOZIRANJE	TRAJANJE PRIMJENE
Bronchipret oralna otopina (12)	Thymi herbae extractum fluidum Hederae helicis folii extractum fluidum	100 mL (112 g) otopine sadrži: 16,8 g tekućeg ekstrakta iz <i>Thymus vulgaris</i> L. i/ili <i>T. zygis</i> L., herba (timijanova zelen) (1 : 2-2,5), ekstrakcijsko otapalo: amonijeva otopina 10 % m/m : glicerol 85 % m/m : etanol 90 % V/V : pročišćena voda (1 : 20 : 70 : 109) 1,68 g tekućeg ekstrakta iz <i>Hedera helix</i> L., folium (bršljanov list) (1 : 1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 70 % V/V	oralna otopina	akutni bronhitis popraćen produktivnim kašljem	2-5 god: 3,2 mL 3x dan 6-11 god: 4,3 mL 3x dan 12-18 god: 5,4 mL 3x dan	7 dana
Bronchostop pastile* (13)	Thymi herbae extractum siccum	59,5 mg suhog ekstrakta iz <i>Thymus vulgaris</i> L. i/ili <i>T. zygis</i> L., herba (timijanova zelen) (7-13 : 1), ekstrakcijsko otapalo: voda	pastila	produktivni kašalj povezan s prehladom	6-12 god: 1 pastila 3x dan 13-18 god: 1-2 pastile svaka 3-4 h 4-6x dan	5 dana
Bronchostop sirup* (14)	Thymi herbae extractum fluidum Althaeae radices extractum fluidum	5 mL (5,7 g) otopine sadrži: 0,77 g tekućeg ekstrakta iz <i>Thymus vulgaris</i> L. i/ili <i>T. zygis</i> L., herba (timijanova zelen) (1 : 2-2,5) ekstrakcijsko otapalo: amonijeva otopina 10 % m/m : glicerol 85 % m/m : etanol 90 % V/V : voda (1 : 20 : 70 : 109) 0,66 g tekućeg ekstrakta iz <i>Althaea officinalis</i> L., radix (korijen običnog bijelog sljeza) (1 : 20) ekstrakcijsko otapalo: voda	oralna otopina	produktivni kašalj povezan s prehladom i nadražaj ždrijela povezan s kašljem	6-12 god: 5 mL svaka 4 h (najviše 6x dan) 13-18 god: 10 mL svaka 2-3 h (najviše 6x dan)	5 dana

*tradicionalni biljni lijek

Tablica 1. Pregled biljnih lijekova za liječenje kašlja u djece odobrenih u RH (11) - nastavak

NAZIV LIJEKA	DJELATNA TVAR	SASTAV	FARMACEUTSKI OBLIK	INDIKACIJA	DOZIRANJE	TRAJANJE PRIMJENE
Bronchostop Sine sirup* (15)	Thymi herbae extractum siccum Althaeae radice extractum fluidum	15 mL (16,7 g) otopine sadrži: 0,12 g suhog ekstrakta iz <i>Thymus vulgaris</i> L. i/ili <i>T. zygis</i> L., herba (timijanova zelen) (7-13 : 1), ekstrakcijsko otapalo: voda 0,83 g tekućega ekstrakta iz <i>Althaea officinalis</i> L., radix (korijen običnog bijeloga sljeza) (1 : 12-14), ekstrakcijsko otapalo: voda	oralna otopina	produktivni kašalj povezan s prehladom i nadražaj ždrijela povezan s kašljem	4-12 god: 7,5 mL svaka 3-4 h 4-6x dan 13-18 god: 15 mL svaka 3-4 h 4-6x dan	5 dana
Bronchostop Duo oralne gumaste pastile* (16)	Thymi herbae extractum siccum Althaeae radice extractum siccum	jedna pastila sadrži: 51,1 mg suhog ekstrakta iz <i>Thymus vulgaris</i> L. i <i>T. zygis</i> L., herba (timijanova zelen) (7-13 : 1), ekstrakcijsko otapalo: voda 4,5 mg suhog ekstrakta iz <i>Althaea officinalis</i> L., radix (korijen običnog bijelog sljeza) (7-9 : 1), ekstrakcijsko otapalo: voda	oralna gumasta pastila	nadražaj ždrijela i povezani suhi kašalj produktivni kašalj povezan s prehladom	6-11 god: 1 pastila svaka 3-4 h 4-6x dan 12-18 god: 2 pastile svaka 3-4 h 4-6x dan	5 dana
Bronchostop Trio oralna otopina* (17)	Althaeae radice extractum siccum Tiliae flos extractum siccum Plantaginis lanceolatae folium extractum siccum	15 mL (16,3 g) otopine sadrži: 187,5 mg suhog ekstrakta iz <i>Althaea officinalis</i> L., radix (korijen običnog bijelog sljeza) (7-9 : 1), ekstrakcijsko otapalo: voda 136,4 mg suhog ekstrakta <i>Tilia cordata</i> Miller, <i>T. platyphyllos</i> Scop., <i>Tilia x vulgaris</i> Heyne ili njihove mješavine, flos (lipov cvijet) (3-8 : 1), ekstrakcijsko otapalo: voda 150,0 mg suhog ekstrakta iz <i>Plantago lanceolata</i> L., folium (trpučev list) (4-6 : 1), ekstrakcijsko otapalo: voda	oralna otopina	suhi kašalj, kašalj tijekom noći, nadražaja ždrijela, vrućica (niskog stupnja)** i rani simptomi obične prehlade** **poticanje znojenja	4-11 god: 7,5 mL 3-4x dan 12-18 god: 15 mL do 4x dan	5 dana

*tradicionalni biljni lijek

Tablica 1. Pregled biljnih lijekova za liječenje kašlja u djece odobrenih u RH (11) - nastavak

NAZIV LIJEKA	DJELATNA TVAR	SASTAV	FARMACEUTSKI OBLIK	INDIKACIJA	DOZIRANJE	TRAJANJE PRIMJENE
Gelomyrtol forte 300 mg meke želučanootporne kapsule (18)	aetheroleum rectificatum <i>Eucalyptus globulus</i> <i>Citrus sinensis</i> <i>Citrus limon</i> <i>Myrtus communis</i>	jedna kapsula sadrži: 300 mg destilata mješavine od <i>Eucalyptus globulus</i> Labill., aetheroleum rectificatum (pročišćeno eukaliptusovo eterično ulje), <i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck, aetheroleum rectificatum (pročišćeno eterično ulje slatke naranče), <i>Citrus limon</i> (L.) Burman fil., aetheroleum rectificatum (pročišćeno limunovo eterično ulje) i <i>Myrtus communis</i> L., aetheroleum rectificatum (pročišćeno eterično ulje mirte) (66 : 32 : 1 : 1 m/m)	meka želučanootporna kapsula	akutna i kronična upala donjih dišnih putova (bronha) i upala sinusa	6-12 god: akutna upalna stanja 1 kapsula 1-3x dan, kronična upalna stanja 1-2 x dan 13-18 god: akutna upalna stanja 1 kapsula 3-4x dan, kronična upalna stanja 2-3 x dan	ovisi o simptomima 10 dana kod kroničnih respiratornih bolesti moguće je dugotrajnije liječenje
Hedecton sirup (19)	<i>Hederae heli- cis folii extractum siccum</i>	100 mL sirupa sadrži 0,7 g suhog ekstrakta iz <i>Hedera helix</i> L., folium (bršljanov list) (4-8 : 1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 30 % m/m	sirup	produktivni kašalj	2-5 god: 2,5 mL 2x na dan 6-11 god: 5 mL 2x dan 12-18 god: 5 mL 3x dan	7 dana
Hedelix kapi* (20)	<i>Hederae heli- cis folii extractum spissum</i>	1 mL otopine (31 kap) sadrži 0,04 g gustog ekstrakta iz <i>Hedera helix</i> L., folium (bršljanov list) (2,2-2,9 : 1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 50 % V/V i propilenglikol (98 : 2 m/m)	oralne kapi, otopina	produktivni kašalj uslijed obične prehlade dišnog sustava	4 god: 16 kapi 3x dan 5-12 god: 21 kap 3x dan 13-18 god: 31 kap 3x dan	7 dana
Hedelix sirup* (21)	<i>Hederae heli- cis folii extractum spissum</i>	100 mL sirupa sadrži 0,8 g gustog ekstrakta iz <i>Hedera helix</i> L., folium (bršljanov list) (2,2-2,9 : 1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 50 % V/V i propilenglikol (98 : 2 m/m)	sirup	produktivni kašalj uslijed obične prehlade dišnog sustava	4 god: 2,5 mL 3x dan 5-12 god: 2,5 mL 4x dan 13-18 god: 5 mL 3x dan	7 dana

*tradicionalni biljni lijek

Tablica 1. Pregled biljnih lijekova za liječenje kašlja u djece odobrenih u RH (11) - nastavak

NAZIV LIJEKA	DJELATNA TVAR	SASTAV	FARMACEUTSKI OBLIK	INDIKACIJA	DOZIRANJE	TRAJANJE PRIMJENE
Hederan sirup (22)	Hederae helicis folii extractum siccum	1 mL sirupa sadrži 3,675 mg suhog ekstrakta iz <i>Hedera helix</i> L., folium (bršljanov list) (4-8 : 1); ekstrakcijsko otapalo: etanol 30 % m/m	sirup	bolesti dišnog sustava praćene produktivnim kašljem	2-5 god: 3 mL 3x dan 6-11 god: 6 mL 3x dan 12-18 god: 9 mL 3x dan	7 dana
Herbion sirup od bršljana (23)	Hederae helicis folii extractum siccum	1 mL sirupa sadrži 7 mg suhog ekstrakta iz <i>Hedera helix</i> L., folium (bršljanov list) (5-7,5 : 1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 30 % m/m	sirup	produktivni kašalj	2-5 god: 2,5 mL 2x dan 6-11 god: 5 mL 2x dan 12-18 god: 5-7,5 mL 2x dan	7 dana
Herbion sirup od islandskog lišaja* (24)	Lichen islandicus extractum spissum	1 mL sirupa sadrži 6 mg gustog ekstrakta iz <i>Cetraria islandica</i> (L.) Acharius s. l., thallus, što odgovara 96-108 mg islandskog lišaja, ekstrakcijsko otapalo: voda	sirup	nadraženost sluznice usta i ždrijela i povezanog suhog kašlja	2-4 god: 2,5 mL do 4x dan (uz liječnici savjet) 4-10 god: 5 mL do 4x dan 10-16 god: 10 mL do 4x dan 16-18 god: 15 mL do 4x dan	7 dana
Herbion sirup od jaglaca* (25)	Primulae radices et Thymi herbae extractum aquosum	5 mL sirupa sadrži: 3,08 g tekućeg ekstrakta iz <i>Primulae veris</i> L. i/ili <i>P. elatior</i> (L.) Hill, radix (jaglačev korijen) i <i>Thymus vulgaris</i> L. i/ili <i>T. zygis</i> L., herba (timijanova zelen) što odgovara 0,22-0,51 g jaglačeva korijena i 0,62 g timijanove zeleni, ekstrakcijsko otapalo: voda	sirup	produktivni kašalj povezan s prehladom	12-18 god: 5 mL 4x dan	7 dana
Herbion sirup od trputca* (26)	Plantaginis lanceolatae folium et Malvae sylvestris flos extractum aquosum natrijev askorbat	5 mL sirupa sadrži: 2,5 g tekućeg ekstrakta iz <i>Plantago lanceolata</i> L. s.l., folium (list trputca) i <i>Malva sylvestris</i> L., flos (cvijet crnog sljeza) što odgovara 0,25 g lista trputca i 0,25 g cvijeta crnog sljeza, ekstrakcijsko otapalo: voda 65 mg askorbatne kiseline	sirup	suhi nadražajni kašalj koji prati bolesti gornjih dišnih putova	4-7 god: 5 mL 3x dan 7-14 god: 5-10 mL 3x dan 14-17 god: 10 mL 3-5x dan	5-7 dana

*tradicionalni biljni lijek

Tablica 1. Pregled biljnih lijekova za liječenje kašlja u djece odobrenih u RH (11) - nastavak

