

Biljni lekoviti proizvodi u terapiji kašlja povezanog sa prehladom

Tatjana Kundaković-Vasović*, Jelena Radović

Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakognoziju,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

*Autor za korespondenciju Tatjana Kundaković-Vasović,
e-mail: ktatjana@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Biljni lekoviti proizvodi su veoma značajni za terapiju kašlja i često se koriste, kako u samomedikaciji, tako i po preporuci lekara. Biljne droge koje se koriste u terapiji kašlja se mogu podeliti na droge ekspektorantnog delovanja i demulcentna sredstva, odnosno droge koje sadrže heteropolisaharide, najčešće sluzi. Kliničke studije su potvratile efikasnost primene ekstrakata herbe bršljana i fiksnih kombinacija herbe timijana i korena jagorčevine kao ekspektoranasa kod produktivnog kašlja, dok je za veći broj drugih biljnih droga i njihovih preparata koji se koriste u terapiji kašlja, dokumentovana samo tradicionalna primena. Svaka biljna droga koja se koristi u terapiji kašlja ima svoja specifična ograničenja za primenu (kontraindikacije, specijalna upozorenja, mere opreza, interakcije i neželjena dejstva).

Ključne reči: ekspektoransi; demulcenti; terapija kašlja; EMA/HMPC.

Uvod

Kašalj predstavlja zaštitni mehanizam koji pomaže da se iz disajnih puteva izbace sekret, strane čestice i razni iritansi koji se udišu ili nastaju na mestu inflamacije sluzokože. Prema dužini trajanja, kašalj je podeljen na akutni (traje kraće od 2 nedelje), subakutni (traje 2-8 nedelja) i hronični kašalj (traje duže od 8 nedelja). Često se koristi i klasifikacija na produktivni i suvi (nadražajni) kašalj (1,2).

Najčešći uzroci akutnog kašlja su bolesti gornjih disajnih puteva kao što su virusne infekcije (prehlada), alergijski rinokonjuktivitis, astma, aspiracija (npr. aspiracija stranog predmeta kod dece uzrasta 1-3 godine), inhalaciona intoksikacija (požari, trovanje hemikalijama i sl.), bolesti pluća i plućne maramice (plućna embolija, pneumotoraks), ali i drugi uzroci kao što su srčane bolesti sa kongestijom pluća (1).

U kategoriju subakutnog kašlja, prema novoj klasifikaciji, spadaju infekcije izazvane adenovirusima ili bakterijima *Bordatella pertussis* i *Mycoplasma pneumoniae*. Takođe, produženi kašalj nakon infekcije sa prolaznom bronhijalnom hiperaktivnošću spada u subakutni kašalj. Među češćim uzrocima hroničnog kašlja su bolesti gornjih disajnih puteva (npr. rinitis, faringitis, laringitis), hronični neopstruktivni bronhitis, hronična opstruktivna plućna bolest, astma, neastmatični eozinofilni bronhitis, kancer pluća i drugi. Ostali uzroci hroničnog kašlja, koji nisu vezani za pluća i disajne organe, su gastroezofagusni refluks ili primena nekih lekova (ACE inhibitori) (1).

U ovom radu je napravljen pregled biljnih droga i preparata biljnih droga koji se koriste u terapiji kašlja, a razmatrane su u Komitetu za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (HMPC/EMA). Na osnovu stručnih i regulatornih razmatranja izdate su finalne monografije i podaci iz njih korišćeni su u ovom radu (videti: Literatura).

Terapija kašlja

Biljne droge koje se koriste za ublažavanje kašlja možemo podeliti u dve grupe: droge ekspektorantnog delovanja i demulcentna sredstva (droge sa sluzima).

Biljne droge ekspektorantnog delovanja

Biljni ekspektoransi se mogu podeliti u dve grupe. U prvoj grupi su biljne droge sa saponozidima, koje sadrže triterpensko jedinjenje u osnovi: list bršljana, *Hederae helicis folium* (*Hedera helix*, Araliaceae) (3); koren/cvet jagorčevine, *Primulae radix/flos* (*Primula veris*, *P. elatior*, Primulaceae) (4,5); koren senegе - *Polygalae radix* (*Polygala senega*, Polygalaceae) (6); slatki koren - *Glycyrrhizae radix* (*Glycyrrhiza glabra*/*G. inflata*/*G. uralensis*, Fabaceae) (7); rizom slatke paprati - *Polypodii rhizoma* (*Polypodium vulgare*, Polypodiaceae) (8) i herba grindelije - *Grindeliae herba* (*Grindelia robusta*, *G. squarrosa*, *G. humilis*, *G. camporum*, Asteraceae) (9).

U drugoj grupi su aromatične droge i etarska ulja: herba i etarsko ulje timijana - *Thymi herba/aetheroleum* (*Thymus vulgaris*, *T. zygis* ili njihova mešavina, Lamiaceae) (10,11); plod i etarsko ulje anisa - *Anisi fructus/aetheroleum* (*Pimpinella anisum*, Apiaceae) (12,13); plod gorkog/slatkog morača i etarsko ulje gorkog morača - *Foeniculi amari/dulcis fructus* i *F. amari fructus aetheroleum* (*Foeniculum vulgare* ssp. *vulgare* var. *vulgare*, *F. vulgare* ssp. *vulgare* var. *dulce*, Apiaceae) (14,15,16); list eukaliptusa - *Eucalypti folium* (*Eucalyptus globulus*, Myrtaceae) (17); etarsko ulje eukaliptusa - *Eucalypti aetheroleum* (*Eucalyptus globulus*, *E. polybractea* i/ili *E. smithii*, Myrtaceae) (18); herba kritskog origana - *Origani dictamni herba* (*Origanum dictamnus*, Lamiaceae) (19); herba sideritisa, čistaca, šarplaninski čaj, div-čaj - *Sideritis herba* (*Sideritis scardica*, *S. clandestina*, *S. raeseri*, *S. syriaca*, Lamiaceae) (20); herba očajnice - *Marrubii herba* (*Marrubium vulgare*, Lamiaceae) (21).

