

Danuta Zwolińska

Racjonalna fitoterapia jako alternatywna metoda w leczeniu ostrych infekcji dróg oddechowych

Rational phytotherapy as an alternative treatment for acute respiratory tract infections

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska, Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, tel.: +48 71 736 44 00, faks: +48 71 736 44 09, e-mail: danuta.zwolska@umw.edu.pl

ORCID iD

Danuta Zwolińska <https://orcid.org/0000-0002-6714-3992>

Streszczenie

Ostre infekcje dróg oddechowych u dzieci są najczęstszym powodem wizyt u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. W zdecydowanej większości przypadków są to zakażenia wirusowe, a mimo to nadal zbyt często stosuje się antybiotyki, które w takich sytuacjach nie tylko nie pomagają, ale wręcz szkodzą, przyczyniając się do rozwoju antybiotykooporności i wystąpienia działań niepożądanych. W niemal wszystkich zaleceniach wskazuje się na konieczność zaniechania takiego postępowania i stosowania leczenia objawowego oraz preparatów pochodzenia roślinnego. Bardzo duża liczba różnych roślin leczniczych zawiera związki o udowodnionym działaniu przeciwwirusowym, antyoksydacyjnym oraz immunomodulującym, które skutecznie wspierają zwalczanie infekcji dróg oddechowych, zwłaszcza jeśli występują łącznie w jednym preparacie (synergizm działania). Współczesna racjonalna fitoterapia zajmuje się w sposób naukowy preparatami roślinnymi, przy czym należy podkreślić, że rejestracja leków roślinnych podlega takim samym restrykcjom jak rejestracja leków syntetycznych. W pracy omówiono skład i działanie związków zawartych w roślinach leczniczych i ich znaczenie w leczeniu infekcji dróg oddechowych, skupiając się głównie na pelargonii afrykańskiej i czarnym bzie, których właściwości zostały dotąd najlepiej przebadane i opisane. Omówiono ich skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w poszczególnych postaciach zakażeń dróg oddechowych, wykazując, że stosowanie preparatów na bazie tych roślin w istotny sposób przyczynia się do skrócenia czasu trwania choroby, redukcji ciężkości objawów klinicznych oraz zmniejszenia potrzeby stosowania innych leków, w tym antybiotyków. Omówiono także przesłanki do wykorzystywania preparatów pelargonii afrykańskiej w prewencji i leczeniu choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19).

Słowa kluczowe: fitoterapia, infekcje dróg oddechowych, pelargonii afrykańska, czarny bez, COVID-19

Abstract

Acute respiratory tract infections in children are the most common reason for primary care appointments. Although the vast majority of cases are viral, antibiotic therapy, which involves more risks than benefits in these patients, is still overused, contributing to antibiotic resistance and adverse effects. Almost all recommendations indicate avoiding such approach and use symptomatic treatment supplemented with plant-based formulations instead. There is abundance of different medicinal plants that contain compounds with proven antiviral, antioxidant and immunomodulatory properties, which effectively support the combat against respiratory infections, especially if combined in one product (synergism). Contemporary rational phytotherapy assumes a scientific approach to plant-derived formulations, and it should be emphasised that the registration of herbal medicines is subject to the same restrictions as in the case of synthetic drugs. The paper discusses the composition and activity of compounds contained in medicinal plants and their role in the treatment of respiratory tract infections, with main focus on *Pelargonium sidoides* and elderberry, the properties of which have so far been the most thoroughly investigated and described. Their efficacy and safety in different forms of respiratory tract infections were discussed, showing that the use of products based on these plants significantly reduces disease duration and severity of clinical symptoms, as well as the need to use other agents, including antibiotics. The reasons for the use of *Pelargonium sidoides* preparations in the prevention and treatment of COVID-19 were also presented.

Keywords: phytotherapy, respiratory tract infections, *Pelargonium sidoides*, elderberry, COVID-19

WSTĘP

Infekcje dróg oddechowych (IDO) występują często i są głównym powodem wizyt u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Szacuje się, że u dzieci uczęszczających do żłobka czy przedszkola liczba zakażeń może sięgać nawet 10 w ciągu roku^(1,2). Według danych niemieckich średnia zapadalność na IDO w pierwszych 12 latach życia wynosi 22 epizody na rok⁽³⁾. Większość IDO przypada na okres jesienno-zimowy, co nie oznacza, że nie zdarzają się w pozostałych porach roku.