NAZIV LIJEKA	DJELATNA TVAR	SASTAV	FARMACEUTSKI OBLIK	INDIKACIJA	DOZIRANJE	TRAJANJE PRIMJENE
Herbion pastile od bršljana (27)	Hederae heli- cis folii extractum siccum	jedna pastila sadrži 35 mg suhog ekstrakta iz <i>Hedera helix</i> L., folium (bršljanov list) (5-7,5 : 1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 30 % (m/m)	pastila	produktivni kašalj	6-11 god: 1 pastila 2x dan 12-18 god: 1 pastila 3x dan	7 dana
Mucoplant forte sirup od bršljana u vrećici (28)	Hederae heli- cis folii extractum siccum	1 vrećica (5 mL) sadrži 33 mg suhog ekstrakta iz <i>Hedera helix</i> L. folium (bršljanov list) (4-8 : 1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 30 % (m/m)	sirup	produktivni kašalj	12-18 god: 1 vrećica 3x dan 6-11 god: 1 vrećica 2x dan	7 dana
Mucoplant sirup od bršljana (29)	Hederae heli- cis folii extractum siccum	1 mL sirupa sadrži 1,54 mg suhog ekstrakta <i>Hedera helix</i> L. folium (bršljanov list) (4-8 : 1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 30 % (m/m)	sirup	produktivni kašalj	2-5 god: 10 mL 2x dan 6-11 god: 15 mL 2x dan 12-18 god: 15 mL 3x dan	7 dana
Prospan akut šumeće tablete (30)	Hederae heli- cis folii extractum siccum	1 šumeća tableta sadrži 65 mg suhog ekstrakta iz <i>Hedera helix</i> L., folium (bršljanov list) (5-7,5 : 1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 30 % m/m	šumeća tableta	produktivni kašalj kod bolesti dišnog sustava	6-12 god: ½ tablete 2x dan 12-18 god: 1 tableta ujutro i ½ tablete navečer	7 dana
Prospan Liquid oralna otopina (31)	Hederae heli- cis folii extractum siccum	1 vrećica (5 mL) sadrži 35 mg suhog ekstrakta iz <i>Hedera helix</i> L. (bršljanov list) (5-7,5 : 1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 30 % m/m	oralna otopina	produktivni kašalj kod bolesti dišnog sustava	6-12 god: 5 mL 2x dan 12-18 god: 5 mL 3x dan	7 dana
Prospan meke pastile (32)	Hederae heli- cis folii extractum siccum	1 meka pastila sadrži 26 mg suhog ekstrakta iz <i>Hedera helix</i> L., folium (bršljanov list) (5-7,5 : 1), ekstrakcijsko otapalo: 30 % etanol m/m	meka pastila	produktivni kašalj kod bolesti dišnog sustava	6-12 god: 1 pastila 2x dan 12-18 god: 1 pastila 4x dan	7 dana
Prospan sirup (33)	Hederae heli- cis folii extractum siccum	1 mL oralne otopine sadrži 7 mg suhog ekstrakta iz <i>Hedera helix</i> L., folium (bršljanov list) (5-7,5 : 1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 30 % m/m	oralna otopina	produktivni kašalj kod bolesti dišnog sustava	2-6 god: 2,5 mL 2x dan 6-12 god: 5 mL 2x dan 12-18 god: 5 mL 3x dan	7 dana

1.4. Biljne droge kao djelatne tvari lijekova za liječenje kašlja u djece odobrenih u RH

1.4.1. Hederae folium

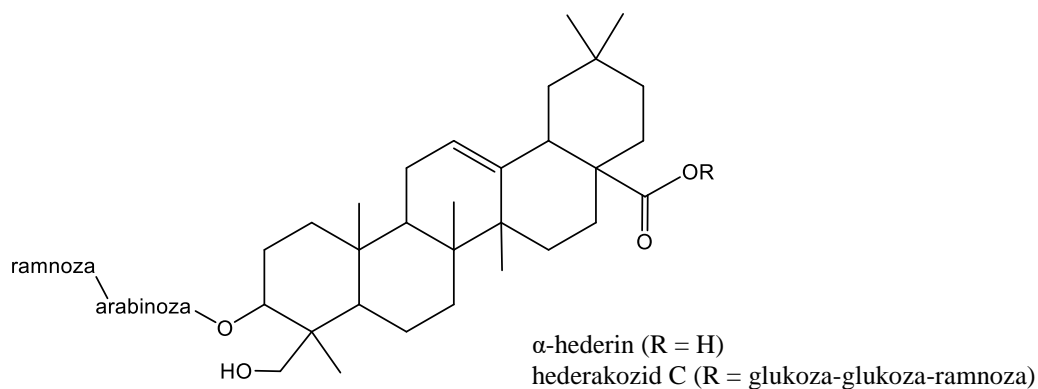
Ljekarnički naziv Hederae folium (bršljanov list) označava cijele ili rezane osušene listove vrste *Hedera helix* L. (Araliaceae) koji su sakupljeni u proljeće ili ljeto (34). Bršljan je drvenasta vazdazelena biljka koja se pomoću adventivnog korijenja penje po raznim podlogama (zidovi, stijene, debla drugog drveća i sl.) ili puže po tlu. Može doseći visinu i do 30 m. Listovi su zimzeleni, naizmjenični, kožasti, oblo šiljasti ili peterokrpasti. Žutozeleni cvjetovi formiraju štitasti cvat. Plod je mesnata boba sa 3-5 sjemenki, u početku zelena, a u zreлом stadiju modrocna (Slika 2). Bršljan je rasprostranjen na području Europe i jugozapadne Azije. Na mnogim područjima Amerike i Australije invazivna je vrsta (35, 36).



Slika 2. *Hedera helix* L. i Hederae folium

(preuzeto s <https://www.bachari.gr/en/herbs/ivy-leaves-hederae-helices-folium>)

Glavne djelatne sastavnice bršljanovog lista su triterpenski saponini koji su prisutni u obliku bisdesmozida (glikozidi hederagenina, oleanolne kiseline i bajogenina) i manje zastupljenih monodesmozida (α -hederin i hederagenin-3-O-glukozid) (Slika 3). U drogi su također prisutni flavonoidi, fenolne kiseline, scopolin, poliacetileni, fitosteroli, eterično ulje, hamamelitol te aminokiseline (37). Prema Europskoj farmakopeji, biljni materijal se standardizira na udio hederakozida C koji ne smije biti manji od 3 % (34).



Slika 3. Bioaktivne sastavnice droge *Hederae folium*

Suvremena fitoterapija preporučuje primjenu bršljanovog lista kao ekspektoransa kod produktivnog kašlja. Prema Europskoj agenciji za lijekove, fitopreparati s bršljanom registriraju se u kategoriji biljnih lijekova provjerene medicinske uporabe. Glavni se terapijski učinak pripisuje djelovanju α -hederina, odnosno hederakozida C koji se u organizmu metabolizira u α -hederin. Znanstvena su istraživanja pokazala da α -hederin djeluje bronhodilatacijski i sekretolitički tako što sprječava internalizaciju β_2 receptora na površini stanica mišića bronha i epitela pluća. Rezultat povećane aktivacije β_2 receptora je opuštanje glatkih mišića bronha te proizvodnja surfaktanta u alveolarnim stanicama tipa II, čime se smanjuje viskoznost sluzi. Bršljanov list djeluje i antibakterijski što također doprinosi liječenju kašlja budući je najčešće posljedica infekcija gornjeg respiratornog trakta, posebno obične prehlade. Preparati bršljana najčešće dolaze kao monopreparati i imaju dobar sigurnosni profil (37-39).

1.4.2. Thymi herba

Farmakopejsku drogu Thymi herba (timijanova zelen) čine cjeloviti listovi i cvijetovi odvojeni od prethodno osušenih stabljika vrste *Thymus vulgaris* L. i/ili vrste *Thymus zygis* L. (Lamiaceae) (34). Vrste roda *Thymus* čine višegodišnji, aromatični polugrmovi s uspravnim ili puzajućim stabljikama koje su u donjem dijelu odrvenjele. Timijan (*T. vulgaris*) je polugrm visok 10 do 30 cm, dok je španjolski timijan (*T. zygis*) nešto niži. Listovi su sivozeleni, nasuprotni, pustenasti, linearni do eliptični, s cjelovitim rubom savijenim prema naličju, na kratkoj peteljci ili sjedeći. Kod timijana su dugi 5-10 mm i široki 0,8-2,5 mm dok španjolski timijan ima uže listove. Cvijetovi su dvousnati sastavljeni od svijetloljubičastih cvjetića kod timijana i bijelkastih cvjetića kod vrste *T. zygis* (Slika 4). Vrste roda *Thymus* L. rastu na čitavom euroazijskom području. Timijan raste samoniklo u središnjoj i južnoj Europi, na Balkanu i Kavkazu, dok se drugdje intenzivno uzgaja. Španjolski timijan autohtono raste na Pirinejskom poluotoku te Balearskim otocima (40).

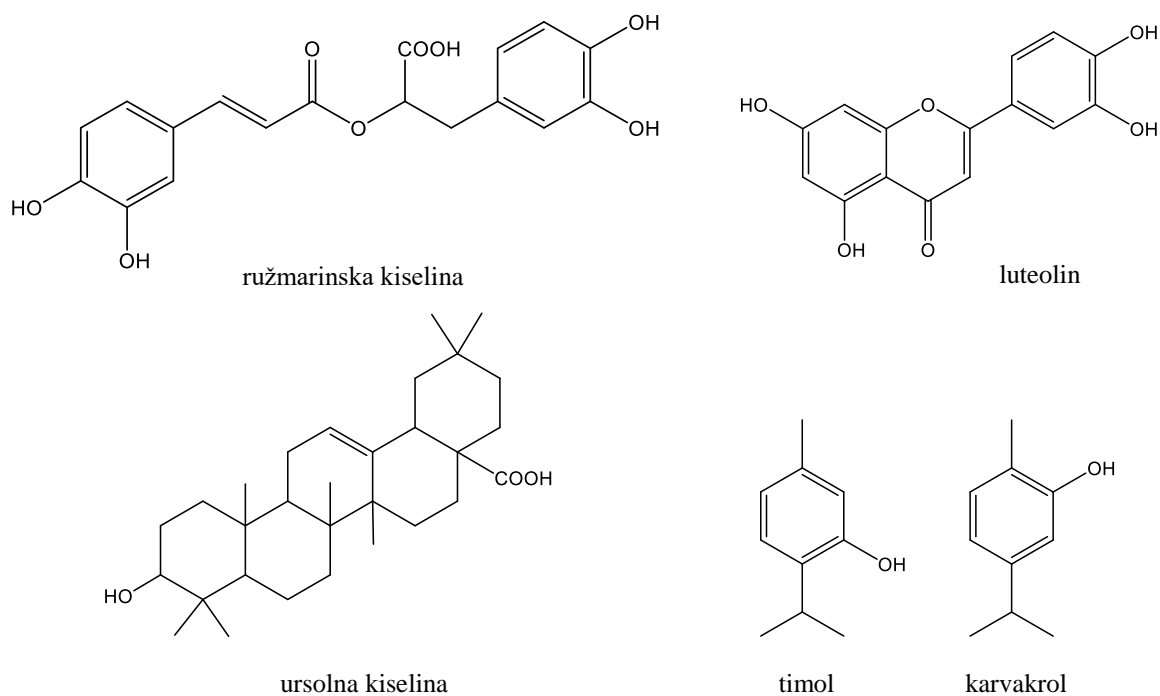


Slika 4. *Thymus vulgaris* L., *Thymus zygis* L. i Thymi herba

(preuzeto s <https://www.wildflowersprovence.fr/plant/thymus-vulgaris/>,
<https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:77171806-1> i
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Thymi_herba_by_Danny_S._-_001.jpg)

Terapijska primjena timijanove zeleni temelji se na prisutnosti eteričnog ulja i nehlapljivih bioaktivnih sastavnica kao što su flavonoidi (glikozidi luteolina), fenolne kiseline (ružmarinska

kiselina), trjeslovine, triterpeni (derivati oleanolne i ursolne kiseline) i saponini (Slika 5). Prema Europskoj farmakopeji, biljni materijal se kvantificira na udio eteričnog ulja, koji nije manji od 12 mL/kg eteričnog ulja, te na udio hlapljivih fenola, timola i karvakrola, koji ne smije biti manji od 40 % (34, 42).



Slika 5. Bioaktivne sastavnice droge Thymi herba

Terapijska primjena timijana temelji se na iskustvu dugotrajne upotrebe, a može se primjenjivati interno i topički. Interno se primjenjuje kao ekspektorans kod kašlja povezanog s prehladom. Djeluje bronholitički i sekretomotorički, a za takvo djelovanje su većim dijelom zaslužni timol i karvakrol. Provedena su istraživanja spazmolitičkog djelovanja timola i karvakrola na glatke mišiće dušnika i ileuma. Istraživanja su pokazala kako sastavnice djeluju opuštajuće na glatke mišiće te blokiraju K^+ , Ba^{2+} ili acetilkolinom-inducirane kontrakcije dušnika. Timol opušta mišiće dušnika interakcijom s α_1 , α - i β -receptorima. Topički se primjenjuje kod upale desni, ždrijela i grla, a djeluje protuupalno i antimikrobno. (42-44).

1.4.3. *Primulae radix*

Ljekovitu biljnu drogu ljekarničkog naziva *Primulae radix* (jaglačev korijen) čine osušeni podanci s korijenjem vrsta *Primula veris* L. i *Primula elatior* Hill. (Primulaceae) (34). Diljem svijeta raste više od 400 vrsta jaglaca, a u farmaciji su značajne samo ove dvije, proljetni jaglac (*P. veris*) i visoki jaglac (*P. elatior*). Ove višegodišnje biljke su vrlo slične habitusom. Visoke su do 30 cm, imaju kratak podanak obrastao tankim i dugim korijenjem i listove skupljene u prizemnu rozetu. Listovi su im naborani, kožasti, dugoljasto jajastog oblika i postepeno prelaze u široku peteljku. Najlakše ih razlikujemo po cvjetovima koji se razvijaju u štitastom cvatu na vrhu bezlisne stapke. Proljetni se jaglac prepoznaje po mirisnim zlatnožutim cvjetovima, dok u visokog jaglaca na dužoj stabljici nalazimo veće, blijedožute i bezmirisne cvjetove (Slika 6). Obje su vrste rasprostranjene u Europi i Aziji, ali ih nalazimo na različitim staništima. Proljetni jaglac raste uglavnom na sunčanim i suhim livadama gorskih područja, dok visoki jaglac raste u planinskim predjelima (44, 45).