Mehanizam ekspektorantnog delovanja droga sa saponozidima još uvek nije u potpunosti razjašnjen. Spazmolitička, bronhodilatatorna i ekspektorantna aktivnost ekstrakta bršljana i/ili izolovanih jedinjenja kao što je α -hederin dokumentovana je u nekoliko *in vitro* i *in vivo* ispitivanja. Smatra se da droge sa saponozidima efekat prvenstveno ostvaruju gastropulmonarnim refleksnim mehanizmom, što ima za posledicu produkciju ređeg, vodenastijeg sekreta u bronhijalnim žlezdama. Drugi mehanizam koji može biti uključen kada se radi o drogama sa saponozidima je sekretolitički efekat. Ovaj efekat je pokazan *in vitro* za α -hederin koji povećava količinu sufraktanta u epitelnim ćelijama alveola što ima za posledicu razređivanje mukusa i olakšavanje iskašljavanja. α -Hederin se smatra glavnim aktivnim sastojkom lista bršljana i nastaje iz hederakozida C u organizmu, a sekretolitički efekat ostvaruje preko $\beta 2$ -adrenergičkih receptora (22,23). Aromatične droge i etarska ulja ekspektorantnog delovanja sadrže isparljive komponente koje iritiraju epitel disajnih puteva, stimulišu aktivnost seroznih bronhijalnih žlezda, suprimirajući aktivnost mukoznih ćelija, istovremeno stimulišući kretanje cilija. Pored toga, imaju i antibakterijsko i antiinflamatorno delovanje (24, 25).

Prema trenutnim podacima Evropske agencije za lekove (EMA) jedino je za ekstrakte lista bršljana dokumentovana dobro poznata primena na osnovu odgovarajućih kliničkih studija (indikacija: „kao ekspektorans kod produktivnog kašla“) (22), dok je za sve ostale biljne droge i njihove preparate dokumentovana samo tradicionalna primena, jer još uvek nema zadovoljavajućih kliničkih studija na osnovu kojih bi bila ustanovljena dobro poznata primena. Za droge sa tradicionalnom primenom predložene su sledeće indikacije: „kao ekspektorans kod kašla povezanog sa prehladom“ (4-8, 11-16, 21), „kod produktivnog kašla povezanog sa prehladom“ (10), „za ublažavanje kašla i prehlade“ (11) i „za ublažavanje kašla povezanog sa prehladom“ (9,17-20).

Jedna od najvažnijih i najčešće korišćenih droga ekspektorantnog delovanja je list bršljana, *Hederae helicis folium*, čije se delovanje pripisuje prisutnim saponinima,

ali i flavonoidima i fenolkarboksilnim kiselinama. List bršljana se ne koristi u obliku biljnog čaja, već se koriste preparati lista bršljana (suvi, tečni i polučvrsti ekstrakti) u tečnim i čvrstim doziranim oblicima za oralnu primenu. Dužina primene je nedelju dana. Biljni lekovi na bazi ekstrakata lista bršljana su kontraindikovani u slučaju preosetljivosti na sastojke droge ili biljke iz familije Araliaceae, kao i kod dece mlađe od 2 godine zbog rizika od pogoršanja respiratornih simptoma kao posledice sekretolitičkog efekta leka. Ne preporučuje se primena bez konsultacije sa lekarom kod dece između 2 do 4 godine starosti sa upornim kašljem ili kašljem koji se često javlja, kao i tokom trudnoće i dojenja. (3).

Obazrivost je potrebna kod pacijenata sa gastritisom ili gastričnim ulkusom jer je prepostavljeni mehanizam delovanja saponina preko gastrične mukoze. Ukoliko se javi dispnea, groznica ili purulentni sputum (ako dođe do pogoršanja simptoma), treba konsultovati lekara ili farmaceuta. Istovremena primena sa antitusicima kao što su kodein i dekstrometorfant se ne preporučuje bez saveta lekara. Od neželjenih efekata se mogu javiti gastrointestinalni simptomi (mučnina, povraćanje, dijareja) i alergijske reakcije zbog prisutnog poliacetilena falkarinola (urtikarija, raš, dispnea, anafilaktička reakcija) (3).

Pored monografija za pojedinačne droge, herbu timijana (*Thymi herba*) i koren jagorčevine (*Primulae radix*), EMA je izdala i monografiju za njihove fiksne kombinacije (26). U okviru ove monografije su date 3 fiksne kombinacije za koje je ustanovljena dobro poznata primena „kao ekspektorans kod produktivnog kašlja” na osnovu 3 kliničke studije u koje nisu bile uključene osobe mlađe od 18 godina. Takođe, dokumentovana je tradicionalna primena za veći broj kombinacija suvih, mekih i tečnih ekstrakata ovih droga za indikaciju „ekspektorans kod kašlja povezanog sa prehladom” (26, 27).

Tabela I Biljne droge sa saponozidima sa odobrenom tradicionalnom primenom „ekspektorans kod kašlja povezanog sa prehladom”: važne bezbednosne informacije.

Table I Saponin herbal drugs with approved traditional use „an expectorant for cough associated with cold”: important safety information.