ETIOPATOGENEZA I PRZEBIEG INFEKCI DRÓG ODDECHOWYCH

Duża częstość IDO wynika z ogromnej liczby i różnorodności wirusów, które są ich głównym czynnikiem sprawczym (do 90% przypadków). Najczęściej są to: rynowirusy, adenowirusy, koronawirusy, wirusy grypy, paragrypy i syncytialny wirus oddechowy (*respiratory syncytial virus*, RSV). Z końcem 2019 roku do tej grupy dołączył drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego – SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), odpowiedzialny za rozwój choroby koronawirusowej 2019 (*coronavirus disease 2019*, COVID-19). Bakterie rzadko są pierwotną przyczyną IDO (około 10% przypadków), rozwijają się głównie w ramach nadkażenia, po utorowaniu drogi przez wirusy. Najczęściej są to: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Przebieg zakażeń bakteryjnych jest cięższy od przebiegu zakażeń wirusowych, mających z reguły charakter łagodny, samoograniczający^(1,4,5). Podobnie ciężko przebiegają infekcje grzybicze, które na szczęście są rzadkie i dotyczą przede wszystkim dzieci z pierwotnymi i wtórnymi zaburzeniami odporności. Do czynników ryzyka rozwoju IDO należą: niedobory immunologiczne, zanieczyszczenie powietrza, a szczególnie ekspozycja na dym tytoniowy, kontakt z rówieśnikami w placówkach edukacyjno-wychowawczych, nieodpowiednia dieta (niedobory cynku, witamin D, C), złe nawyki higieniczne. Duży wpływ na przebieg infekcji ma wiek dziecka – im młodsze dzieci, tym bardziej burzliwe są występujące u nich objawy, co jest spowodowane odmienną w porównaniu z dziećmi starszymi budową anatomiczną dróg oddechowych. Zwłaszcza u niemowląt są one wąskie, z wysoko ustawioną krtanią i długą nagłośnią. Z kolei w okresach przedszkolnym i wczesnoszkolnym mamy do czynienia z rozrostem tkanki limfoidalnej, co sprzyja infekcjom. U dzieci młodszych słabszy jest ponadto odruch kaszlowy, uniemożliwiający prawidłową ewakuację wydzieliny⁽¹⁻³⁾.

Po проникnięciu wirusa rozpoczyna się faza naczyniowa (przekrwienno-obrzękowo-wysiękowa), której towarzyszą gorączka, ból (gardła, ucha lub głowy), suchy kaszel, wodnisty katar i zatkanie nosa. Mniej więcej po 5 dniach zaczyna się faza komórkowa (faza gęstego śluzu), w której słabną takie objawy, jak ból, gorączka i zatkanie nosa, pojawiają się zaś gęsty katar i mokry kaszel. Ta faza również trwa około 5 dni, po czym

najczęściej następuje okres zdrowienia lub – zdecydowanie rzadziej – nadkażenia bakteryjnego. Z uwagi na lokalizację infekcji wyróżniamy wiele postaci IDO: zapalenie ucha środkowego, nieżyt nosa, zapalenie zatok przynosowych, ostre zapalenie: gardła i migdałków podniebiennych, nagłośni, krtani, tchawicy, oskrzeli, oskrzelików i zapalenie płuc. Rzadko jednak mamy do czynienia z postacią izolowaną, częściej natomiast ze współistnieniem nawet kilku spośród wymienionych postaci^(1,2,6). Przykładem jest nieżyt nosogardzieli, ujęty w systemie ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th Revision) jako przeziębienie (*common cold*)⁽⁷⁾.

ZASADY LECZENIA INFEKCI DRÓG ODDECHOWYCH

Według zaleceń Narodowego Instytutu Leków z 2016 roku postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w przypadku IDO powinno przebiegać etapami⁽⁸⁾. Po rozpoznaniu w pierwszej kolejności należy przeprowadzić diagnostykę różnicową w odniesieniu do etiologii oraz ocenić ewentualne wskazania do hospitalizacji. W codziennej praktyce w różnicowaniu infekcji wirusowej od bakteryjnej pomocne mogą być charakter objawów i szybkość ich ustępowania oraz szybkie testy diagnostyczne.