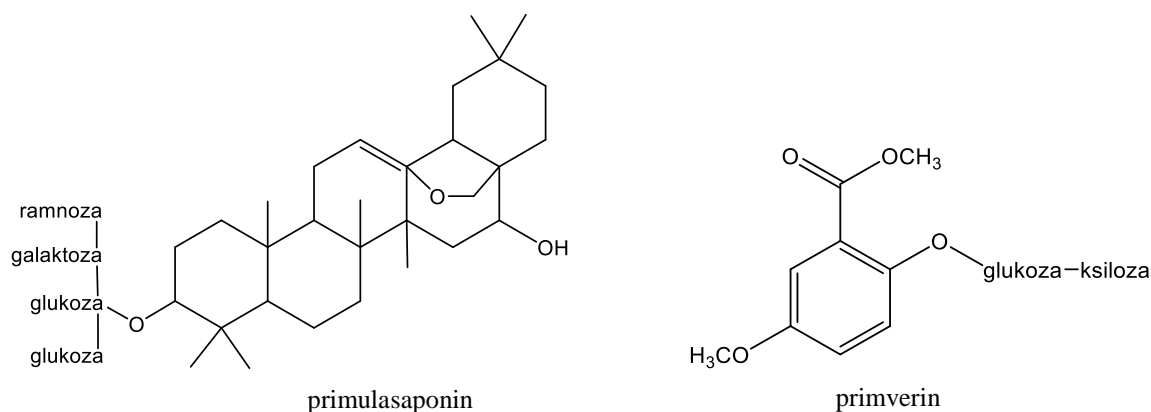


Slika 6. *Primula veris* L., *Primula elatior* Hill. i *Primulae radix*

(preuzeto s https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Primula_veris_001.JPG i

https://ceb.wikipedia.org/wiki/Primula_elatior)

Za ljekovito djelovanje jaglaca zaslužni su triterpenski saponini (3-12 %). Udio djelatnih tvari je vrlo promjenjiv, ovisno o podrijetlu, uvjetima uzgoja, starosti biljke i vremenu sakupljanja. Najzastupljeniji spoj vrste *P. veris* je primulasaponin, dok su u biljnoj vrsti *P. elatior* glavne bioaktivne sastavnice primakrosaponin i priverosaponin B. Oba jaglaca sadrže i fenolne glikozide (do 2,3 %), primulaverin i primverin, koji tijekom sušenja enzimatskom hidrolizom daju estere metoksisalicilne kiseline odgovorne za karakterističan miris droge (Slika 7) (46).



Slika 7. Bioaktivne sastavnice droge *Primulae radix*

Jaglačev korijen se tradicionalno primjenjuje kao ekspektorans kod kašlja povezanog s prehladom. Saponini jaglaca lokalno nadražuju sluznicu želuca, što refleksno potiče bronhijalnu sekreciju te rezultira povećanjem volumena i smanjenjem viskoznosti izlučene sluzi. Također, izravno nadražuju sluznicu dišnog sustava i pospješuju bronhijalnu sekreciju te razrjeđuju gustu sluz zbog svojih površinsko-aktivnih svojstava. U propisanim dozama primjena jaglaca se smatra sigurnom, dok prekomjerno uzimanje može uzrokovati mučninu, proljev i povraćanje. Poseban oprez je potreban kod osoba s astmom, gastritisom ili čirom na želucu (46, 47).

1.4.4. *Althaeae radix*

Biljnu drogu *Althaeae radix* (korijen bijelog sljeza) čini oguljeni ili neoguljeni, cijeli ili rezani, osušeni korijen vrste *Althaea officinalis* L. (Malvaceae) (34). Bijeli sljez je višegodišnja zeljasta biljka s uspravnom drvenastom stabljikom koja može narasti i do 1,5 m. Listovi su naizmjenični, trokutasto ovalni, prema vrhu šiljasti, nazubljenog ruba. Prizemni listovi imaju dugu peteljku, a gornji su na kraćoj peteljci. Stabljika i listovi su prekriveni gustim dlakama što im daje sivozelenu boju. Cvjetovi su bijeli ili svijetloužičasti s 5 srcolikih latica (Slika 8). Biljka raste u Europi, Aziji i Sjevernoj Americi. Bijeli sljez je biljka koja voli vlažna i slana mjesta pa je susrećemo na livadama, obalama rijeka i blizu morske obale. Najkvalitetniji korijen dobiva se od dvo- i trogodišnjih biljaka i najčešće se mundira (guli) kako bi se spriječila zamjena sa sličnim i potencijalno štetnim korijenjem (45).



Slika 8. *Althaea officinalis* L. i *Althaeae radix*

Korijen bijelog sljeza obiluje sluznim polisaharidima čiji udio varira od 5 do 20 %. Na udio ovih ljekovitih tvari utječe vrijeme sakupljanja i način obrade biljnog materijala. Polisaharidi se uglavnom sastoje od neutralne frakcije glukana i kiselih arabinogalaktana i galakturonoramnana. Osim tih glavnih djelatnih tvari, korijen sadrži škrob, pektin i saharozu, te malu količinu fenolnih spojeva i flavonoida. Za vrednovanje ove droge Europska farmakopeja propisuje određivanje broja bubrenja koji mora iznositi najmanje 10 (34, 48).

Korištenje korijena bijelog sljeza u farmaciji temelji se na tradicionalnoj primjeni. Kao demulcens, korijen bijelog sljeza se primjenjuje u simptomatskom liječenju nadražaja sluznice usne šupljine i grla praćenog suhim kašljem te kod blažih oblika gastrointestinalnih tegoba. Preklinička su istraživanja pokazala da korijen bijelog sljeza i njegove bioaktivne sastavnice oblažu sluznicu i umanjuju njenu upalu, smanjuju jačinu i učestalost kašlja tako što djeluju na serotoninске receptore tipa 2 te imaju blagotvorni učinak na probavni sustav. Korijen bijelog sljeza ima dobar sigurnosni profil, ali se pretpostavlja da bi apsorpcija lijekova mogla biti odgođena pa se ne preporučuje istovremena primjena drugih lijekova (48, 49).

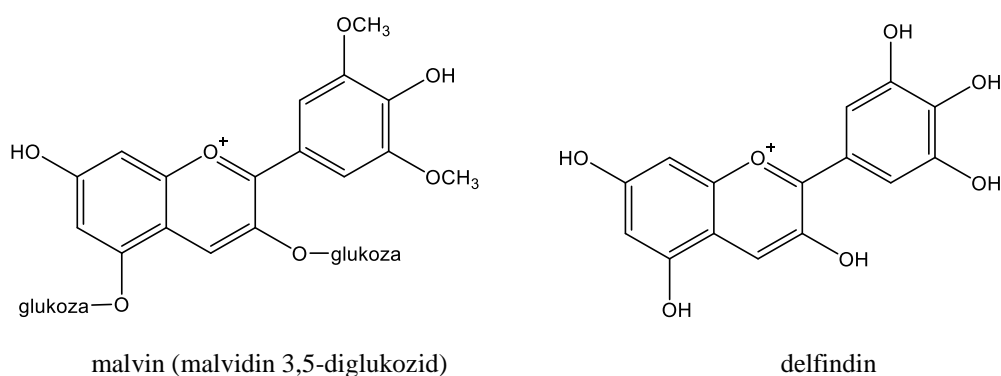
1.4.5. *Malvae sylvestris flos*

Ljekarnički naziv *Malvae sylvestris flos* (cvijet crnog sljeza) označava cijele osušene cvjetove ili dijelove osušenih cvjetova vrste *Malva sylvestris* L. ili njezinih uzgojenih varijeteta (Malvaceae) (34). Crni sljez je dvogodišnja ili višegodišnja biljka, preko 1 metar visine. Listovi su jednostavni, na dugim peteljkama, okruglog ili bubrežastog oblika, dlanasto zarezani na 3-9 režnjeva. Prekriveni su dlakama i s obje strane baršunasti. Cvjetovi se razvijaju u pazušcima listova, a sastavljeni su od 5 slobodnih latica, plavoljubičaste ili ružičaste boje, s 3 tamnije pruge (Slika 9). Crni sljez, raste u Europi, Aziji i sjevernoj Africi. Nalazimo je samoniklu u blizini naselja, na poljima, njivama, uz putove i na zapuštenim mjestima (50).



Slika 9. *Malva sylvestris* L. i *Malvae sylvestris flos*

Glavne bioaktivne sastavnice su sluzi koje čine čak 5-10 % kemijskog sastava cvijeta crnog sljeza. To su kiseli i neutralni polisaharidi, koji hidrolizom daju galaktozu, ramnozu, glukuronsku i galakturonsku kiselinu. Važne tvari su i antocijani, među kojima je najzastupljeniji malvin, a prisutni su i drugi glikozidi malvidina te delfindina (Slika 10). Kao i kod bijelog sljeza, Europska farmakopeja nalaže najmanji broj bubrenja cvijeta crnog sljeza te on iznosi 15 (34, 51).



Slika 10. Bioaktivne sastavnice droge *Malvae sylvestris flos*

Primjena droge *Malvae sylvestris flos* temelji se na tradicionalnoj primjeni, a koristi se kao demulcent za ublažavanje simptoma nadražene sluznice usta i ždrijela i povezanog suhog kašlja te kod blagih gastrointestinalnih tegoba. Preklinička su istraživanja pokazala antitusički, protuupalni, antimikrobni i antioksidacijski učinak cvijeta crnog sljeza. Jedno je *in vivo* istraživanje pokazalo da sluzi i kiseli polisaharid ramnogalakturonan izolirani iz cvijeta značajno ublažavaju kašalj. Sluz djeluje u području laringofarinksa, dok ramnogalakturonan ima učinak i u području dušnika i bronha te je pokazao bolje djelovanje od sluzi (51, 52).

1.4.6. *Plantaginis lanceolatae folium*

Ljekovitu biljnu drogu *Plantaginis lanceolatae folium* (trpučev list) čine cijeli ili fragmentirani osušeni listovi i stapke vrste *Plantago lanceolata* L. s.l. (Plantaginaceae) (34). Uskolisni trputac je višegodišnja zeljasta biljka s uskim, lancetastim listovima u prizemnoj rozeti na kojima se ističu uzdužne žile. Dugački su 30 cm, a široki 4 cm. Iz rozete listova uzdiže se cvatna stapka, dugačka do 50 cm, koja na vrhu nosi smeđi klasasti cvat. Cvjetovi se stapaju u klasaste cvatove na kojima se posebno ističu prašnici blijedo žute boje (Slika 11). Uskolisni je trputac vrlo rasprostranjena biljka koja raste gotovo u cijelom svijetu, a nalazimo je na livadama i travnjacima, te mu pogoduje neutralno ili lužnato tlo. Cvate od svibnja do rujna, a sabire se u vrijeme cvatnje da ne dođe do zamjene sa sličnim listovima, kao što je *Digitalis lanata* (53).



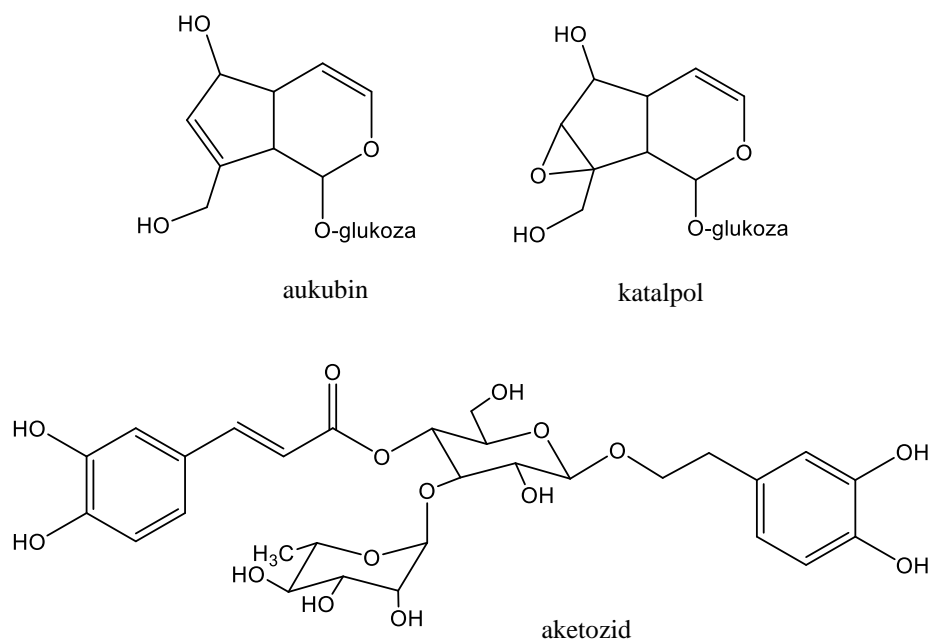
Slika 11. *Plantago lanceolata* L. i *Plantaginis lanceolatae folium*

(preuzeto s <http://tropical.theferns.info/viewtropical.php?id=Plantago+lanceolata> i

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Plantaginis_lanceolatae_folium_by_Danny_S._-_001.jpg)

Uskolisni je trputac bogat izvor različitih biološki aktivnih tvari. Glavne djelatne sastavnice su iridoidi (2-3 %), među kojima su najvažniji aukubin i katalpol, te sluzni polisaharidi (2-6 %) koji hidrolizom daju galakturonsku kiselinu, glukozu, ramnozu i manozu. Važne tvari koje također doprinose ljekovitom djelovanju su i fenolne sastavnice kao što su feniletanoidni glikozidi (akteozid), flavonoidi (glikozidi apigenina i luteolina), trjeslovine i saponini (Slika

12). Prema Europskoj farmakopeji biljni materijal se standardizira na udio ukupnih derivata orto-dihidroksicimetne kiseline koji nije manji od 1,5 %, izražen kao akteozid (34, 54).



Slika 12. Bioaktivne sastavnice droge *Plantaginis lanceolatae folium*

Tradicionalno se primjenjuje kao demulcent za ublažavanje simptoma nadražene sluznice usta i ždrijela i povezanog suhog kašlja. Sluzni polisaharidi oblažu sluznicu adsorbirajući se na mukoznu membranu, dok iridoidi i fenolne sastavnice djeluju protuupalno, antimikrobno i spazmolitičko (54, 55).