*	Kontraindikacije	Specijalna upozorenja i mere opreza	Neželjena dejstva
<i>Primulae radix – koren jagorčevine</i> (4)	<i>Preosetljivost na sastojke droge.</i>	<i>Ne preporučuje se kod dece mlađe od 4 godine, bez saveta lekara, tokom trudnoće i laktacije.</i> <i>Oprez kod pacijenata sa gastritisom ili sa čirom na želucu.</i>	-
<i>Primulae flos– cvet jagorčevine</i> (5)	<i>Preosetljivost na sastojke droge ili druge vrste roda Primula.</i>	<i>Ne preporučuje se kod dece mlađe od 12 godina, tokom trudnoće i laktacije.</i> <i>Oprez kod pacijenata sa gastritisom ili sa čirom na želucu.</i>	<i>Alergijske reakcije.</i>

*	<i>Kontraindikacije</i>	<i>Specijalna upozorenja i mere opreza</i>	<i>Neželjena dejstva</i>
<i>Polygalae radix – koren senege (6)</i>	<i>Gastritis i peptički ulkus.</i>	<i>Ne preporučuje se primena u toku trudnoće i laktacije.</i>	<i>Gastrointestinalne tegobe.</i>
<i>Liquiritiae radix – slatki koren (7)</i>	<i>Preosetljivost na sastojke droge.</i>	<i>Ne preporučuje se kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, tokom trudnoće i laktacije.</i> <i>Ne preporučuje se istovremena primena sa drugim proizvodima na bazi korena sladića, jer može doći do zadržavanje vode, hipokalemije, hipertenzije, poremećaja srčanog ritma.</i> <i>Ne preporučuje se upotreba kod pacijenata obolelih od hipertenzije, bolesti bubrega, jetre, kardiovaskularnih poremećaja ili hipokalemije, jer su ovi pacijenti osjetljiviji na neželjene efekte korena sladića.</i> <i>Ne preporučuje se istovremena primena sa diureticima, kardiotoničnim glikozidima, kortikosteroidima, stimulativnim laksansima ili drugim lekovima koji mogu dovesti do disbalansa elektrolita.</i>	<i>Retencija vode, hipokalemija, hipertenzija, srčana aritmija.</i>
<i>Polypodii rhizoma – rizom slatke paprati (8)</i>	<i>Preosetljivost na sastojke droge.</i> <i>Peptički ulkus.</i>	<i>Ne preporučuje se kod dece mlađe od 12 godina, tokom trudnoće i laktacije.</i>	<i>Blagi laksantni efekat.</i>
<i>Grindeliae herba – herba grindelije (9)</i>	<i>Preosetljivost na sastojke droge ili druge biljke familije Asteraceae.</i>	<i>Ne preporučuje se kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, tokom trudnoće i laktacije.</i>	-

*Biljne droge sa odobrenom tradicionalnom primenom za koje je Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC) izdao finalne monografije EU

Tabela II Aromatične biljne droge i etarska ulja za koje je odobrena tradicionalna primena „ekspektorans kod kašla povezanog sa prehladom”: važne bezbednosne informacije.

Table II Aromatic herbal drugs and essential oils for which traditional use „an expectorant for cough associated with cold” has been approved: important safety information.

* *	Kontraindikacije Kontraindications	Specijalna upozorenja i mere opreza Special safety information and precautions	Neželjena dejstva Adverse effects
<i>Thymi herba/aetheroleum – herba/etarsko ulje timijana (10, 11)</i>	<p><i>Preosetljivost na sastojke droge i druge biljke familije Lamiaceae.</i></p> <p><i>Ukoliko se koristi kao dodatak vodi za kupanje: u slučajevima otvorenih rana, velikih povreda kože, akutnih kožnih oboljenja, visoke temperature, teških infekcija, teških poremećaja cirkulacije i srčane insuficijencije.</i></p>	<p><i>Upotreba usitnjene droge, tinkture, tečnog i suvog ekstrakta se ne preporučuje kod dece mlađe od 12 godina. Upotreba tečnog ekstrakta koji sadrži amonijak, glicerol i etanol se ne preporučuje deci mlađoj od 4 godine.</i></p> <p><i>Eatarsko ulje timijana ne bi trebalo da se nanosi na lice, posebno u predelu nosa odojčadi i dece mlađe od dve godine zbog rizika od laringospazma.</i></p> <p><i>Upotreba etarskog ulja kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina se ne preporučuje.</i></p> <p><i>Upotreba etarskog ulja kao dodatka vodi za kupanje kod dece mlađe od 3 godine se ne preporučuje. U slučajevima hipertenzije, kupku koja sadrži etarsko ulje treba koristiti oprezno.</i></p> <p><i>Ne preporučuje se primena u toku trudnoće i laktacije.</i></p>	<p><i>Gastrointestinalne tegobe.</i></p> <p><i>Pri primeni etarskog ulja može doći do pojave reakcija preosetljivosti i iritacije kože.</i></p>
<i>Anisi fructus/aetheroleum – plod/etarsko ulje anisa (12,13)</i>	<p><i>Preosetljivost na sastojke droge, druge biljke familije Apiaceae ili anetol.</i></p> <p><i>Deca i adolescenti mlađi od 18 godina (etarsko ulje anisa).</i></p>	<p><i>Primena ploda anisa se ne preporučuje kod dece mlađe od 12 godina, u toku trudnoće i laktacije.</i></p>	<p><i>Alergijske reakcije na koži ili u respiratornom sistemu.</i></p>
<i>Foeniculi amari fructus/F. dulcis fructus/ F. amari fructus aetheroleum - plod/ etarsko ulje morača (14, 15, 16)</i>	<p><i>Preosetljivost na sastojke droge, druge biljke familije Apiaceae ili anetol.</i></p> <p><i>Deca i adolescenti mlađi od 18 godina (etarsko ulje morača).</i></p>	<p><i>Ne preporučuje se primena ploda slatkog i gorkog morača kod dece mlađe od 4 godine.</i></p> <p><i>Zbog svoje estrogenike aktivnosti, veće doze etarskog ulja morača mogu uticati na hormonsku terapiju, oralnu kontraceptivnu terapiju i hormonsku supstitutivnu terapiju.</i></p> <p><i>Ne preporučuje se primena u toku trudnoće i laktacije.</i></p>	<p><i>Alergijske reakcije na koži ili u respiratornom sistemu.</i></p>