Chociaż większość IDO ma podłoże wirusowe, to prawie 70% pacjentów otrzymuje bezzasadnie antybiotyki – bezzasadnie, gdyż brak jest dowodów na to, że ich zastosowanie zapobiegnie nadkażeniu bakteryjnemu. Taka nieracjonalna terapia jest wręcz szkodliwa – przyczynia się do wzrostu antybiotykooporności i naraża pacjenta na wystąpienie działań niepożądanych⁽⁹⁻¹¹⁾. W infekcjach wirusowych zaleca się leczenie objawowe z użyciem leków: przeciwgorączkowych i przeciwbólowych, przeciwkaszlowych, wykrztuśnych, mukolitycznych oraz zmniejszających przekrwienie błony śluzowej. Nie bez znaczenia są też leki stymulujące układ immunologiczny oraz hamujące wnikanie i namnażanie się wirusów w komórkach gospodarza⁽⁸⁾. W niniejszej pracy wskazano, że wymagania te spełniają leki pochodzenia roślinnego (fitoterapeutyki).

Nowoczesne leki roślinne zajmują wysoką pozycję w medycynie konwencjonalnej w wielu krajach Europy (Niemcy, Francja, Szwajcaria, Austria). Strategia Światowej Organizacji Zdrowia na lata 2014–2023 zakłada zintegrowanie medycyny tradycyjnej, w tym ziołolecznictwa, w ramach krajowych systemów opieki zdrowotnej⁽¹²⁾. W Polsce leki pochodzenia roślinnego także powoli zyskują na znaczeniu.

MIEJSCE FITOTERAPII W LECZENIU INFEKCI DRÓG ODDECHOWYCH

Fitoterapia jest działem medycyny i farmakologii, który zajmuje się wytwarzaniem leków na bazie naturalnych bądź przetworzonych związków uzyskiwanych z roślin leczniczych oraz ich stosowaniem w profilaktyce i terapii różnego rodzaju chorób. Wywodzi się z zielarstwa, opartego na tradycji i wierzeniach ludowych. Rośliny lecznicze

stosowano od najdawniejszych czasów, o czym świadczą m.in. zapiski pochodzące ze starożytnego Egiptu i starożytnych Chin, a Hipokrates sklasyfikował ponad 450 roślin leczniczych i był autorem rozpraw dotyczących ich stosowania. Do końca XIX wieku rośliny były głównym źródłem leków, a najstarszą ich postać stanowiły wysuszone i rozdrobnione części roślin, czyli zioła. Określenia „fitoterapia” użył po raz pierwszy francuski lekarz Henri Leclerc (1870–1955), który był też autorem pierwszego podręcznika na ten temat^(3,13). Czym różni się produkty sporządzone w ramach tradycyjnego ziołarstwa od produktów nowoczesnej fitoterapii? Zasadnicza różnica polega na tym, że te ostatnie są przygotowywane z dobrej jakości surowca. Mają określony skład chemiczny i określone działanie, a co najważniejsze – posiadają pełną dokumentację naukową, farmakologiczną i kliniczną, opartą na badaniach klinicznych. Skuteczność i bezpieczeństwo fitoterapii także są udokumentowane, a jej produkty mają status leków roślinnych. Rejestracja takich leków odbywa się na takich samych zasadach jak rejestracja leków syntetycznych. Cechą charakterystyczną leków roślinnych jest to, że nie występują w postaci czystej; towarzyszą im naturalne związki chemiczne. Szacuje się, że na świecie występuje około 400 tysięcy gatunków roślin korzystnie wpływających na metabolizm człowieka, ale tylko około 40 tysięcy jest wykorzystywanych w celach leczniczych^(3,13,14). Liczba roślin posiadających dokumentację naukową jest jeszcze mniejsza i sięga około 200 gatunków. W praktyce fitoterapeutyki znajdują zastosowanie niemal w każdej gałęzi medycyny. Najczęściej jednak, bo aż w 25% przypadków, są stosowane w IDO, gdyż rośliny lecznicze zawierają substancje wykazujące korzystny wpływ w ich leczeniu. Wiele z nich cechuje się działaniem: przeciwwirusowym, przeciwbakteryjnym, immunostymulującym, antyoksydacyjnym, przeciwgorączkowym, wykrztuśnym, przeciwkaszlowym, zmniejszającym obrzęk błony śluzowej, zmniejszającym skurcz oskrzeli. Wiąże się to przede wszystkim z obecnością substancji organicznych, takich jak: flawonoidy, alkaloidy, kumaryny, antocyjany, olejki eteryczne, kwasy organiczne, witaminy i sole mineralne⁽¹³⁾. Pewien dylemat stanowi wybór spośród bogactwa roślin leczniczych takiego preparatu roślinnego, który spełni nasze oczekiwania. Naturalnym postępowaniem jest wybór leku cechującego się skutecznością i bezpieczeństwem udowodnionymi na podstawie wyników randomizowanych badań przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo. Warunek ten spełnia pelargonja afrykańska (*Pelargonium sidoides*).