1.4.7. Lichen islandicus

Ljekarnički naziv Lichen islandicus označava cijelu ili rezanu, osušenu steljku vrste *Cetraria islandica* (L.) Acharius s.l. (Parmeliaceae) (34). Islandski lišaj ima grmastu, obilno razgranjenu steljku visoku do 15 cm. Pojedini su ogranči steljke žljebasti ili gotovo svinuti u cijev, na rubu trepavičavi i nazubljeni. Gornja strana, okrenuta svjetlu, maslinastozelena je do kestenjastosmeđa, a donja svijetlozelena do siva, s bijelim pjegama (Slika 13). Raste na sjevernoj hemisferi, na sjeveru pretežito u tundrama, a u južnim područjima u planinskim travnjacima. Posebice obilno raste u podnožjima vulkanskih stijena na Islandu. Kod nas je strogo zaštićena vrsta, a nalazi se na području Velebita i Dinare (45).

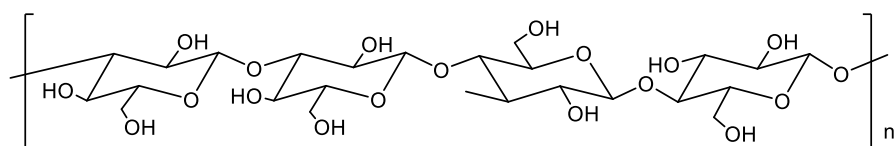


Slika 13. *Cetraria islandica* (L.) Achar i Lichen islandicus

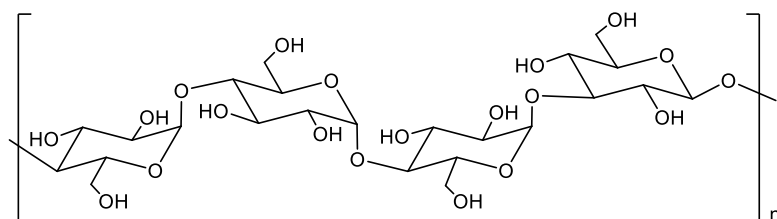
(preuzeto s https://calphotos.berkeley.edu/cgi/img_query?enlarge=0000+0000+0908+1267)

Glavne bioaktivne sastavnice islandskog lišaja su polisaharidi (25-50 %) i gorke lišajne kiseline. Polisaharidnu frakciju topljivu u vodi čine homopolisaharidi glukanskog tipa: lihenan, škrobu sličan polimer β -D-glukoze, i izolihenana koji je polimer α -D-glukoze. Sluzni heteropolisaharidi prisutni u drogi hidrolizom daju manozu, galaktozu, glukozu i pripadajuće uronske kiseline. Najvažnije lišajne kiseline su cetrarna, protocetrarna, fumarprotocetrarna i protolihestearinska kiselina (Slika 14) (56, 57).

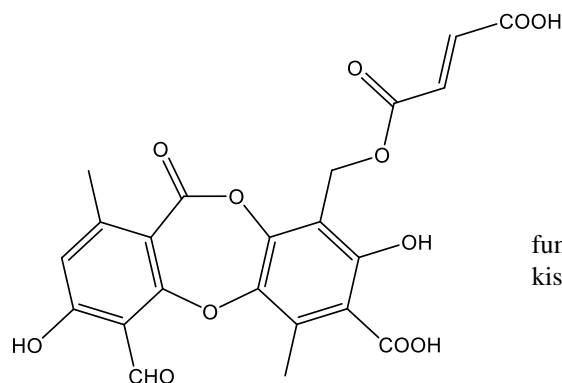
Islandski lišaj se primjenjuje kod suhog i nadražajnog kašlja, blage upale i nadraženosti sluznice usne šupljine i ždrijela, uključujući promuklost i grlobolju te za poticanje teka. Djeluje kao demulcent tako da sluzi oblažu sluznicu, dok gorke lišajne kiseline doprinose antimikrobnom i protuupalnom djelovanju. Steljka se primjenjuje i u prehrani zbog sadržaja ugljikohidrata, vitamina i minerala. Bioadhezivni učinak pokazali su polisaharidi u *ex vivo* studiji. Antimikrobni učinak islandski je lišaj pokazao na mnogim Gram pozitivnim bakterijama, a protolichestearinska kiselina inhibira rast mnogih bakterijskih sojeva. Vjeruje se da droga postiže protuupalno djelovanje promjenom učestalosti sekrecije pojedinih citokina. Istovremena primjena s lijekovima može utjecati na njihovu apsorpciju pa se preporučuje pripravke s islandskim lišajem uzeti pola do sat vremena prije ili poslije primjene lijekova. Nadalje, treba izbjegavati istovremeno uzimanje s varfarinom jer se primjenom islandskog lišaja smanjuje apsorpcija varfarina (56, 58).



lihenan



izolihenan



fumarprotocetrarna
kiselina

Slika 14. Bioaktivne sastavnice droge *Lichen islandicus*

1.4.8. Aethereolea

Eterična ulja su hlapljivi i aromatični sekundarni metaboliti, koji se iz biljaka dobivaju destilacijom, ekstrakcijom ili tiještenjem. Kompleksne su smjese velikog broja različitih molekula, od kojih su najzastupljeniji terpeni (oko 90 %). Najčešće je nekoliko sastavnica prisutno u većoj količini te one određuju fizikalno-kemijska svojstva eteričnog ulja i njegovo farmakološko djelovanje. Znanstvenim istraživanjima utvrđen je širok spektar bioloških učinaka eteričnih ulja što ukazuje na njihov veliki terapijski potencijal (59).

Destilat mješavine pročišćenih eteričnih ulja eukaliptusa, slatke naranče, limuna i mirte u omjeru 66 : 32 : 1 : 1 (mirtol, standardizirani ili ELOM-080) je registriran u RH kao biljni lijek, a indiciran je za liječenje akutnog i kroničnog bronhitisa te upale sinusa (18).

Eukaliptus (*Eucalyptus globulus* Labill., Myrtaceae) je vazdazeleno drvo 50-60 (100) m visoko. Listovi na mlađim dijelovima su duguljasto ovalni i uski, na vrhu šiljasti, a pri dnu sroliki, na kratkoj peteljci ili sjedeći. Na starijim granama se razvijaju listovi na dugoj peteljci, srpasto zavnuti, plavkastozelene boje i kožasti. Bijeli cvjetovi prisutni su od prosinca do svibnja (Slika 15a). Prirodno stanište ove biljke je Australije, ali se drugdje uzgaja (45).

Slatka naranča (*Citrus sinensis* L.) je zimzeleno drvo iz porodice Rutaceae, koje naraste do 10 m. Mirisni listovi su nasuprotni, eliptično do jajastog oblika. Bijeli cvjetovi se sastoje od pet latica. Plod je narančaste ili žute boje podijeljen na perikarp i endokarp, a sazrijeva od studenog do svibnja (Slika 15b). Porijeklom je iz Azije, ali se proširila na područje Pacifik i druga topla područja diljem svijeta (60).

Limun (*Citrus limon* L., Rutaceae) je zimzeleni je grm visok do 6 m. Listovi su eliptični, kožasti plitko nazubljeni i mirisni. Cvjetovi su također mirisni, bijele boje, a izvana malo crvenkasti. Cvate od svibnja do rujna. Plod je žute boje, ovalnog oblika, razdijeljen na 8-12 režnjeva (Slika 15c). Smatra se da je nastao križanjem, a odgovara mu topla klima (61).

Mirta (*Myrtus communis* L.) je tipična mediteranska biljka iz porodice Myrtaceae. Zimzeleni je grm visok do 5 m. Listovi su nasuprotni, cjeloviti, jajoliko lancetasti, kožasti. Izrazito su aromatični kad se zdrobe. Bijeli cvjetovi se nalaze na dugačkim stapkama smještenim u pazušcu listova. Cvate u lipnju i srpnju. Plod je mnogosjemena, tamnoplava boba (Slika 15d) (45).



Slika 15. *Eucalyptus globulus* Labill., *Citrus sinensis* L., *C. limon* L. i *Myrtus communis* L.

(preuzeto s https://en.wikipedia.org/wiki/Eucalyptus_globulus#/media/File:Starr_051123-5467_Eucalyptus_globulus.jpg, <https://sh.wikipedia.org/wiki/Naran%C4%8Da>, <https://www.amazon.in/Creative-Farmer-Citrus-Garden-Healthy/dp/B07SVL6MM4> i <https://www.plantea.com.hr/mirta/>)

Eterična ulja eukaliptusa i mirte se izoliraju destilacijom pomoću vodene pare iz listova, dok se eterična ulja slatke naranče i limuna dobivaju tiještenjem kore. Ulja se zatim postupcima destilacije dalje obrađuju i pročišćavaju. Mirtol je destilat četiri spomenuta pročišćena eterična ulja, te je u RH registriran pod trgovačkim nazivom Gelomyrtol. Jedna kapsula sadrži 300 mg standardiziranog mirtola, s najmanje 75 mg limonena, 75 mg 1,8-cineola i 20 mg α -pinena. Iako se ovi monoterpeni smatraju biološki aktivnim spojevima, farmakološkom djelovanju mirtola vrlo vjerojatno doprinose i ostale manje zastupljene sastavnice. Rezultati brojnih *ex vivo* i *in vivo* studija su pokazali da mirtol djeluje sekretolitički, mukolitički, sekretomotorički, protuupalno, antioksidacijski, antimikrobno i bronhospazmolitički (18, 62-65).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Kašalj je jedan od vrlo čestih simptoma u djece zbog kojeg roditelji traže pomoć liječnika ili se odlučuju za samoliječenje pa je primjena bezreceptnih lijekova za njegovo ublažavanje ili poticanje velika. Među OTC lijekovima (*engl.* Over the Counter) za kašalj važno mjesto zauzimaju različiti fitopreparati registrirani kao biljni lijekovi ili tradicionalni biljni lijekovi. Stoga je cilj ovoga rada dati pregled (tradicionalnih) biljnih lijekova za liječenje kašlja u djece u RH te relevantnih znanstvenih spoznaja o njihovoj djelotvornosti i sigurnosti.

3. MATERIJAL I METODE

Istraživanja u okviru ovog specijalističkog rada teorijskog su karaktera i uključuju pregled odobrenih (tradicionalnih) biljnih lijekova za liječenje kašlja u djece u RH te dostupne literature o dosadašnjim suvremenim znanstvenim spoznajama o biljnim tvarima i pripravcima koje ulaze u sastavu tih lijekova. U pretraživanju su korištene mrežne stranice relevantnih hrvatskih i europskih institucija (Agencija za lijekove i medicinske proizvode u Hrvatskoj i Europska agencija za lijekove) i elektronske bibliografske baze podataka (PubMed (Medline), Science Direct, Scopus i Cochrane Library). Prikupljeni podaci sistematično su prikazani, a obuhvaćaju klinička istraživanja o sigurnosti i djelotvornosti biljnih tvari i pripravaka kao djelatnih tvari lijekova za liječenje kašlja u djece odobrenih u RH.

4. REZULTATI – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

4.1. Klinička istraživanja bršljana

Bršljanov list najviše je istražena droga od svih koje ulaze u sastav odobrenih biljnih lijekova za liječenje kašlja u djece u RH. Dosadašnja klinička istraživanja pokazala su sigurnu i učinkovitu primjenu ekstrakta lista bršljana u terapiji produktivnog kašlja u odraslih i djece (37, 64).

Godine 2019. Schaefer i suradnici (67) proveli su randomiziranu kontrolnu kliničku studiju s ciljem istraživanja učinkovitosti bršljanovog suhog ekstrakta EA 575. Ispitanici su bile odrasle osobe, starije od 18 godina, s akutnim bronhitisom. Ukupno 209 ispitanika podijeljeno je u dvije skupine, od kojih je jedna primala aktivnu supstancu u tekućem obliku, dva puta dnevno po 7.5 mL ili tri puta dnevno po 5 mL, dok je druga je skupina primala placebo. Terapija je trajala dva tjedna. Učinkovitost se pratila pomoću testa „*Bronchitis Severity Score*“ (BSS) za akutni bronhitis u kojem se mjere simptomi: kašalj, mukus, piskanje, bol u prsnom košu i dispneja. Svaki se simptom boduje od nepostojećeg s 0 do vrlo značajnog sa 4. Nakon petog posjeta liječniku, odnosno 7. dana terapije, osobe koje su primale ekstrakt bršljana pokazale su statistički značajnu razliku u odnosu na osobe koje su primale placebo, čak 1,9 bodova manje na BSS testu. Između osoba koje su ukupnu dozu lijeka primale na različite načine nije primijećena značajna statistička razlika. Studija je potvrdila učinkovitost i sigurnost primjene ekstrakta bršljana u terapiji kašlja te je također pokazala da ne treba mijenjati prihvaćeni način doziranja lijeka. Iste je godine provedena još jedna slična randomizirana kontrolna studija na pacijentima s akutnim kašljem. U studiji je sudjelovao 181 pacijent podijeljen u dvije skupine, od kojih je jedna primala suhi ekstrakt bršljana, a druga placebo. Već nakon 48 sati uočena je značajna razlika između dvije skupine, a terapija je trajala sedam dana. Studija je ponovno pokazala učinkovitost EA 575 ekstrakta lista bršljana (68).

Pregled istraživanja ekstrakta lista bršljana EA 575 proveo je 2015. godine Lang sa suradnicima (69). U radu je dan pregled 18 kliničkih studija u kojima je sudjelovao ukupno 65383 pacijenta koji boluju od akutnih i kroničnih bolesti dišnih puteva. Zaključeno je da je primjena ekstrakta dobro utemeljena u terapiji različitih respiratornih bolesti.