*	<i>Kontraindikacije</i>	<i>Specijalna upozorenja i mere opreza</i>	<i>Neželjena dejstva</i>
<i>Eucalypti folium/ aetheroleum – list/ etarsko ulje eukaliptusa (17, 18)</i>	<p><i>Preosetljivost na sastojke droge (etarsko ulje eukaliptusa ili 1,8-cineol).</i></p> <p><i>Deca mlađa od 30 meseci, zbog rizika da preparati koji sadrže 1,8-cineol, mogu da izazovu laringospazam.</i></p> <p><i>Deca sa anamnezom napada (febrilnih ili nefebilnih).</i></p> <p><i>Ukoliko se koristi kao dodatak vodi za kupanje: u slučajevima otvorenih rana, velikih povreda kože, akutnih kožnih oboljenja, visoke temperature, teških infekcija, teških poremećaja cirkulacije i srčane insuficijencije.</i></p>	<p><i>Ne preporučuje se primena usitnjene biljne droge kod dece mlađe od 12 godina.</i></p> <p><i>Ne preporučuje se primena tinktura kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.</i></p> <p><i>Ne preporučuje se primena etarskog ulja eukaliptisa kod dece između 2,5 i 4 godine.</i></p> <p><i>U slučaju dermalne primene, izbegavati kontakt sa očima zbog iritacije. Etarsko ulje se ne sme nanositi na oštećenu ili nadraženu kožu.</i></p> <p><i>U slučaju oralne primene, etarsko ulje eukaliptusa treba koristiti oprezno u slučajevima upalnih i ulceroznih stanja u gastrointestinalnom traktu.</i></p> <p><i>Oralna upotreba kod dece mlađe od 12 godina se ne preporučuje zbog nedostatka adekvatnih podataka.</i></p> <p><i>Ne preporučuje se primena u toku trudnoće i laktacije.</i></p>	-
<i>Origani dictamni herba – herba kritskog origana (19)</i>	<i>Preosetljivost na sastojke droge i druge biljke familije Lamiaceae.</i>	<i>Ne preporučuje se kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, tokom trudnoće i laktacije.</i>	-
<i>Sideritis herba – herba sideritisa (20)</i>	<i>Preosetljivost na sastojke droge i druge biljke familije Lamiaceae.</i>	<i>Ne preporučuje se kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, tokom trudnoće i laktacije.</i>	-
<i>Marrubii herba – herba očajnice (21)</i>	<p><i>Preosetljivost na sastojke droge ili druge biljke familije Lamiaceae.</i></p> <p><i>Opstrukcija žučnih puteva, holangitis, bolesti jetre, ileus.</i></p>	<p><i>Ne preporučuje se kod dece mlađe od 12 godina, tokom trudnoće i laktacije.</i></p> <p><i>Ne preporučuje se primena kod pacijenata sa aktivnim peptičkim ulkusom, kamenom u žući i drugim biljarnim poremećajima bez konsultacije sa lekarom.</i></p>	-

* Biljne droge i preparati biljnih droga sa tradicionalnom primenom za koje je Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMP) izdao finalne monografije EU.

Demulcentna sredstva

Druga grupa biljnih droga koje mogu da se koriste za ublažavanje suvog, nadražajnog kašla su droge koje sadrže sluzi. Sluzi iz biljnih droga sprečavaju aktivaciju receptora i nadražaj na kašalj tako što oblažu sluzokožu ždrela, formirajući zaštitni omotač koji ih štiti od iritacije. Efekat je vezan za ždrelo jer se sluzi ne mogu resorbovati nakon oralne primene. Ovaj zaključak podržava studija Schmidgall et al. (2000) koja je pokazala da se polisaharidi iz belog sleza umereno vezuju za sluzokožu bukalne membrane životinja u eksperimentu *ex vivo*, odnosno da imaju umeren bioadhezivni efekat (28). Droege sa sluzima nemaju neželjene efekte, sem preosetljivosti. Jedino, može doći do sporije resorpcije lekova ukoliko se preparati droga sa sluzima

koriste istovremeno sa drugim lekovima; na ovu mogućnost treba upozoriti pacijente (talus islandskog lišaja). Najvažnije droge sa sluzima koje se koriste kod nadražajnog, suvog kašla su: koren/list belog sleza - *Althaeae radix/folium* (*Althaea officinalis*, Malvaceae) (29); cvet/list crnog sleza, *Malvae sylvestris flos/Malvae folium* (*Malva sylvestris* /*M. sylvestris*, *M. neglecta*, Malvaceae) (30,31); list muške bokvice - *Plantaginis lanceolatae folium* (*Plantago lanceolata*, Plantaginaceae) (32) i talus islandskog lišaja - *Lichen islandicus* (*Cetraria islandica*, Parmeliaceae) (33). Sve ove droge i njihovi preparati imaju zajedničku tradicionalnu primenu: „demulcentna sredstva za simptomatsku terapiju oralne ili faringealne iritacije praćene suvim kašljem”.

Pored biljnih lekova i tradicionalnih biljnih lekova namenjenih ublažavanju kašla, treba spomenuti da se i druge biljne droge i njihovi preparati koriste za olakšavanje i ublažavanje simptoma koji prate prehladu. To se odnosi na iritaciju i bol u ždrelu, zapušen nos, curenje iz nosa i slično, a mogu se koristiti cvet divizme - *Verbasci flos*, herba strižuše - *Sisymbrii herba* ili koren južnoafričke muškatle - *Pelargonii radix* (34-36). Takođe, noviji podaci ukazuju na mogućnost korišćenja ekstrakta korena južnoafričke muškatle (*Pelargonii sidoides* extract EPs 7630) kod akutnih respiratornih infekcija; ovaj ekstrakt se smatra efikasnim i bezbednim za primenu i kod dece (37,38).