PELARGONIA AFRYKAŃSKA – CHARAKTERYSTYKA I WŁAŚCIWOŚCI LECZNICZE

Pelargonja afrykańska (*Pelargonium sidoides*), krewna naszej popularnej pelargonii, należy do roślin z rodziny bodziszkowatych (*Geraniaceae*). Roślina ta, uprawiana na górskich plantacjach Afryki Południowej, od wieków była stosowana przez miejscową ludność, przede

wszystkim w przypadku dolegliwości układu oddechowego, choć sięgano po nią też przy infekcjach przewodu pokarmowego, trądziku czy rzeżączce. Nazwa *umckaloabo*, co w języku plemienia Zulu oznacza ostry kaszel, jednoznacznie wskazuje na główne wykorzystanie tej rośliny przez tubylców⁽¹⁵⁾.

Pelargonja afrykańska jest wieloletnią byliną o bulwiastym korzeniu, okrągłych lub sercowatych liściach i rurkowatych, ciemnoczerwonych kwiatach. Lecznicze zastosowanie znajduje w szczególności korzeń, z którego lokalni uzdrowiciele sporządzali miksturę. Do Europy pelargonja afrykańska trafiła pod koniec XIX wieku dzięki Charlesowi Henry'emu Stevensowi, który po tym, jak został wyleczony z gruźlicy w Afryce Południowej, rozpowszechnił ekstrakt z korzenia tej rośliny w Wielkiej Brytanii. Specyfik ten stosowano do leczenia tej śmiertelnej wówczas choroby, aż do czasu pojawienia się antybiotyków. Działanie przeciwpłatkowe pelargonii afrykańskiej zostało potwierdzone w XX wieku przez szwajcarskiego lekarza Adriena Sechehayę, który ekstraktem z jej korzenia leczył setki pacjentów, a w 1929 roku opublikował wyniki dotyczące 65 chorych wyleczonych z gruźlicy. W kolejnych latach zapomniano o tej roślinie, a jej prawdziwy renesans nastąpił po 1970 roku, po wyizolowaniu z niej związków chemicznych o właściwościach leczniczych^(15,16). Na stałe do medycyny pelargonja afrykańska trafiła w latach 80. XX wieku w postaci 11-procentowego ekstraktu etanolowego (EPs® 7630), który został zarejestrowany w wielu krajach na całym świecie.

Aktywnymi substancjami pelargonii afrykańskiej o właściwościach terapeutycznych są przede wszystkim kumaryny, a zwłaszcza umkalina, która stanowi 40% z nich. Wśród innych należy wymienić: flawonoidy, fenolokwasy, proantocyjanidy, glikozydy kumarynowe, kwasy tłuszczowe jedno- i wielonienasycone. Choć poszczególne związki mają odmienne mechanizmy działania, to w mieszaninie wyciągu wykazują synergizm, co przekłada się na znacznie lepsze efekty lecznicze^(4,17).

Wykazano, że przeciwbakteryjne działanie pelargonii afrykańskiej dotyczy nie tylko prątków gruźlicy, ale także gronkowca złocistego, paciorkowców z grupy A, dwinki zapalenia płuc, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, a nawet *Pseudomonas aeruginosa*^(3,17). W wielu pracach dowiedziono, że jej skuteczność przeciwbakteryjna jest szczególnie wysoka w odniesieniu do drobnoustrojów wykazujących powinowactwo do układu oddechowego. Pelargonja afrykańska wykazuje również wszechstronne działanie przeciwwirusowe^(18,19). W 2011 roku Michaelis i wsp. udowodnili, że cechuje się ona taką aktywnością w stosunku do większości wirusów atakujących drogi oddechowe (RSV, koronawirusy, *Coxsackie*, rybowirusy, wirusy grypy: H1N1 i H3N2)⁽¹⁹⁾.