Provedena je multicentrična opservacijska studija da bi se procijenila učinkovitost primjene sirupa s ekstraktom bršljana u liječenju produktivnog kašlja u djece. U studiju je bilo uključeno 5162 pacijenata u dobi od 2 do 12 godina s dijagnozom virusne ili bakterijske infekcije gornjeg dišnog sustava i bronhitisa. Djeca su primala Hedussin sirup (suhi ekstrakt iz *Hedera helix* L., folium) dva puta na dan, većinom u dozi 2 ili 4 mL, tijekom 7 do 14 dana. Primjena sirupa se pokazala učinkovitom jer je nakon terapije u više od 40 % djece kašalj prestao. Značajno se smanjio broj djece s učestalim i intenzivnim kašljem, noćnim kašljem te djece kojima je kašalj ometao svakodnevnu aktivnosti. Također, oko 70 % skrbnika djece bilo je vrlo zadovoljno terapijskim učinkom ispitivanog sirupa (70).

Cilj istraživanja koje su 2012. godine proveli Schmidt i suradnici (71) bio je ispitati prikladnost korištenja ekstrakta bršljana u liječenju pedijatrijskog kašlja. Paralelno su provedena dva neovisna neintervencijska istraživanja s jednakim dizajnom, a provedena su na 257 ispitanika. Ispitanici su bila djeca u starosti od jednog mjeseca do 13 godina s akutnim respiratornim katarom i/ili kroničnim bronhitisom. Pacijenti su u prosjeku deset dana primali terapiju galenskih pripravaka s ekstraktom bršljana, a učinkovitost i sigurnost su pratili liječnici. Sudionici su liječnike posjetili najmanje tri puta tijekom istraživanja. U prvom je istraživanju grupa djece primala Hedelix sirup, a u drugom Hedelix kapi. Učinkovitost se mjerila praćenjem kašlja, rinitisa, boli prilikom kašlja i disanja, mukusa, promuklosti, malaksalosti, znojenja i drhtavice, od 0 (nepostojeći) do 3 (značajni). Parametri poput osjećaja zdravlja i kvalitete sna mjerili su se ljestvicom 0 (izvrsno) do 4 (izrazito loše). Na kraju istraživanja ustanovljeno je da ne postoje značajne razlike u rezultatima između dvije skupine te su prikazani zajedno. Udio

ispitanika od 97.7 % pokazao je značajno smanjenje ili potpunu odsutnost početnih simptoma bolesti. Potvrđena je sigurnost korištenja bršljana u terapiji u svim dobnim skupinama, kao i učinkovitost. Ipak, studija nije imala kontrolnu skupinu te je značaj rezultata iz tog razloga ograničen.

Cwientzek i suradnici (72) proveli su randomiziranu dvostruko-slijepu studiju uspoređujući Hedelix kapi i Prospan kapi protiv kašlja. Cilj je bio utvrditi postoji li razlika u djelovanju gustog ekstrakta lista bršljana koji se nalazi u Hedelix kapima i ostalih vrsta ekstrakta u terapiji pacijenata s akutnim bronhitisom. Studija je provedena na 590 ispitanika u dobi od 2 godine i stariji, a mjerenja su provedena pomoću BSS testa. Ispitanici su bili podijeljeni u dvije grupe, jedni su u terapiji koristili Prospan kapi, a drugi Hedelix kapi tijekom sedam dana, tri puta dnevno. Na kraju terapije nije uočena značajna razlika u rezultatima između dvije skupine te je čak tolerancija djece na bršljanov ekstrakt pokazana većom. Studija također nije imala kontrolnu skupinu.

Neintervencijska opažajna studija iz 2011. godine istraživala je toleranciju i sigurnost filmom obloženih tableta s ekstraktom bršljanovog lista. Ispitanici su bili pacijenti u dobi od 11 godina i stariji, s prehladama praćenim kašljem ili kroničnim upalnim bolestima bronha. U terapiji su koristili filmom obložene tablete protiv kašlja Prospan® Cough Tablets (nisu dostupne u RH), dva puta dnevno po dvije tablete, najmanje sedam dana. Za aktivnu supstanciju iz ekstrakta uzet je hederakozid C. Suradljivost pacijenata ocjenjivala se s „dobra“, „osrednja“ i „loša“, a toleranciju su pacijenti ocjenjivali od loše do vrlo dobre. Ukupno 331 pacijenata sudjelovalo je u studiji, a pokazano je kako je tolerancija na lijek dobra do vrlo dobra. Rezultati studije u skladu su sa svim rezultatima dotadašnjih istraživanja (73).

Prospektivna opažajna postmarketinška studija iz 2009. godine također je dokazala sigurnu i učinkovitu primjenu ekstrakta lista bršljana u terapiji upalnih bolesti bronha u djece. Od 9657 ispitanika iz Latinske Amerike, u istraživanju je sudjelovalo 5181 djece svih dobi. Pacijenti koji

boluju od bronhitisa primali su sedam dana terapiju sa suhim ekstraktom lista bršljana u obliku sirupa. Hederakozid C je bio glavni aktivni spoj. Učinkovitost se procjenjivala pomoću ankete kao: A) potpuni izostanak kašlja, iskašljavanja, dispneje i boli u prsima; B) smanjenje navedenih simptoma; C) bez promjene; D) pogoršanje stanja. Također se procjenjivala i tolerancija kao vrlo dobra/dobra, osrednja i loša. Kod 95,1 % pacijenata terapija je bila učinkovita, neznatno slabija u djece u usporedbi s odraslima. Sigurnost se također pokazala vrlo dobrom. Značaj ove studije upravo je veliki broj ispitanika, raspon dobi djece iz 11 različitih zemalja (74).

Brattström i suradnici proveli su 2006. godine studiju o učinkovitosti bršljanovog sirupa Madaus i Prospan u djece s akutnim bronhitisom. Nakon deset dana terapije nije ustanovljena statistički značajna razlika u učinkovitosti lijekova. Ova studija ima klinički značaj upravo zbog kontrolne skupine (zlatni standard) (37).

Retrospektivno istraživanje na velikom broju ispitanika 2004. godine provela je Kraft (75) s ciljem provjere tolerancije suhog ekstrakta lista bršljana u djece. Ukupno 52478 djece u dobi od 0 do 13 godina s respiratornim bolestima, kojima je u terapiju propisan sirup protiv kašlja Prospan, sudjelovalo je u studiji. Trajanje terapije se nije pratilo. Djeci mlađoj od jedne godine preporučena dnevna doza iznosila je 210 mg sirupa, a propisivana je u prosjeku 227 mg. Preporučena doza za djecu od 1 do 5 godina iznosila je 315 mg, a u prosjeku je propisivano 364 mg. Za svu stariju djecu preporučena doza proizvođača iznosila je 653 mg, a u prosjeku je propisivana 653 za djecu od 6 do 9 godina te 710 mg za djecu od 10 godina i više. Od nuspojava prijavljene su dijareja u 0,1% sudionika, enteritis 0,04%, alergijska reakcija i urtikarija 0,04% i povraćanje kod 0,02% ispitanika. Tolerancija je bila izrazito visoka, a gastrointestinalni simptomi koji su se pojavili u nekih sudionika pripisani su sadržaju sorbitola u sirupu.

Bolbot i suradnici (76) proveli su 2004. godine kontroliranu kliničku studiju na 50 ispitanika dobi 2 do 10 godina. Cilj je bio usporediti učinkovitost ekstrakta lista bršljana i acetilcisteina u

liječenju akutnog bronhitisa u djece. Djeca su podijeljena u dvije skupine, od kojih je svaka dobivala jedan lijek. Terapija je trajala 7-10 dana, a dnevno su unosili 300-400 mg lijeka. Pratili su se spirometrijski parametri na početku, peti dan terapije i na samome kraju. Nakon petog dana ustanovljena je statistički značajna razlika u parametrima dvije skupine, a djeca koja su za terapiju uzimala ekstrakt bršljana pokazala su bolje rezultate. Nakon deset dana, 15 % djece koja su primala ekstrakt bršljana i dalje je kašljalo, a iste simptome imalo je 28,6 % djece na terapiji acetilcisteinom. Učinkovitost ekstrakta bršljana bila je veća, a tolerancija se pokazala vrlo visokom.

Slična je kontrolirana studija iz 2003. ukazala na učinkovitost Prospana u terapiji upalnih bolesti dišnih putova u djece. Ukupno 72 ispitanika u dobi od 7 mjeseci do 15 godina primalo je terapiju po preporučenoj dozi tijekom 7-14 dana. Podijeljeni su u dvije skupine od kojih je jedna u terapiji koristila ekstrakt lista bršljana u obliku sirupa, a druga ambroksol. U mnogim je spirometrijskim parametrima Prospan pokazivao ili statistički značajnu razliku u odnosu na ambroksol ili je pokazivao poboljšanje naspram prethodnih rezultata (77).

Unkauf i Friederich (78) proveli su 2000. godine randomizirano prospektivno kontrolno istraživanje sa zlatnim standardom ekstrakta lista bršljana. Ukupno 52 djece s bronhitisom tijekom 10 dana uzimalo je ili lijek u kojem 200 mL tekućine sadrži 600-1000 mg suhog ekstrakta bršljana ili lijek u kojem 100 mL tekućine sadrži 100 mg suhog ekstrakta bršljana. Za mjerenje rezultata koristio se BSS test. Obje su skupine pokazale dobre rezultate tijekom terapije i na samom kraju terapije.

Istraživanje iz 1993. godine pokazalo je kako ekstrakt lista bršljana može imati terapijski učinak kao ambroksol u terapiji kašlja kod odraslih pacijenata s akutnim bronhitisom. Randomizirano dvostruko-slijepo istraživanje provedeno je tijekom četiri tjedna na 97 ispitanika. Na kraju istraživanja nisu pokazane statistički značajne razlike između skupina koje su koristile ekstrakt bršljana i ambroksol (37).

4.2. Klinička istraživanja timijana

Kliničke studije s pripravcima timijanove zeleni

Otvorena, multicentrična studija iz 2003. godine provedena je na 154 ispitanika u dobi od 2 mjeseca do 14 godina, a koji su bolovali od bronhijalnog katara ili bronhitisa te su primali sirup od timijana 7-14 dana. Na kraju terapije 94 % djece je imalo značajno slabije simptome te je pokazana sigurnost primjene ekstrakta timijana u djece (41).

Kliničke studije s kombiniranim pripravcima timijanove zeleni i jaglačeva korijena

Kemmerich je proveo dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, multicentrično istraživanje faze IV za procjenu učinkovitosti i sigurnosti pripravka timijana i jaglaca. Sudionici su bili punoljetni pacijenti s akutnim bronhitisom. Terapija je trajala 11 dana, a primjenjivale su se Bronchipret TP filmom obložene tablete (suhi ekstrakt timijanove zeleni i suhi ekstrakt jaglačeva korijena). Sudionicima koji su primali lijek napadaji kašlja reducirali su se na polovicu od početne brojke dva dana ranije nego onima koji su primali placebo. Simptomi su brže umanjeni i odgovor na terapiju je bio veći u usporedbi s kontrolnom skupinom. Liječenje se dobro podnosilo bez razlike u učestalosti ili ozbiljnosti nuspojava između ispitivane i kontrolne skupine. Ozbiljne neželjene reakcije nisu zabilježene. Stoga je zaključeno da su timijan i jaglac u kombinaciji sigurni za primjenu i dobro podnošljivi (79).

Da bi se procijenila djelotvornost i sigurnost kombinacije tekućeg ekstrakta timijanove zeleni i tinkture jaglačevog korijena (Bronchium kapi) provedena je multicentrična, dvostruko slijepa, randomizirana i placebo kontrolirana studija. Uključeni su bili pacijenti stariji od 18 godina s dijagnozom akutnog bronhitisa. Najvažniji simptomi akutnog bronhitisa (kašalj, mukus, piskanje, bol u prsnom košu i dispneja) su procijenjeni prema „*Bronchitis Severity Score*“ skali (BSS, procjena na skali od 0 do 4). Studiju je završilo 133 ispitanika među kojima je 69 primalo kombinaciju timijana i jaglaca, a 64 je primalo placebo kapi. Pacijenti su uzimali 30 kapi (1

mL) 5 puta na dan, tijekom 7-9 dana. Prema procjeni na BSS skali, na kraju terapije u ispitivanoj skupini simptomi bronhitisa su se značajno smanjili. Nadalje, na kraju istraživanja značajno više pacijenata bez simptoma bilo je u skupini koja je primala kombinirani pripravak (59 %) nego kod pacijenta koji su primali placebo (5 %). Više od 90 % pacijenata i liječnika su ocijenili podnošljivost liječenja "vrlo dobrom" ili "dobrom", a zabilježeno je 7 slučajeva nuspojava, ali niti jedna nije bila ozbiljna (79).

Slično je istraživanje provedeno da bi se međusobno usporedila učinkovitost dva različita farmaceutska oblika koji sadrže timijana i jaglaca. Jedna je skupina ispitanika dnevno primala 30 mL Bronchicum sirupa (tekući ekstrakt timijanove zeleni i tekući ekstrakt jaglačeva korijena), dok je druga skupina dnevno uzimala 5 mL Bronchicum kapi (tekući ekstrakt timijanove zeleni i tinktura jaglačeva korijena). U ispitivanje je bilo uključeno 189 pacijenta s akutnim bronhitisom, od kojih je 71 osoba isključena iz studije. U obje je skupine na kraju terapije statistički značajno snižena BSS vrijednost, ali nije bilo razlike između te dvije skupine pacijenata. Na kraju istraživanja u obje skupine oko polovica ispitanika više nije imala simptome. Nije uočena niti jedna ozbiljna nuspojava. Ukupno je zabilježeno 10 neželjenih događaja, od kojih je pola najvjerojatnije povezano s primjenom lijeka (79).