Tabela III Biljne droge sa sluzima za koje je odobrena tradicionalna primena „demulcentna sredstva kod oralne ili faringealne iritacije praćene suvim kašljem”: važne bezbednosne informacije.

Table III Mucilaginous herbal drugs for which traditional use „demulcent preparation for symptomatic treatment of oral or pharyngeal irritation and associated dry cough”: important safety information.

*	Kontraindikacije	Specijalna upozorenja i mere opreza
<i>Althaeae radix - koren belog sleza</i> (29)	<i>Preosetljivost na sastojke droge.</i>	<i>Ne preporučuje se upotreba kod dece mlađe od 3 godine, tokom trudnoće i laktacije.</i> <i>Upotreba čvrstih doziranih oblika kod dece mlađe od 6 godina se ne preporučuje zbog farmaceutskog oblika.</i> <i>Tečni farmaceutski oblici koji sadrže etanol se ne preporučuju mlađima od 18 godina.</i>
<i>Malvae sylvestris flos - cvet crnog sleza</i> (30)	<i>Preosetljivost na sastojke droge.</i>	<i>Ukoliko se tokom primene leka pojave dispneja, groznica ili gnojni sputum, treba konsultovati lekara.</i> <i>Ne preporučuje se primena u toku trudnoće i laktacije.</i>
<i>Malvae folium- list crnog sleza</i> (31)	<i>Preosetljivost na sastojke droge.</i>	<i>Ne preporučuje se kod mlađe od 12 godina, tokom trudnoće i laktacije.</i>
<i>Plantaginis lanceolatae folium – list muške bokvice</i> (32)	<i>Preosetljivost na sastojke droge.</i>	<i>Oralna primena se ne preporučuje kod dece mlađe od 3 godine, bez saveta lekara.</i> <i>Oromukozalna primena se ne preporučuje kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.</i> <i>Ne preporučuje se primena u toku trudnoće i laktacije.</i>

*	Kontraindikacije	Specijalna upozorenja i mere opreza
<i>Lichen islandicus – talus islandskog lišaja (33)</i>	<i>Preosetljivost na sastojke droge.</i>	<p><i>Oralna primena u obliku infuza se ne preporučuje kod dece mlađe od 12 godina.</i></p> <p><i>Oralna primena tinkture koja sadrži etanol se ne preporučuje kod osoba mlađih od 18 godina.</i></p> <p><i>Oromukozalna primena u obliku macerata se ne preporučuje kod dece mlađe od 6 godina.</i></p> <p><i>Ne preporučuje se istovremena primena sa drugim lekovima jer može doći do usporavanja njihove resorpcije. Proizvod treba uzimati pola sata do 1 sat pre ili posle uzimanja drugih lekova.</i></p> <p><i>Ne preporučuje se primena u toku trudnoće i laktacije.</i></p>

* Biljne droge i preparati biljnih droga sa tradicionalnom primenom za koje je Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC) izdao finalne monografije EU.

U našoj zemlji registrovano je više biljnih i tradicionalnih biljnih lekova namenjenih terapiji kašlja. Prema važećem Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima, biljni lek je svaki lek čiji su aktivni sastojci isključivo jedna ili više supstanci biljnog porekla ili jedan ili više biljnih preparata ili jedna ili više supstanci biljnog porekla u kombinaciji s jednim ili više biljnih preparata. Tradicionalni biljni lek je lek koji je zasnovan na naučnim principima i rezultat je tradicije ili drugih tradicionalnih terapijskih pristupa (39). Spisak biljnih lekova i tradicionalnih biljnih lekova sa izdatom dozvolom za lek u Republici Srbiji namenjenih terapiji kašlja dat je u Tabelama IV i V.

Pregledom registrovanih biljnih lekova u Republici Srbiji, ustanovljeno je da je većina na bazi ekstrakata lista bršljana ili timijana (suvih ili tečnih) u vidu tečnih, doziranih oblika za oralnu primenu (sirupa, oralnog rastvora ili kapi). Ovi lekovi se koriste kao ekspektoransi kod produktivnog kašlja kod odraslih, adolescenata i dece starije od 2 godine (osim u biljnom leku Bronchipret®, oralni rastvor koji nije namenjen za primenu kod dece mlađe od 6 godina zbog sadržaja alkohola). Po svom sastavu najviše se razlikuju GeloMyrtol® forte, gastrorezistentne kapsule koje sadrže smešu etarskih ulja eukaliptusa, slatke narandže, mirte i limuna i koriste se kao pomoć u iskašljavanju (sekretolitička terapija) kod akutnog i hroničnog bronhitisa i sinuzitisa kod odraslih i dece starije od 12 godina (40).

Većina registrovanih tradicionalnih biljnih lekova su sirupi na bazi preparata droga sa sluzima (talus islandskog lišaja, list muške bokvice, cvet crnog sleza i korena belog sleza), herbe timijana i korena jagorčevine. Tradicionalni biljni lekovi na bazi tečnih ekstrakata herbe timijana i korena jagorčevine se koriste kao ekspektoransi kod produktivnog kašlja povezanog sa prehladom kod odraslih i dece starije od 12, odnosno 4 godine. Ukoliko lekovi iz ove kategorije sadrže preparate droga sa sluzima koriste se kao demulcentna sredstva, odnosno za terapiju suvog, nadražajnog kašlja kod odraslih, adolescenata i dece mlađe od 3(4) godine. Izuzetak je tradicionalni biljni lek sa

ekstraktom talusa islandskog lišaja koji se u obliku sirupa može koristiti kod dece već od prve godine života (40).

Tabela IV Biljni lekovi registrovani u Republici Srbiji za terapiju kašlja (40).

Table IV Herbal medicines with marketing authorization in Republic of Serbia for the therapy of cough (40).