Przeciwwirusowy i antybakteryjny mechanizm działania związków zawartych w pelargonii afrykańskiej jest wielokierunkowy. Działają one m.in. przez: zwiększenie wydzielania interferonu i innych cytokin prozapalnych, pobudzenie fagocytozy, a także uwalniania wolnych rodników tlenowych

i tlenu azotu. Istnieją również dowody na to, że wyciąg z korzenia tej rośliny wykazuje bezpośrednie działanie przeciwwirusowe⁽¹⁸⁾. W efekcie tych działań nie dochodzi do adhezji patogenów do powierzchni komórek nabłonka oddechowego i ich namnażania w komórkach; zwiększa się także aktywność ruchu rzęsek, co ułatwia ewakuację wydzieliny z dróg oddechowych⁽²⁰⁾. Immunomodulujące właściwości polifenoli i flawonoidów zawartych w pelargonii afrykańskiej wzmacniają ponadto siły obronne gospodarza w walce z infekcją^(13,16,17).

PELARGONIA AFRYKAŃSKA W LECZENIU OSTRYCH INFЕКCJI DRÓG ODDECHOWYCH

Właściwości związków zawartych w pelargonii afrykańskiej były podstawą do zastosowania wyciągu z jej korzenia w przypadku ostrych IDO, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Przeprowadzono wiele randomizowanych badań klinicznych, które potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo stosowanych preparatów⁽²¹⁾.

Ostre zapalenie oskrzeli

W latach 2010–2012 Kamin i wsp. przeprowadzili trzy badania u dzieci z ostrym zapaleniem oskrzeli, które łącznie objęły 820 pacjentów w wieku 1–18 lat^(22–24). Wszystkie te analizy były badaniami randomizowanymi z podwójnie ślepą próbą i zastosowaniem placebo, o podobnym protokole. Dzieci otrzymywały wyciąg z korzenia pelargonii afrykańskiej (EPS® 7630) w różnych dawkach (30 mg, 60 mg, 90 mg). Oceny dokonywano trzykrotnie: wyjściowo, w 3.–5. dniu oraz po 7 dniach leczenia (wizyta końcowa). Badano zmianę nasilenia objawów klinicznych według skali BBS (Bronchitis Severity Scale – skala nasilenia objawów zapalenia oskrzeli), obejmujące: kaszel, produkcję wydzieliny, fenomeny osłuchowe, ból klatki piersiowej podczas kaszlu oraz duszność. Wykazano, że u dzieci otrzymujących pelargonię afrykańską redukcja ciężkości objawów klinicznych nastąpiła już podczas drugiej wizyty, szczególnie w odniesieniu do kaszlu i zmian osłuchowych; była ona znacząca w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. Trzeba jednak zaznaczyć, że poprawa dotyczyła tylko pacjentów otrzymujących ekstrakt w dawkach 60 mg i 90 mg. Efekt dawki mniejszej nie różnił się od obserwowanej przy stosowaniu placebo. Dodatkowo stwierdzono, że dzięki skróceniu czasu trwania choroby dzieci mogły wcześniej wrócić do przedszkola lub szkoły, co na pewno przełożyło się na bardzo pozytywny wynik ankiety oceniającej satysfakcję ich rodziców/opiekunów. Preparat był dobrze tolerowany; incydenty i ciężkość objawów niepożądanych były porównywalne do obserwowanych w grupie otrzymującej placebo. Na podstawie wyników tych badań oraz innych, potwierdzających te obserwacje, European Respiratory Society uznało ekstrakt z korzenia pelargonii za naturalny środek w terapii ostrych objawów zapalenia oskrzeli.

Pelargonía afrykańska w leczeniu ostrego zapalenia migdałków podniebiennych i gardła niewywołanego paciorkowcem beta-hemolizującym