U multicentričnom, postmarketinškom istraživanju uspoređen je ekspektorantni učinak kombinacije suhog ekstrakta timijanove zeleni i suhog ekstrakta jaglačeva korijena (Bronchipret tablete) sa sintetskim ekspektoransima. U istraživanje je bilo uključeno 7783 pacijenata, te su podijeljeni u 4 skupine, ovisno koji su ekspektorans primali: 1) kombinacija timijana i jaglaca, 2) ambroksol, 3) acetilcistein i 4) različiti fitopreparati (npr. pripravci na bazi bršljana ili eteričnih ulja). U skupini koja je primala kombinaciju timijana i jaglaca bilo je 1490 djece te 3139 odraslih. Rezultati su pokazali da ispitivana kombinacija ima sličnu učinkovitost u djece i odraslih kao sintetski lijekovi. Također, nije bilo razlike niti u broju neželjenih

dogadaja, a među odraslima je čak uočeno manje nuspojava u skupini koja je primala fitopreparate u odnosu na one koji su dobivali sintetske ekspektoranse (79).

Provedeno je monocentrično, prospektivno, otvoreno istraživanje faze IV da bi se potvrdila sigurnost primjene sirupa za kašalj s timijanom i jaglacom koji sadrži etanol u djece. Istraživanje je provedeno na malom uzorku od 16 djece u dobi 1-12 godina, s dijagnozom akutnog bronhitisa čiji su simptomi trajali manje od 48 sati. U terapiji se koristio Bronchicum Elixir kojem su djelatne tvari tekući ekstrakt timijanove zeleni i tekući ekstrakt jaglačeve korijena, a sadrži 4,9 % etanola. Terapija se primjenjivala 7-9 dana, a uzorak krvi se uzimao nakon 3-5 dana, 45 min nakon primitka terapije. Starija su djeca krv vadila i neposredno nakon i 90 minuta nakon primitka terapije. Svi su nalazi pokazali nisku razinu etanola u krvi, a primijenjena terapija se pokazala učinkovitom, uz smanjenje ili potpuni izostanak simptoma na kraju terapije (80).

Kliničke studije s kombiniranim pripravcima timijanove zeleni i bršljanovog lista

Kardos i suradnici su 2021. godine proveli opservacijsku, prospektivnu, nekontroliranu studiju da bi se utvrdila učinkovitost i sigurnost kombinacije timijana i bršljana (BNO 1200, Bronchipret kapi). U studiji je sudjelovalo 730 pacijenata koji su u ljekarni kupili Bronchipret kapi za olakšavanje simptoma akutnog kašlja povezanog s infekcijama gornjeg dišnog sustava. Na kraju terapije simptomi su se značajno smanjili te se poboljšala kvaliteta života pacijenata. Podnošljivost terapije je 98 % pacijenata ocijenilo „dobrom“ ili „vrlo dobrom“, te nisu prijavljene nuspojave (81).

U dvostruko slijepoj, randomiziranoj, placebo kontroliranoj, multicentričnoj studiji faze IV ispitana je učinkovitost i sigurnost kombinacije tekućih ekstrakata timijana i bršljana (Bronchipret sirup) u odraslih s akutnim bronhitisom popraćenim produktivnim kašljem. Pacijenti su dobivali sirup s timijanom i bršljanom (N = 182) ili placebo sirup (N = 179) u dozi od 5,4 mL 3 puta na dan, tijekom 11 dana. Napadaji kašlja su se značajno više smanjili u

ispitivanoj skupini nego u kontrolnoj, te su se pacijentima koji su primali lijek napadaji reducirali na polovicu od početne brojke dva dana ranije nego onima koji su primali placebo. Liječenje se dobro podnosilo, bez razlika u učestalosti i ozbiljnosti nuspojava između pacijenata koji su primali biljni lijek i onih koji su dobivali placebo. Nisu zabilježene ozbiljne neželjene reakcije (41).

Godine 2007. Marzian je proveo postmarketinško, neintervencijsko istraživanje s ciljem utvrđivanja učinkovitosti i sigurnosti sirupa za kašalj s timijanom i bršljanom u djece i adolescenata. U istraživanju se koristio Bronchipret sirup, a sudionici su bili u dobi od 2 do 17 godina, s akutnim bronhitisom i produktivnim kašljem. Ukupno je bilo 1234 pacijenata, te su podijeljeni prema dobnim skupinama: < 2 godine (N = 12), 2-5 godina (N = 372), 6-11 godina (N = 438) i 12-17 godina (N = 412). Nakon 10 dana uzimanja lijeka simptomi su značajno smanjeni ili su u potpunosti nestali. 97 % liječnika je ocijenilo podnošljivost liječenja „dobrom“ ili „vrlo dobrom“ te su kod samo dvije pacijentice uočene blage prolazne tegobe (bol u trbuhu i mučnina). Zaključeno je da se u terapiji kašlja i akutnog bronhitisa u djece i adolescenata može učinkovito i sigurno primjenjivati kombinacija timijana i bršljana (82).

4.3. Klinička istraživanja jaglaca

Kliničke studije s pripravcima jaglačeva korijena

Do danas nisu provedene studije u kojima se ispitivao učinak jaglačeva korijena na kašalj kod djece i odraslih.

Kliničke studije s kombiniranim pripravcima jaglačeva korijena i timijanove zeleni

Učinkovitost i sigurnost kombinacije jaglaca i timijana u odraslih osoba ispitana je u tri dobro dizajnirane studije (79). Također je provedena jedna mala studija na uzorku od 16 djece u dobi od 1 do 12 godina (80). Navedene studije opisane su u poglavlju 4.2. Klinička istraživanja timijana.

4.4. Klinička istraživanja bijelog sljeza

Kliničke studije s pripravcima korijena bijelog sljeza

Provedeno je postmarketinško istraživanje da bi se ispitala učinkovitost i sigurnost primjene sirupa s korijenom bijelog sljeza kod nadražaja sluznice usta i ždrijela i povezanog suhog kašlja u djece. U istraživanju je sudjelovalo 313 djece dobi od 3 mjeseca do 12 godina koji su podijeljeni u sljedeće dobne skupine: 0-3 godina (N = 100), 3-6 godina (N = 115), i 6-12 godina (N = 98). Većina sudionika (73 %) je uzimala sirup tijekom 3 dana, 25 % njih je nastavilo s terapijom, a ostali su primali sirup kraće od 3 dana. Pacijenti su primali 2,5-10 mL sirupa, ovisno o dobi, 4-6 puta na dan. Nakon 3 dana terapije, značajno se smanjio intenzitet i učestalost kašljanja, te problemi povezani s kašljem kao što je uspavljivanje, bol u vratu i prsima. Podnošljivost sirupa s korijenom bijelog sljeza se pokazala vrlo dobrom (83).

Bässler je proveo retrospektivno istraživanje učinka sirupa s korijenom bijelog sljeza u djece. U istraživanje je uključeno 599 pacijenata dobi do 12 godina koji su uzimali sirup za ublažavanje simptoma nadražaja sluznice usta i ždrijela i povezanog suhog kašlja. Djeca su podijeljena u 4 skupine: 1) od 0 do 3 mjeseca (N = 61), 2) od 3 mjeseca do 3 godine (N = 128), 3) od 3 do 6 godina (N = 188) i 4) od 6 do 12 godina (N = 222). Ovisno o dobi, djeca su primala 1-5 mL sirupa 1-6 puta na dan, a terapija je trajala 3 do 14 dana. U više od 90 % slučajeva učinkovitost je ocijenjena „dobrom“ ili „vrlo dobrom“. Neželjeni učinci nisu prijavljeni (48).

Provedena su dva anketna istraživanja da bi se procijenila učinkovitost i sigurnost pripravaka s korijenom bijelog sljeza od strane pacijenta te dobio uvid u njihovo zadovoljstvo. Rezultati su objavljeni samo kao kongresni sažetak. U studiju su uključene 822 osobe koji su u ljekarni kupile pastile ili sirup s vodenim ekstraktom bijelog sljeza za liječenje suhog kašlja te su nakon toga ispunili upitnik vezan uz sedmodnevnu terapiju. Ispitanici su oba pripravka ocijenili učinkovitim u ublažavanju simptoma nadražaja sluznice usta i ždrijela i povezanog suhog

kašlja, te je učinak u većini slučajeva ostvaren unutar 10 minuta. Sigurnost je također ocijenjena dobrom, a zabilježene su 3 blage nuspojave. Ovi rezultati podupiru dugotrajnu upotrebu korijena bijelog sljeza za simptomatsko liječenje suhog kašlja (84).

4.5. Klinička istraživanja uskolisnog trputca

U prospektivnom, multicentričnom, postmarketinškom istraživanju ispitana je učinkovitost i sigurnost primjene sirupa od trputca u liječenju kašlja. Sirup je sadržavao tekući ekstrakt iz *Plantago lanceolata* herb. Uključeno je 593 pacijenta u dobi 1-88 godina, među kojima je bilo 91 mlađih od 18 godina. Pacijentima su dijagnosticirane različite respiratorne bolesti praćene kašljem (akutne respiratorne infekcije, akutni bronhitis). Prosječna dnevna doza je bila oko 30 mL, a terapija je u prosijeku trajala 10 dana. Nakon 3-14 dana uzimanja sirupa, intenzitet i učestalost kašljanja su smanjeni za oko 65 %. Bol u prsima je smanjena za 80 %, a nadražajni kašalj i dispneja za 69 %. Subjektivni osjećaj i opće stanje pacijenata se poboljšalo za oko 40 %. Liječnici su učinkovitost sirupa ocijenili dobrom kod 62 % pacijenata, a u 26 % slučajeva je od strane pacijenata učinkovitost ocijenjena izvrsnom. Oko 50 % pacijenata i liječnika su ocijenili podnošljivost liječenja izvrsnim. Neželjene reakcije su bile rijetke i blage (54).

Provedena je mala randomizirana studija kojom se ispitala antimikrobna aktivnost čaja pripremljenog od listova i cvjetova uskolisnog trputca na kariogene sojeve iz rodova *Streptococcus* i *Lactobacillus*, izolirane iz kliničkih uzoraka. Studiju je završilo 40 adolescenata u dobi od 12 do 18 godina kojima su slinovnice bile kolonizirane streptokokima i laktobacilima. Po 20 ispitanika je ispiralo usnu šupljinu čajem trputca ili placebo, tijekom sedam dana. Kod osoba koje su ispirale usta čajem uočeno je značajno smanjenje broja streptokoka u odnosu na placebo (85).

4.6. Klinička istraživanja islandskog lišaja

Provedena je mala klinička studija da bi se ispitao zaštitni učinak islandskog lišaja na sluznicu usne šupljine. U istraživanju je sudjelovalo 63 pacijenata (18-65 godina) koji su uzimali pastile islandskog lišaja zbog upale i suhoće sluznice usne šupljine nakon operacije nosa. Pacijenti su nasumično raspoređeni u 3 skupine, te su dnevno dobivali po 10 pastila u tri različite jačine. Nakon 5 dana terapije uočeno je poboljšanje simptoma (suhoća i upala sluznice, promuklost, grlobolja, pojava limfnih čvorova) u sve tri skupine, bez značajnih razlika između njih. Podnošljivost terapije je bila dobra, te nisu uočene neželjene reakcije (56).

U postmarketinškom istraživanju ispitana je podnošljivost pastila s islandskim lišajem u djece. U studiju je uključeno 3143 djece u dobi od 4 do 12 godina s dijagnozom respiratorne bolesti gornjeg dišnog sustava. Pacijenti su dobivali 4-6 pastila s vodenim ekstraktom islandskog lišaja (80 mg ili 100 mg), tijekom jednog do dva tjedna. U 39 % djece je zabilježen potpuni nestanak simptoma, a kod 55 % slučajeva simptomi su se poboljšali. Uočene su blage neželjene reakcije (2x svrbež, 2x mučnina, 1x abdominalna bol, 1x žgaravica, 1x peckanje u ustima) koje su se spontano povukle tijekom razdoblja promatranja. Stoga su rezultati ove studije potvrdili dobru podnošljivost oba lijeka na bazi islandskog lišaja (86).

Provedena je otvorena studija koja je imala za cilj istražiti djelovanje kombinacije islandskog lišaja i vrste *Heracleum sphondylium* L. (livadna šapika). U studiji je sudjelovalo 100 pacijenata u dobi od 7 do 85 godina koji su bolovali od upala sluznice ždrijela ili usne šupljine, bronhijalnog katara ili težih bronhijalnih bolesti. Pacijenti su svaka 2-3 sata uzimali 1-2 pastile s ekstraktom islandskog lišaja i ekstraktom livadne šapike u razdoblju od 4 dana do 3 tjedna. Pozitivni rezultati uočeni su u 86 % pacijenata. Terapija nije dala rezultate kod težih oboljenja (56).

4.7. Klinička istraživanja standardiziranog mirtola (ELOM-080)

Klinička učinkovitost, sigurnost i podnošljivost mirtola (ELOM-080) ispitivana je u dobro osmišljenim, prospektivnim, velikim, multicentričnim, randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima s paralelnim skupinama. Dodatno, terapijska učinkovitost je potvrđena i u otvorenim, kontroliranim ili nekontroliranim, prospektivnim i retrospektivnim ispitivanjima faze IV i studijama postmarketinškog nadzora (87-89). U posljednje vrijeme u Kini je proveden veliki broj kliničkih studija koje su istraživale učinkovitost i sigurnost mirtola, kao dodatne terapije, u liječenju različitih bolesti respiratornog trakta u odraslih i djece. Budući da su te publikacije dostupne samo na kineskom jeziku te nisu dostupne međunarodnoj javnosti, Fürst i suradnici (64) su napravili pregledni rad koji daje uvid u najvažnije rezultate tih istraživanja. Mirtol kao dodatna terapija se pokazao od velike važnosti, ne samo za dobro utvrđene indikacije (bronhitis i sinusitis), već i za faringitis, astmu, kroničnu opstruktivnu plućnu bolest i upalu srednjeg uha.