Naziv biljnog leka i proizvodač	Sastav	Oblik	Indikacija
HEDELIX® KREWEL-MEUSELBACH GMBH Nemačka	Bršljan (<i>Hedera helix L.</i>), meki ekstrakt lista	Sirup; 8 mg/ml; boca staklena, 1x100 ml; 1x200 ml	Ekspektorans (za olakšavanje iskašljavanja) kod produktivnog kašlja
Bronhoklirsyrups® bršljan PHARMANOVA D.O.O. OBRENOVAC Srbija	Bršljan (<i>Hedera helix L.</i>), suvi ekstrakt lista	Sirup; 7 mg/ml; boca staklena, 1x125 ml	
Prospan® ENGELHARD ARZNEIMITTEL GMBH & CO.KG Nemačka		Pastila; 26 mg; blister, 2x10 kom	
		Sirup; 7 mg/ml; boca staklena, 1x100 ml; 1x200 ml	
	Bršljan (<i>Hedera helix L.</i>), suvi ekstrakt lista	Šumeća tableta; 65 mg; strip, 5x20 kom	
		Oralni rastvor; 35 mg/5 ml; kesica, 15x5 ml; 21x5 ml	
		Oralne kapi, rastvor; 20 mg/ml; bočica sa kapaljkom, 1x20 ml	
Sirup bršljana Bocko® PHARMANOVA D.O.O. OBRENOVAC, Srbija	Bršljan (<i>Hedera helix L.</i>), suvi ekstrakt lista	Sirup; 7 mg/ml; boca staklena, 1x125 ml	
Tuspan® SOPHARMA TRADING D.O.O. BEOGRAD - NOVI BEOGRAD, Srbija	Bršljan (<i>Hedera helix L.</i>), suvi ekstrakt lista	Sirup; 7 mg/ml; boca plastična, 1x120 ml	
Herbion® sirup od bršljana KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D.D.Slovenija	Bršljan (<i>Hedera helix L.</i>), suvi ekstrakt lista	Sirup; 7 mg/ml; boca staklena, 1x150 ml	
Mucoplant sirup za kašalj sa ekstraktom bršljana DR. THEISS NATURWAREN GMBH, Nemačka	Bršljan (<i>Hedera helix L.</i>), suvi ekstrakt lista	Oralni rastvor; 154 mg/100 ml; boca staklena, 1x100 ml; 1x250 ml	

Naziv biljnog leka i proizvodač	Sastav	Oblik	Indikacija
GeloMyrtol® forte G. POHL-BOSKAMP GMBH & CO. KG Nemačka	Destilat smeše etarskih ulja eukaliptusa (<i>Eucalypti aetheroleum</i>), slatke narandže (<i>Aurantii dulcis aetheroleum</i>), mirte (<i>Myrti aetheroleum</i>) i limuna (<i>Limonis aetheroleum</i>) (66:32:1:1)	Gastrorezistentna kapsula, meka; 300 mg; blister, 2x10 kom	Pomoć u iskašljavanju (sekretolitička terapija) kod akutnog i hroničnog bronhitisa i sinuzitisa
Bronchipret® BIONORICA SE Nemačka	Timijan (<i>Thymus vulgaris L.</i> i/ili <i>Thymus zygis L.</i>), tečni ekstrakt herbe, bršljan (<i>Hedera helix L.</i>), tečni ekstrakt lista	Oralni rastvor; 1,5g/10g+0,15g/10g; bočica staklena, 1x100 ml; 1x50 ml	Ublažavanje simptoma akutnog bronhitisa sa produktivnim kašljem

Tabela V Tradicionalni biljni lekovi registrovani u Republici Srbiji za terapiju kašla (40).

Table V Traditional herbal medicines with marketing authorization in Republic of Serbia for the therapy of cough (40).

Naziv tradicionalnog biljnog leka i proizvodač	Sastav	Oblik	Indikacija
Herbion® sirup od islandskog lišaja KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D.D. Slovenija	Islandska lišaj (<i>Cetraria islandica</i>), meki ekstrakt talusa	Sirup; 6 mg/ml; boca staklena, 1x150 ml	Iritacija sluzokože usne duplje i ždrela i kod suvog kašla
Herbion® sirup od jagorčevine KRKA D.D., NOVO MESTO, Slovenija	Jagorčevina (<i>Primula veris L./Primula elatior Hill.</i>), tečni ekstrakt korena, timijan (<i>Thymus vulgaris L./Thymus zygis L.</i>), tečni ekstrakt herbe	Sirup; 0,22-0,51 g/5 ml+0,62 g/5 ml; boca staklena, 1x150 ml	Ekspektorans kod prehlade praćene kašljem
Herbion® sirup od bokvice KRKA D.D., NOVO MESTO, Slovenija	Muška bokvica (<i>Plantago lanceolata</i>), tečni ekstrakt lista, crni slez (<i>Malva sylvestris</i>), tečni ekstrakt cveta, askorbinska kiselina	Sirup; 0,25 g/5 ml+0,25 g/5 ml+65 mg/5 ml; boca staklena, 1x150 ml	Simptomatska terapija suvog, iritirajućeg kašla.
Mucoplant DR. THEISS NATURWAREN GMBH, Nemačka	Muška bokvica (<i>Plantago lanceolata</i>), tečni ekstrakt lista	Sirup; 5 g/100 g; boca staklena, 1x100 ml Sirup; 5 g/100 g; boca staklena, 1x250 ml	Simptomatska terapija iritacije sluzokože usne duplje i ždrela povezane sa suvim kašljem.