Skuteczność ekstraktu z korzenia pelargonii afrykańskiej (EPs) u dzieci z ostrym zapaleniem migdałków podniebiennych o etiologii niestreptokokowej udokumentowano m.in. w trzech bardzo dobrze zaplanowanych, randomizowanych badaniach z zastosowaniem placebo. Dwa z nich objęły łącznie 346 dzieci w wieku 6–10 lat^(25,26). Czas trwania leczenia wynosił 6 dni według protokołu podobnego jak w badaniach omówionych wcześniej. Punktem końcowym była ocena zmian nasilenia objawów na podstawie skali TSS (Tonsillopharyngitis Severity Score – skala ciężkości objawów zapalenia migdałków i gardła), która obejmowała 15 objawów klinicznych, m.in.: gorączkę, ból gardła, ślinotok, zaczerwienienie gardła, trudności w połykaniu, obrzęk migdałków i węzłów chłonnych. W obu badaniach wykazano istotną redukcję wartości wskaźnika TSS w 2. i 4. dobie leczenia – odpowiednio $p < 0,001$ i $p < 0,0001$ ⁽²⁵⁾. W grupie EPs, w porównaniu z grupą placebo, znacząco większy był także odsetek dzieci, które nie wymagały pozostania w łóżku (odpowiednio 87,7% i 38,6%). Berezhnoi i wsp. wykazali ponadto mniejszą konieczność podawania paracetamolu w grupie otrzymującej EPs⁽²⁶⁾. Efekt ten został potwierdzony również przez innych badaczy⁽²⁷⁾. Celem trzeciego badania, przeprowadzonego w podobnej grupie dzieci, było określenie odsetka pacjentów, u których terapia zakończyła się w 4. dniu leczenia sukcesem, za jaki uznano redukcję wartości wskaźnika TSS do co najmniej 4. Wykazano też wysoką skuteczność EPs (90% EPs vs 44,7% placebo). W żadnym ze wspomnianych badań nie obserwowano poważnych działań niepożądanych, a tolerancja preparatu była dobra.

Pelargonía afrykańska w innych postaciach infekcji dróg oddechowych

Liczne badania wskazują na korzystne działanie EPs w łagodzeniu objawów przeziębienia i niepowikłanych infekcji górnych dróg oddechowych u dzieci^(21,28). Udowodniono w nich wyraźne zmniejszenie intensywności objawów (katar, kaszel, ból głowy i gardła) oraz skrócenie czasu trwania choroby. Na potwierdzenie warto przytoczyć jedną z nowszych prac, opublikowaną w 2021 roku, dotyczącą randomizowanego badania z zastosowaniem placebo, które objęło 164 dzieci w wieku 1–18 lat. Wykazano, że po 7 dniach leczenia EPs wskaźnik ciężkości objawów znacząco się obniżył w odniesieniu do dzieci z grupy placebo; szczególnie w odniesieniu do częstości i skrócenia czasu męczącego suchego kaszlu, gorączki oraz kichania, a więc bardzo uciążliwych dolegliwości⁽²⁹⁾. Ważna jest także praca, której tematem była skuteczność EPs w łagodzeniu napadów astmatycznych u dzieci z łagodną astmą powikłaną infekcją wirusową⁽³⁰⁾. Badanie przeprowadzono u 61 dzieci w wieku 1–14 lat; połowa z nich przez 5 dni otrzymywała EPs.

Wykazano, że EPs nie tylko spowodował istotną redukcję kaszlu i intensywności objawów nieżytu nosa, ale także znacząco zmniejszył liczbę napadów astmy w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (odpowiednio 6 i 15; $p < 0,05$). Ostre zapalenie zatok przynosowych, najczęściej poprzedzone ostrym nieżytem błony śluzowej nosa, dotyka około 16% populacji dziecięcej rocznie i może trwać do 4 tygodni. W 90% przypadków czynnikiem sprawczym są wirusy, więc leczenie powinno mieć charakter objawowy i wspomagający. Niestety, zdecydowana większość pacjentów otrzymuje antybiotyk, nie dziwi więc fakt, że *rhinosinusitis* zajmuje wysoką pozycję w rankingu chorób, przy których najczęściej przepisywane są antybiotyki. Czasem dochodzi do nadkażenia bakteryjnego, które należy wziąć pod uwagę, jeśli leczenie objawowe nie przynosi efektów w ciągu 10 dni lub jeśli po 5–7 dniach dojdzie do nasilenia objawów, zwłaszcza bólu i obrzęku twarzy^(3,31).