Iako su mnoge studije potvrdile učinkovitost i sigurnost primjene mirtola kod respiratornih bolesti odraslih, dosadašnja istraživanja u djece su malobrojna.

Provedena je multicentrična postmarketinška studija na 511 djece u dobi 4-12 godina s dijagnozom akutnog i kroničnog sinusitisa i bronhitisa. Pacijenti su primali kapsule standardiziranog mirtola (120 ili 300 mg), u dozi ovisno o tjelesnoj težini i godinama. Nakon dva tjedna terapije kod više od 90 % sudionika simptomi su u potpunosti nestali (trigeminalna bol, glavobolja, osjetljivost paranazalnih sinusa i sluz u ždrijelu). Neželjene reakcije su zabilježene kod 1 % djece, a većina liječnika, pacijenata i roditelja je učinkovitost ocijenila „dobrom“ ili „vrlo dobrom“. Više od 80 % djece nije imalo poteškoća s primjenom lijeka u obliku kapsula (90).

5. RASPRAVA

Umanjivanje važnosti kašlja kao simptoma respiratornih bolesti u djece izrazito je često, a djeci i roditeljima stvara mnoge poteškoće. Samoliječenje je od iznimne važnosti jer biljni lijekovi mogu biti učinkoviti u ublažavanju kašlja te se njihovom racionalnom primjenom može smanjiti i neumjereno korištenje antibiotika i doprinijeti smanjenju rezistencije (91, 92). Bezreceptni lijekovi se široko primjenjuju za liječenje kašlja u djece pa je važno osigurati njihovu učinkovitu i sigurnu primjenu. Poticanje korištenja biljnih lijekova u terapiji respiratornih bolesti može pomoći i djeci i roditeljima da ublaže neugodne simptome povezane s kašljem.

U RH su odobrena 22 biljna lijeka za liječenje kašlja u djece, od čega ih je deset u kategoriji tradicionalnih biljnih lijekova (12-33). U sastav navedenih lijekova ulaze ekstrakti bršljana, timijana, jaglaca, uskolisnog trputca, islandskog lišaja, bijelog i/ili crnog sljeza. Biljne droge koje djeluju kao ekspektoransi su *Hederae folium*, *Thymi herba* i *Primulae radix*, dok se među antitusicima nalaze *Althaeae radix*, *Malvae sylvestris flos*, *Plantaginis lanceolatae folium* i *Lichen islandicus*. U skupini ekspektoransa odobren je i biljni lijek koji sadrži mirtol (ELOM-080), destilat mješavine pročišćenih eteričnih ulja eukaliptusa, slatke naranče, limuna i mirte. Nekliničkim istraživanjima ustanovljeni su mehanizmi djelovanja nekih biljnih droga, iako za većinu još uvijek oni nisu dovoljno razjašnjeni. Ekspektorirajuće djelovanje ekstrakta bršljanovog lista kod produktivnog kašlja pripisuje se monodesmozidnom triterpenskom saponinu α -hederinu. Potvrđeno je njegovo spazmolitičko, bronhodilatacijsko i sekretolitičko djelovanje (37, 39). Bioaktivne sastavnice timijana su pokazale spazmolitički, sekretomotorički, antimikrobni, antioksidacijski i protuupalni učinak, za što su većim dijelom zaslužni timol i karvakrol kao glavne sastavnice eteričnog ulja (41, 42). Saponini se smatraju odgovornima za sekretolitičko i mukolitičko djelovanje jaglačeva korijena (46). Korijen bijelog sljeza, cvijet crnog sljeza, trpučev list i islandski lišaj djeluju kao demulcensi (49, 52, 55, 58). Sluzni polisaharidi, njihove glavne bioaktivne tvari, oblažu sluznicu gornjih dišnih putova i

stvaraju zaštitni sloj koji ima umirujuće djelovanje, pa tako ublažavaju suhi, nadražajni kašalj. Sluzi također vežu vodu na površinu sluznice čime lokalno vlaže nadraženu i suhu sluznicu usta i ždrijela (24). Sastavnice islandskog lišaja i uskolisnog trputca, gorke lišajne kiseline odnosno iridoidi i fenolne spojevi, također doprinose terapijskom učinku ovih biljnih vrsta jer se pokazalo da djeluju antimikrobno i protuupalno (54, 56). Nizom pretkliničkih i kliničkih istraživanja utvrđeno je da mirtol (ELOM-080) djeluje sekretolitički, mukolitički, sekretomotorički, protuupalno, antimikrobno, antioksidacijski i bronhospazmolitički (64, 88).

Uvidom u rezultate znanstvenih istraživanja relevantnih za temu ovog rada, vidljivo je da za većinu biljnih droga, kliničkih studija nema ili su malobrojne, a mnoge koje su provedene ne pružaju dovoljno snažne kliničke dokaze (metodološki nedostaci, mali broj ispitanika). Pripravci na bazi bršljana su najbolje klinički ispitani te je potvrđena njegova sigurna i učinkovita primjena u terapiji produktivnog kašlja u odraslih i djece (37, 67-78). Kliničke studije s pripravcima timijana uglavnom su provedene u kombinaciji s jaglacem i bršljanom (79-82). Takva istraživanja ne pružaju dovoljnu razinu dokaza o učinkovitosti pojedinih droga, već možemo govoriti o sinergističkom učinku. U odraslih je potvrđen povoljan učinak timijana i jaglaca na kašalj, dok su istraživanja timijana, kao jedine djelatne tvari ili u kombinaciji, u pedijatrijskoj populaciji malobrojna (jedna do dvije studije) te ne pružaju čvrste dokaze učinkovitosti (41, 79, 80). Pripravci ostalih biljnih droga poput jaglaca, bijelog i crnog sljeza, uskolisnog trputca i islandskog lišaja nisu ili su vrlo slabo klinički istraženi. Pregledom literature ustanovljena je po jedan nekontrolirana studija u djece s pripravcima uskolisnog trputaca (54) i islandskog lišaja (86) te dvije s korijenom bijelog sljeza (48, 83). Stoga se uporaba navedenih biljnih droga u liječenju kašlja u djece zasniva na njihovoj dugotrajnoj primjeni te nekliničkim istraživanjima. Ispitivanje učinka mirtola (ELOM-080) na kašalj u odraslih bilo je predmetom niza dobro dizajniranih studija u kojima je dokazano njegovo povoljno djelovanje, dok su studije u djece još uvijek malobrojne (87, 88).

6. ZAKLJUČAK

U RH odobrena su 22 biljna lijeka za liječenje kašlja u djece, u čiji sastav ulaze ekstrakti bršljana, timijana, jaglaca, bijelog i/ili crnog sljeza, uskolisnog trputca i islandskog lišaja. Bršljanov list (*Hederae folium*), timijanova zelen (*Thymi herba*) i jaglačev korijen (*Primulae radix*) se koriste kao ekspektoransi kod produktivnog kašlja, dok se korijen bijelog sljeza (*Althaeae radix*), cvijet crnog sljeza (*Malvae sylvestris flos*), trpučev list (*Plantaginis lanceolatae folium*) i islandski lišaj (*Lichen islandicus*) primjenjuju kao antitusici za ublažavanje suhog, nadražajnog kašlja. U skupini ekspektoransa odobren je i biljni lijek kojem je djelatna tvar standardizirani mirtol (ELOM-080), destilat mješavine pročišćenih eteričnih ulja eukaliptusa, slatke naranče, limuna i mirte.

Dovoljna razina kliničkih dokaza za pripravke s bršljanom i standardizirani mirtol (ELOM-080) omogućuje njihovu registraciju u kategoriji biljnih lijekova s provjerenom medicinskom uporabom. Lijekovi s ekstraktima bršljana se koriste kao ekspektoransi u liječenju bolesti dišnog sustava praćenih produktivnim kašljem u odraslih i djece. Mirtol djeluje tako što razrjeđuje sluz, olakšava njeno iskašljavanje i smanjuje upalu te je indiciran za liječenje akutnog i kroničnog bronhitisa i sinusitisa u odraslih i djece starije od 6 godina.

Za olakšavanje produktivnog kašlja koriste se i pripravci koji sadrže ekstrakte timijana ili jaglaca, ali samo na temelju dugotrajne tradicionalne primjene i nekliničkih istraživanja. Međutim, klinička su istraživanja pokazala njihovo sinergističko djelovanje pa je moguće da se određene kombinacije ekstrakata registriraju u kategoriji pripravaka s provjerenom medicinskom uporabom, ali samo u odraslih. Pripravci koji sadrže korijen bijelog sljeza, cvijet crnog sljeza, trpučev list i islandski lišaj nisu ili su vrlo slabo klinički istraženi, a primjenjuju se kod nadražaja ždrijela i povezanog suhog kašlja na temelju dugotrajne upotrebe i nekliničkih istraživanja.

Stoga je za većinu navedenih biljnih droga potrebno provesti veće, dobro dizajnirane i kontrolirane studije koje će dati nedvojbene dokaze o njihovoj učinkovitosti i sigurnosti u liječenju kašlja u djece. Poticanje primjene učinkovitih i sigurnih biljnih lijekova u liječenju kašlja u djece može smanjiti korištenja antibiotika, a time i razvoj rezistencije koja u posljednje vrijeme predstavlja veliki javnozdravstveni problem.

7. LITERATURA

1. Nestorović B, Milošević K. Kašalj. *Paediatr Croat* 2014;58(1):19-22.
2. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:1-48.
3. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R. British Thoracic Society Cough Guideline Group. BTS Guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax* 2008;63(3):1-15.
4. Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP, Glasgow NJ, Robertson CF, Marchant JM, Mellis CM, Thoracic Society of Australia and New Zealand. Cough in children: definitions and clinical evaluation. *Med J Aust* 2006;184(8):398-403.
5. Bergmann M, Haasenritter J, Beidatsch D, Schwarm S, Hörner K, Bösner S, Grevenrath P, Schmidt L, Viniol A, Donner-Banzhoff N, Becker A. Coughing children in family practice and primary care: a systematic review of prevalence, aetiology and prognosis. *BMC Pediatr* 2021;21(1):260.
6. Bogdan M. Kašalj: kratki pregled etiologije, dijagnostike i liječenja. *Medicus* 2016;25(1):99-102.
7. Narodne Novine: Zakon o lijekovima (NN 76/2013) Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html; Pristupljeno: 22. srpnja 2021.
8. Trumbetić D, Kosalec I. Europska regulativa biljnih i tradicionalnih biljnih lijekova. *Farm glas* 2019;75(3):207-218.
9. Pravilnik o provjeri kakvoće lijeka. Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2014_05_60_1118.html; Pristupljeno: 1. travnja 2022.
10. Cvek J, Medić Šarić M, Tomić S. Kakvoća biljnog lijeka. *Farm Glas* 2006;62(4):187-204.
11. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj 2021. Udruga poslodavaca u zdravstvu Hrvatske; 2021, str. 460.

12. HALMED: Bronchipret oralna otopina. Dostupno na:
<https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Bronchipret-oralna-otopina/15326/>;
Pristupljeno: 18. srpnja 2021.
13. HALMED: Bronchostop pastile. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Bronchostop-pastile/14434/>; Pristupljeno: 18. srpnja 2021.
14. HALMED: Bronchostop sirup. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Bronchostop-sirup/14436/>; Pristupljeno: 18. srpnja 2021.
15. HALMED: Bronchostop Sine sirup. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Bronchostop-Sine-sirup/14435/>; Pristupljeno: 18. srpnja 2021.
16. HALMED: Bronchostop Duo oralne gumaste pastile. Dostupno na:
<https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Bronchostop-Duo-oralne-gumaste-pastile/15616/>; Pristupljeno: 18. srpnja 2021.
17. HALMED: Bronchostop Trio oralna otopina. Dostupno na:
<https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Bronchostop-Trio-oralna-otopina/16382/>;
Pristupljeno: 19. lipnja 2022.
18. HALMED: Gelomyrtol forte 300 mg meke želučanootporne kapsule. Dostupno na:
<https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Gelomyrtol-forte-300-mg-meke-zelucanootporne-kapsule/13795/>; Pristupljeno 18. srpnja 2021.
19. HALMED: Hedecton sirup. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Hedecton-sirup/13940/>; Pristupljeno: 18. srpnja 2021.
20. HALMED: Hedelix kapi. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Hedelix-kapi/11523/>; Pristupljeno: 18. srpnja 2021.
21. HALMED: Hedelix sirup. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Hedelix-sirup/11524/>; Pristupljeno: 18. srpnja 2021.

22. HALMED. Hederan sirup. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Hederan-sirup/11215/>; Pristupljeno: 18. srpnja 2021.
23. HALMED: Herbion sirup od bršljana. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Herbion-sirup-od-brsljana/8097/>; Pristupljeno: 18. srpnja 2021.
24. HALMED: Herbion sirup od islandskog lišaja. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Herbion-sirup-od-islandskog-lisaja/8913/>; Pristupljeno: 18. srpnja 2021.
25. HALMED: Herbion sirup od jaglaca. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Herbion-sirup-od-jaglaca/13030/>; Pristupljeno: 24. kolovoza 2021.
26. HALMED: Herbion sirup od trputca. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Herbion-sirup-od-trputca/12771/>; Pristupljeno: 18. srpnja 2021.
27. HALMED: Herbion pastile od bršljana. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Herbion-pastile-od-brsljana/15618/>; Pristupljeno: 18. srpnja 2021.
28. HALMED: Mucoplant forte sirup od bršljana u vrećici. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Mucoplant-forte-sirup-od-brsljana-u-vrecici/16514/>; Pristupljeno: 18. srpnja 2021.
29. HALMED: Mucoplant sirup od bršljana. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Mucoplant-sirup-od-brsljana/11023/>; Pristupljeno: 18. srpnja 2021.