Naziv tradicionalnog biljnog leka i proizvodač	Sastav	Oblik	Indikacija
Bronchicum® pastile SANOFI-AVENTIS SP. Z.O.O., Poljska	Timijan (<i>Thymus vulgaris</i> L. i/ili <i>Thymus zygis</i> L.), tečni ekstrakt herbe	Komprimovana lozenga; 100 mg; blister, 2x10 kom	Ekspektorans kod kašla povezanog sa prehladom
Bronchicum® sirup S A. NATTERMANN & CIE.GMBH, Nemačka	Timijan (<i>Thymus vulgaris</i> L. i/ili <i>Thymus zygis</i> L.), tečni ekstrakt herbe	Sirup; 150 mg/ml; boca staklena, 1x100 ml	
Bronchicum® eliksir S A. NATTERMANN & CIE.GMBH, Nemačka	Timijan (<i>Thymus vulgaris</i> L. i/ili <i>Thymus zygis</i> L.), tečni ekstrakt herbe, jagorčevina (<i>Primula veris</i> L. ili <i>Primula elatior</i> (L.) Hill.), tečni ekstrakt korena	Oralni rastvor; 50 mg/g+25 mg/g; boca staklena, 1x130 g	
Tussavit PHARMAZEUТИSCHE FABRIK MONTAVIT GES.M.B.H., Austrija	Timijan (<i>Thymus vulgaris</i> L. i/ili <i>Thymus zygis</i> L.), tečni ekstrakt herbe, muška bokvica (<i>Plantago lanceolata</i> L.), tečni ekstrakt lista	Sirup; 7,53 g/100 g+7,53 g/100 g; boca plastična, 1x250 g	Olakšavanje iskašljavanja kod prehlade praćene kašljem
Bronchostop® pastile KWIZDA PHARMA GMBH ,Austrija	Timijan (<i>Thymus vulgaris</i> L./ <i>Thymus zygis</i> L.), suvi ekstrakt herbe	Pastila; 59,5 mg; blister, 2x10 kom	Kod produktivnog kašlja povezanog sa prehladom
Bronchostop® sine sirup KWIZDA PHARMA GMBH, Austrija	Timijan (<i>Thymus vulgaris</i> L./ <i>Thymus zygis</i> L.), suvi ekstrakt herbe, beli slez (<i>Althaea officinalis</i> L.), tečni ekstrakt korena	Sirup; 0,12 g/15 mL+0,83 g/15 ml; boca staklena, 1x120 ml	Demulcent za ublažavanje iritacije grla i kao ekspektorans kod kašla, povezanog sa prehladom
Bronchostop® sirup KWIZDA PHARMA GMBH, Austrija	Timijan (<i>Thymus vulgaris</i> L./ <i>Thymus zygis</i> L.), tečni ekstrakt herbe, beli slez (<i>Althaea officinalis</i> L.), tečni ekstrakt korena	Sirup; 0,77 g/5,7 g+0,66 g/5,7 g; boca staklena, 1x170 g	

Zaključak

Značaj biljnih lekovitih proizvoda za ublažavanje simptoma kašla povezanog sa akutnim respiratornim infekcijama je veliki. U našoj zemlji postoji veći broj registrovanih biljnih, odnosno tradicionalnih biljnih lekova na bazi biljnih droga ekspektorantnog delovanja i droga koje sadrže sluzi namenjenih ublažavanju kašla. Treba ih koristiti prema uputstvu, za terapijske indikacije za koje su namenjeni, u dozama koje su preporučene, imajući u vidu sva ograničenja za primenu i neželjena dejstva koja se mogu javiti.

Literatura

1. Kardos P, Dinh QT, Fuchs KH, Gillissen A, Klimek L, Koehler M, Sitter H, Worth H. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beat-mungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten [Guidelines of the German Respiratory Society for Diagnosis and Treatment of Adults Suffering from Acute, Subacute and Chronic Cough]. Pneumologie. 2019;73(3):143-180.
2. Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, Smith JA, Mazzone SB, McGarvey L. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report. Chest. 2014;146(6):1633-48.
3. European Medicinal Agency. EMA/HMPC/325716/2017. Final: European Union herbal monograph on *Hedera helix* L., folium, London, 21 November 2017.
4. European Medicinal Agency. EMA/HMPC/104095/2012. Final: Community herbal monograph on *Primula veris* L. and/or *Primula elatior* (L.) Hill , radix, London, 19 September 2012.
5. European Medicinal Agency. EMA/HMPC/136582/2012. Final: Community herbal monograph on *Primula veris* L. and/or *Primula elatior* (L.) Hill , flos, London, 19 September 2012.
6. ESCOP Monographs. 2nd ed. Exeter: The European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; New York: Thieme New York, 2003.
7. European Medicinal Agency. EMA/HMPC/571119/2010. Final: Community herbal monograph on *Glycyrrhiza glabra* L. and/or *Glycyrrhiza inflata* Bat. and/or *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., radix; London, 22 May 2012.
8. European Medicinal Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/600668/2007. Final: Community herbal monograph on *Polypodium vulgare* L., rhizoma, London, 6 November 2008.
9. European Medicinal Agency. EMA/HMPC/748220/2011. Final: Community herbal monograph on *Grindelia robusta* Nutt., *Grindelia squarrosa* (Pursh) Dunal, *Grindelia humilis* Hook. et Arn., *Grindelia camporum* Greene, herba, London, 20 November 2012.
10. European Medicinal Agency. EMA/HMPC/342332/2013. Final: Community herbal monograph on *Thymus vulgaris* L. and *Thymus zygis* L., herba, London, 12 November 2013.
11. European Medicinal Agency. EMA/HMPC/131901/2009. Final: Community herbal monograph on *Thymus vulgaris* L., *Thymus zygis* Loefl. ex L., aetheroleum, London, 16 September 2010.
12. European Medicinal Agency. EMA/HMPC/321184/2012. Final: Community herbal monograph on *Pimpinella anisum* L., fructus, London, 12 November 2013.
13. European Medicinal Agency. EMA/HMPC/321185/2012. Final: Community herbal monograph on *Pimpinella anisum* L., aetheroleum, London, 12 November 2013.
14. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/137428/2006 Corr. Final: Community herbal monograph on *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare*, fructus. London, 6 August 2007.
15. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/263293/2006 Corr. Final: Community herbal monograph on *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *dulce* (Miller) Thellung, fructus. London, 6 August 2007.

16. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/263292/2006, Community herbal monograph on *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare*, aetheroleum, London, 5 July 2007.
17. European Medicines Agency. EMA/HMPC/892618/2011. Final: Community herbal monograph on *Eucalyptus globulus* Labill., folium, London, 15 April 2013.
18. European Medicines Agency. EMA/HMPC/307781/2012. Final: Community herbal monograph on *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus polybractea* R.T. Baker and/or *Eucalyptus smithii* R.T. Baker, aetheroleum, London, 25 March 2014.
19. European Medicines Agency. EMA/HMPC/200429/2012 Corr. Final: Community herbal monograph on *Origanum dictamnus* L. , herba, London, 28 January 2014.
20. European Medicines Agency. EMA/HMPC/39453/2015. Final: European Union herbal monograph on *Sideritis scardica* Griseb.; *Sideritis clandestina* (Bory & Chaub.) Hayek; *Sideritis raeseri* Boiss. & Heldr.; *Sideritis syriaca* L., herba, London, 2 February 2016.
21. European Medicines Agency. EMA/HMPC/604271/2012. Final: Community herbal monograph on *Marrubium vulgare* L., herba, London, 9 July 2013.
22. European Medicines Agency. EMA/HMPC/325715/2017. Final: Assessment report on *Hedera helix* L., folium, London, 21 November 2017.
23. 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 accompanies by coughing. *Phytomedicine*. 2011;18:433-6.
24. Franova S, Nosalova G, Mokry J. Phytotherapy of cough. *Advances in Phytomedicine*. 2006;2:111-31.
25. Bauer L. Die Feinstruktur der menschlichen Bronchialschleimhaut nach Behandlung mit Ozothin. *Klinische Wochenschrift*. 1973; 51(9):450-53.
26. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/84990/2015 Corr.¹; Final: European Union herbal monograph on *Thymus vulgaris* L. or *Thymus zygis* L., herba and *Primula veris* L. or *Primula elatior* (L.) Hill, radix, London 5 April 2016.
27. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/85124/2015; Final: Assessment report on *Thymus vulgaris* L. or *Thymus zygis* L., herba and *Primula veris* L. or *Primula elatior* (L.) Hill, radix, London, 5 April 2016.
28. Schmidgall J, Schnetz E, Hensel A. Evidence for bio adhesive effects of polysaccharides and polysaccharide-containing herbs in an *ex vivo* bioadhesion assay on buccal membranes. *Planta Medica*. 2000;66:48-53.
29. European Medicines Agency. EMA/HMPC/436679/2015. Final: European Union herbal monograph on *Althaea officinalis* L., radix, London, 12 July 2016.
30. European Medicines Agency. EMA/HMPC/749511/2016. Final: European Union herbal monograph on *Malva sylvestris* L., flos, London, 20 November 2018.
31. European Medicines Agency. EMA/HMPC/749510/2016. Final: European Union herbal monograph on *Malva sylvestris* L. and/or *Malva neglecta* Wallr., folium, London, 20 November 2018.

32. European Medicines Agency. EMA/HMPC/437858/2010 Corr. Final: Community herbal monograph on *Plantago lanceolata* L., folium, London, 28 January 2014.
33. European Medicines Agency. EMA/HMPC/678891/2013. Final: European Union herbal monograph on *Cetraria islandica* (L.) Acharius s.l., thallus, London, 24 November 2014.
34. European Medicines Agency. EMA/HMPC/611537/2016. Final: European Union herbal monograph on *Verbascum thapsus* L., *V. densiflorum* Bertol. (*V. thapsiforme* Schrad) and *V. phlomoides* L., flos, London, 27 March 2018.
35. European Medicines Agency. EMA/HMPC/280193/2013. Final: European Union herbal monograph on *Sisymbrium officinale* (L.) Scop., herba, London, 30 September 2014.
36. European Medicines Agency. EMA/HMPC/444244/2015. Final: European Union herbal monograph on *Pelargonium sidoides* DC and/or *Pelargonium reniforme* Curt., radix, London, 05 June 2018.
37. Careddu D, Pettenazzo A. *Pelargonium sidoides* extract EPs 7630: a review of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children. International Journal of General Medicine. 2018;11:91-98.
38. European Medicines Agency. Doc. Ref.: EMA/HMPC/ 444251/2015; Final: Assessment report on *Pelargonium sidoides* DC and/or *Pelargonium reniforme* Curt., radix, London, 05 June 2018.
39. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima. Službeni glasnik RS, br. 30/2010 i 107/2012.
40. Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije [cited 2019 September 8]. Available from: <https://www.alims.gov.rs>.

Herbal medicinal products in the treatment of cough associated with colds

Tatjana Kundaković-Vasović^{*}, Jelena Radović

University of Belgrade-Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

* Corresponding author Tatjana Kundaković-Vasović,
e-mail: ktatjana@pharmacy.bg.ac.rs

Summary

Herbal medicinal products are very important for cough therapy and commonly used in both self-medication and doctor's recommendation. Herbal drugs used in cough therapy can be divided into expectorant and demulcent herbal drugs (drugs containing heteropolysaccharides, most commonly mucilages). Clinical studies have confirmed the efficacy of ivy leaf extracts and fixed combinations of thyme herb and primrose roots extracts as expectorants in productive cough, while for the most other herbal drugs and their preparations used in cough therapy only traditional use is documented. Each herbal drug used in cough therapy has its specific application restrictions (contraindications, special warnings, precautions, interactions, and adverse effects).

Key words: expectorant; demulcent; cough remedies; EMA/HMPC.