Wyciąg z korzenia pelargonii afrykańskiej był przedmiotem wielu randomizowanych badań z zastosowaniem placebo w odniesieniu do tej jednostki chorobowej. Udowodniono niezbicie, że u leczonych EPs znacząco skraca się czas trwania choroby i do redukcji intensywności objawów dochodzi już w 3.–7. dniu terapii. Pacjenci raportowali także istotną poprawę jakości życia, a dorośli szybszą zdolność do pracy⁽³²⁾. W 2020 roku Perić i wsp. badali efekty działania pelargonii afrykańskiej również u chorych z bakteryjnym zapaleniem zatok i nosa, otrzymujących amoksycylinę. Autorzy wykazali istotne zmniejszenie wartości wskaźnika całkowitych objawów (*total symptom score*, TSS) w porównaniu z pacjentami z grupy placebo, z jedynym wyjątkiem, jakim był wyciek z nosa. Jednocześnie potwierdzono bezpieczeństwo i tolerancję preparatu⁽³³⁾. Na podstawie tych wyników zarekomendowano preparaty pelargonii afrykańskiej do leczenia *rhinosinusitis*, a siła tego zalecenia okazała się wyższa niż w przypadku leków przeciwhistaminowych⁽³⁴⁾. Leki roślinne znalazły swoje miejsce również w polskich rekomendacjach⁽³⁾.

Rola pelargonii afrykańskiej w redukcji stosowania antybiotyków

Jednym z ważnych aspektów stosowania fitofarmaceutyków w IDO jest zmniejszenie ilości antybiotyków przepisywanych w dalszym przebiegu choroby. Wiele publikacji potwierdza ten efekt w stosunku do różnych roślin leczniczych, podkreślając jednak różnice zależne od rodzaju rośliny. Udowodnili to m.in. Martin i wsp.⁽³⁵⁾, badając pod tym kątem wiele różnych fitofarmaceutyków w grupie obejmującej prawie 120 tysięcy pacjentów z IDO, zarówno dorosłych, jak i dzieci. Grupę odniesienia stanowiła podobna liczba chorych otrzymujących placebo. Spośród wielu testowanych preparatów roślinnych ekstrakty z korzenia pelargonii afrykańskiej oraz z tymianku wykazały najlepszy efekt u dorosłych, podczas gdy pelargonie afrykańska, tymianek i wyciąg z bluszczu były najbardziej skuteczne u dzieci. Wykazano jednocześnie, że fitofarmaceutyki miały wpływ

na skrócenie czasu choroby w obu grupach wiekowych; najsilniejszy stwierdzono dla chinoli zawartych w eukaliptusie oraz dla EPs.

SYNERGIZM DZIAŁANIA ROŚLIN LECZNICZYCH

Rośliny lecznicze zawierają różne substancje bioaktywne, o odmiennych punktach uchwytu, które działając łącznie, potęgują efekt terapeutyczny (synergia). Dlatego też nowoczesna fitoterapia bardzo często bazuje na preparatach złożonych, opracowanych na bazie kilku roślin. Na polskim rynku dostępnych jest wiele takich preparatów, w postaci zarówno syropów, jak i tabletek⁽¹³⁾. Do roślin, które są wykorzystywane w IDO, należą m.in.: czarny bez, werbena lekarska, acerola, dziewanna wielokwiatowa, jeżówka, tymianek, prawoślaz, podbiał, lipa, babka lancetowata. Są one wykorzystywane w różnych konfiguracjach w preparatach złożonych. Na szczególne wyróżnienie zasługuje czarny bez (*Sambucus nigra*), którego skuteczność wykazano w wielu dobrze zaplanowanych badaniach.

Czarny bez (*Sambucus nigra*)

Czarny bez jest rośliną szeroko rozpowszechnioną na świecie; rośnie także w Polsce w formie krzewu lub drzewa. Jego właściwości lecznicze były znane już w starożytności, czego dowodem są zapiski Hipokratesa, który zalecał jego użycie w różnych jednostkach chorobowych, m.in.: oparzeniach, cukrzycy, chorobach nerek, reumatyzmie. Najczęściej jednak czarny bez znajduje zastosowanie w IDO⁽³⁶⁾.