30. HALMED: Prospan akut šumeće tablete. Dostupno na:
<https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Prospan-akut-sumece-tablete/14460/>;
Pristupljeno: 18. srpnja 2021.
31. HALMED: Prospan Liquid oralna otopina. Dostupno na:
<https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Prospan-Liquid-oralna-otopina/14562/>;
Pristupljeno: 18. srpnja 2021.
32. HALMED: Prospan meke pastile. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Prospan-meke-pastile/14563/>; Pristupljeno: 18. srpnja 2021.
33. HALMED: Prospan sirup. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Prospan-sirup/14461/>; Pristupljeno: 18. srpnja 2021.
34. European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care. European Pharmacopoeia, 10. izd., Strasbourg: Council of Europe, 2020, str. 1480., 1489-1491., 1520-1521., 1526., 1588., 1599-1600., 1646-1648.
35. Wichtl M. Herbal drugs and phytopharmaceuticals, 3. izd., Stuttgart, Medpharm Scientific Publishers, 2004. str. 251.
36. CABI: Invasive Species Compendium. *Hedera helix* (ivy). Dostupno na:
<https://www.cabi.org/isc/datasheet/26694>; Pristupljeno: 25. srpnja 2021.
37. European Medicines Agency: Assessment report on *Hedera helix* L., folium. Dostupno na:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-hedera-helix-l-folium-revision-2_en.pdf; Pristupljeno: 19. lipnja 2022.
38. European Medicines Agency: European Union herbal monograph on *Hedera helix* L., folium. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-hedera-helix-l-folium-revision-2_en.pdf; Pristupljeno: 19. lipnja 2022.

39. 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(10):1216-1220.
40. Stahl-Biskup E, Venskutonis RP. Thyme. *Handbook of Herbs and Spices: Thyme*. 2004;2:298.
41. European Medicines Agency: Assessment report on *Thymus vulgaris* L., *Thymus zygis* L., herba. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-thymus-vulgaris-l-vulgaris-zygis-l-herba_en.pdf; Pristupljeno: 19. lipnja 2022.
42. Begrow F, Engelbertz J, Feistel B, Lehnfeld R, Bauer K, Verspohl EJ. Impact of thymol in thyme extracts on their antispasmodic action and ciliary clearance. *Planta Med* 2010;76(4):311-318.
43. European Medicines Agency: Community herbal monograph on *Thymus vulgaris* L. and *Thymus zygis* L., herba. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-thymus-vulgaris-l-thymus-zygis-l-herba_en.pdf; Pristupljeno: 19. lipnja 2022.
44. Bączek K, Przybył JL, Mirgos M, Kosakowska O, Szymborska-Sandhu I, Węglarz Z. Phenolics in *Primula veris* L. and *P. elatior* (L.) Hill Raw Materials. *Int J Anal Chem* 2017;2017:2871579.
45. Kuštrak D. Farmakognozija – Fitofarmacija, Zagreb: Golden marketing - Tehnička knjiga, 2005, str. 124-128., 314.-317., 484-488.
46. European Medicines Agency: Assessment report on *Primula veris* L. and/or *Primula elatior* (L.) Hill, radix. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-primula-veris-l/primula-elatior-l-hill-radix_en.pdf; Pristupljeno: 19. lipnja 2022.

47. European Medicines Agency: Community herbal monograph on *Primula veris* L. and/or *Primula elatior* (L.) Hill, radix. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-primula-veris-l/primula-elatior-l-hill-radix_en.pdf; Pristupljeno: 19. lipnja 2022.
48. European Medicines Agency: Assessment report on *Althaea officinalis* L., radix. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-althaea-officinalis-l-radix_en.pdf; Pristupljeno: 19. lipnja 2022.
49. European Medicines Agency: European Union herbal monograph on *Althaea officinalis* L., radix. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-althaea-officinalis-l-radix_en.pdf; Pristupljeno: 19. lipnja 2022.
50. Gasparetto JC, Martins CA, Hayashi SS, Otuky MF, Pontarolo R. Ethnobotanical and scientific aspects of *Malva sylvestris* L.: a millennial herbal medicine. *J Pharm Pharmacol* 2012;64(2):172-189.
51. European Medicines Agency: Assessment report on *Malva sylvestris* L. and/or *Malva neglecta* Wallr., folium and *Malva sylvestris* L., flos. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-malva-sylvestris-l/malva-neglecta-wallr-folium-malva-sylvestris-l-flos-first-version_en.pdf; Pristupljeno: 19. lipnja 2022.
52. European Medicines Agency: European Union herbal monograph on *Malva sylvestris* L., flos. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-malva-sylvestris-l/malva-neglecta-wallr-folium-first-version_en.pdf; Pristupljeno: 19. lipnja 2022.

53. CABI: Invasive Species Compendium. *Plantago lanceolata* (ribwort plantain). Dostupno na: <https://www.cabi.org/isc/datasheet/41813>; Pristupljeno: 26. rujna 2021.
54. European Medicines Agency: Assessment report on *Plantago lanceolata* L., folium. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-plantago-lanceolata-l-folium_en.pdf; Pristupljeno: 19. lipnja 2022.
55. European Medicines Agency: European Union herbal monograph on *Plantago lanceolata* L., folium. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-plantago-lanceolata-l-folium_en.pdf; Pristupljeno: 19. lipnja 2022.
56. European Medicines Agency. Assessment report on *Cetraria islandica* (L.) Acharius s.l., thallus. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-cetraria-islandica-l-acharius-sl-thallus-first-version_en.pdf; Pristupljeno: 19. lipnja 2022.
57. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. ESCOP Monographs: Iceland Moss. 2003;2:286-289
58. European Medicines Agency: European Union herbal monograph on *Cetraria islandica* (L.) Acharius s.l., thallus. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-cetraria-islandica-l-acharius-sl-thallus-first-version_en.pdf; Pristupljeno: 19. lipnja 2022.
59. Baričević K. Sigurnosni aspekti primjene eteričnih ulja na kožu i sluznicu. Dostupno na: <https://repositorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma%3A1126/datastream/>; Pristupljeno: 19. lipnja 2022.
60. Favela-Hernández JM, González-Santiago O, Ramírez-Cabrera MA, Esquivel-Ferriño PC, Camacho-Corona Mdel R. Chemistry and pharmacology of *Citrus sinensis*. *Molecules* 2016;21(2):247.

61. Britannica: Lemon. Dostupno na: <https://www.britannica.com/plant/lemon>. Pristupljeno: 25. rujna 2021.
62. Begrow F, Böckenholt C, Ehmen M, Wittig T, Verspohl EJ. Effect of Myrtol standardized and other substances on the respiratory tract: ciliary beat frequency and mucociliary clearance as parameters. *Adv Ther* 2012; 29(4):350-358.
63. Gillissen A, Wittig T, Ehmen M, Krezdorn HG, de Mey C. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the efficacy and tolerability of GeloMyrtol® forte in acute bronchitis. *Drug Res (Stuttg)* 2013;63(1):19-27.
64. Fürst R, Luong B, Thomsen J, Wittig T. ELOM-080 as add-on treatment for respiratory tract diseases - a review of clinical studies conducted in China. *Planta Med* 2019;85(9-10):745-754.
65. Thomsen J, Röschmann-Doose K, Wittig T, Kraft K. Virucidal and virostatic *in vitro* activity of ELOM-080 against respiratory pathogens. *Phytomedicine Plus* 2021;1(3): 100035
66. Baharara H, Moghadam AT, Sahebkar A, Emami SA, Tayebi T, Mohammadpour AH. The effects of ivy (*Hedera helix*) on respiratory problems and cough in humans: a review. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1328:361-376.
67. Schaefer A, Ludwig F, Giannetti BM, Bulitta M, Wacker A. 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(4):00019-2019.
68. Schaefer A, Kehr MS, Giannetti BM, Bulitta M, Staiger C. 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(9):504-509.

69. 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(12-13):968-974.
70. Olszanecka-Glinianowicz M, Doniec Z, Schönknecht K, Almgren-Rachtan A. The herbal medicine containing of ivy leaf dry extract in the treatment of productive cough in children. *Wiad Lek.* 2020;73(4):668-673.
71. Schmidt M, Thomsen M, Schmidt U. Suitability of ivy extract for the treatment of paediatric cough. *Phytother Res* 2012;26(12):1942-1947.
72. Cwientzek U, Ottillinger B, Arenberger P. Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomised study vs. an other ivy leaves extract. *Phytomedicine* 2011;18(13):1105-1109.
73. Stauss-Grabo M, Atiye S, Warnke A, Wedemeyer RS, Donath F, Blume HH. Observational study on the tolerability and safety of film-coated tablets containing ivy extract (Prospan® Cough Tablets) in the treatment of colds accompanied by coughing. *Phytomedicine* 2011;18(6):433-436.
74. Fazio S, Pouso J, Dolinsky D, Fernandez A, Hernandez M, Clavier G, Hecker M. Tolerance, safety and efficacy of *Hedera helix* extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. *Phytomedicine* 2009;16(1):17-24.
75. Kraft K. Verträglichkeit von Efeublättertrockenextrakt im Kindesalter. *Zeitschr Phytother* 2004;25:179-181.
76. Bolbot Y, Prokhorov E, Mokia S, Yurtseva A. Comparing the efficacy and safety of high-concentrate (5-7.5:1) ivy leaves extract and acetylcysteine for treatment of children with acute bronchitis. *Drugs Ukr* 2004;11:1-4.

77. Maidannik V, Duk E, Kachalova O, Efanova A, Svojkina S, Sosnovskaja T. Efficacy of Prospan application in children's diseases of respiratory tract. *Ped Toxicol Gynecol* 2003;4:1-7.
78. Unkauf M, Friedrich M. Bronchitis bei Kindern - Klinische Studie mit Efeublätter-Trockenextrakt. *Der Bayr Intern* 2000;4:1-4.
79. European Medicines Agency: Assessment report on *Thymus vulgaris* L. or *Thymus zygis* L., herba and *Primula veris* L. or *Primula elatior* (L.) Hill, radix. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-thymus-vulgaris-l-thymus-zygis-l-herba-primula-veris-l-primula-elatior-l_en.pdf; Pristupljeno: 19. lipnja 2022.
80. Ludwig S, Stier H, Weykam S. Evaluation of blood alcohol concentrations after oral administration of a fixed combination of thyme herb and primrose root fluid extract to children with acute bronchitis. *Drug Res (Stuttg)* 2016;66(2):69-73.
81. Kardos P, Bittner CB, Seibel J, Abramov-Sommariva D, Birring SS. Effectiveness and tolerability of the thyme/ivy herbal fluid extract BNO 1200 for the treatment of acute cough: an observational pharmacy-based study. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(10):1837-1844.
82. Marzian O. Treatment of acute bronchitis in children and adolescents. Non-interventional postmarketing surveillance study confirms the benefit and safety of a syrup made of extracts from thyme and ivy leaves. *MMW Fortschr Med* 2007;149(27-28):69-74.
83. Fasse M, Zieseniss E, Bässler D. Dry irritating cough in children a post-marketing surveillance involving marshmallow syrup. *Paed.* 2005;11:3-8.
84. Fink C, Müller J, Kelber O, Nieber K, Kraft K: Dry cough associated with pharyngeal irritation: Survey on *Althea officinalis* L. *Planta Medica International Open* 2017; 4:WeSL-02.

85. Ferrazzano GF, Cantile T, Roberto L, Ingenito A, Catania MR, Roscetto E, Palumbo G, Zarrelli A, Pollio A. Determination of the *in vitro* and *in vivo* antimicrobial activity on salivary Streptococci and Lactobacilli and chemical characterisation of the phenolic content of a *Plantago lanceolata* infusion. Biomed Res Int 2015;2015:286817.
86. Hecker M, Völp A. Tolerability of Icelandic moss lozenges in upper respiratory tract diseases - multicentric drug monitoring study with 3,143 children. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd 2004;11(2):76-82.
87. Wittig T. Myrtol standardized: a clinical documentation, Hamburg: Ergebnisse-Verlag, 2005.
88. Paparoupa M, Gillissen A. Is Myrtol® Standardized a new alternative toward antibiotics? Pharmacogn Rev 2016;10(20):143-146.
89. Perić A, Soklič Košak T, Aleksić A, KopachevaBarsova G, Perić AV. Efficacy and safety of Myrtol® standardized in the treatment of acute and chronic rhinosinusitis: A review of literature. Erciyes Med J 2021;43(1):3-8.
90. Sengespeik HC, Zimmermann T, Peiske C, de Mey C. Myrtol standardized in the treatment of acute and chronic respiratory infections in children. A multicenter post-marketing surveillance study. Arzneimittelforschung 1998;48(10):990-994.
91. Martin D, Konrad M, Adarkwah CC, Kostev K. Reduced antibiotic use after initial treatment of acute respiratory infections with phytopharmaceuticals- a retrospective cohort study. Postgrad Med 2020;132(5):412-418.
92. Kostev K, Völp A, Ludwig F, Strehl C, Seifert G. Association between ivy leaves dry extract EA 575 prescriptions and antibiotic use, sick leave duration, and repeated infections in adult patients. Postgrad Med 2022;134(3):333-340.