W medycynie wykorzystuje się zarówno kwiaty, jak i owoce tej rośliny. Powszechnie panuje opinia, że czarny bez jest trujący, gdyż zawiera toksyczne glikozydy cyjanogenne: sambunigrinę i prunazynę. Mogą one wywołać zatrucie pokarmowe, manifestujące się wymiotami, biegunką, osłabieniem. Obróbka termiczna unieczynnia te substancje i zapobiega zatruciu. Czarny bez, podobnie jak pelargonie afrykańska, wykazuje m.in. działanie: przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne, antyoksydacyjne, przeciwzapalne i immunomodulujące. Ta wielokierunkowość wiąże się z zawartością wielu związków bioaktywnych, przede wszystkim: flawonoidów, fenolokwasów, glikozydów antocyjanowych, triterpenów, steroli, olejków eterycznych. Czarny bez jest także źródłem garbników, soli mineralnych oraz witamin⁽³⁷⁾. Istnieje wiele dowodów na skuteczność jego preparatów w walce z wirusowymi zakażeniami układu oddechowego. Ich podsumowanie stanowi przegląd pięciu badań, który w 2020 roku przeprowadzili Harnett i wsp.⁽³⁸⁾. Dotyczyły one chorych z przeziębieniem, objawami grypopodobnymi oraz pacjentów o zidentyfikowanej etiologii wirusowej (wirusy grypy typu A i B, wirusy paragrypy, RSV, adenowirusy). Stosowano komercyjne preparaty w formie wyciągu z owoców – syropu (cztery badania) lub tabletek (jedno badanie), zaczynając terapię najpóźniej w 2. dobie infekcji. W porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo

zaobserwowano złagodzenie takich objawów, jak: gorączka, bóle mięśni, zatkanie nos, kaszel i ewakuacja wydzieliny. Odnotowano także skrócenie czasu trwania choroby, nawet o 50%. W dwóch badaniach oceniano też wpływ czarnego bzu na redukcję stosowania innych leków, wykazując istotnie mniejsze zużycie leków przeciwbólowych, sprayów donosowych i antybiotyków^(39,40). Preparaty z czarnego bzu można również stosować w postaci płukanek w stanach zapalnych jamy ustnej, gardła i migdałków podniebiennych⁽³⁾.

FITOFARMACEUTYKI W PROFILAKTYCE I WSPOMAGANIU LECZENIA COVID-19

Pandemia COVID-19 stała się globalnym wyzwaniem dla naukowców z całego świata. Wyjątkowo zjadliwy wirus SARS-CoV-2, odporny na konwencjonalne leki przeciwwirusowe, przyczynił się do utraty życia milionów osób. W poszukiwaniu nowych rozwiązań sięgnięto po naturalne substancje zawarte w roślinach. Z uwagi na ich – wspomniane wcześniej – działanie przeciwwirusowe oraz immunomodulujące są one związkami potencjalnie skutecznymi w przypadku COVID-19^(41,42). Ich właściwości mogą być wykorzystywane zarówno w prewencji, jak i w alternatywnym wspomaganiu leczenia aktywnej choroby. Od początku pandemii Światowa Organizacja Zdrowia zachęcała do badań w tym kierunku. Przebadano wiele produktów roślinnych pod kątem hamowania wnikania wirusa do komórek nabłonka oddechowego. Najlepszy udokumentowany efekt przyniosły badania nad *Pelargonium sidoides* oraz *Glycyrrhiza glabra*, czyli lukrecją gładką – rośliną rozpowszechnioną w Azji i regionach Morza Śródziemnego⁽⁴³⁾. Bardzo obiecujące są wyniki badania *in vitro* przeprowadzonego przez międzynarodowy zespół badaczy na zakażonych wirusem SARS-CoV-2 ludzkich komórkach płuc⁽⁴⁴⁾. Celem tej pracy była ocena wpływu EPs na hamowanie wnikania i namnażania się wirusa oraz na zdolności immunomodulacyjne organizmu. EPs stosowano w dwóch stężeniach (10 µg/ml i 100 µg/ml). Grupę odniesienia stanowiły ludzkie komórki płuc zainfekowane podobnymi wirusami (SARS-CoV i wirus bliskowschodniego zespołu niewydolności oddechowej – *Middle East respiratory syndrome coronavirus*, MERS-CoV). Wykazano hamujący wpływ EPs w stosunku do wnikania i namnażania wirusów we wszystkich typach komórek, ale tylko w przypadku SARS-CoV-2 wystarczająca w tym celu była mniejsza dawka EPs. Za efekt ten odpowiadają prawdopodobnie polimery flawonoli, które blokują receptor ACE2 nabłonka oddechowego odpowiedzialny za wejście wirusa do komórki na drodze endocytozy. Przypuszczalnie blokują także transbłonową proteazę serynową typu 2 (*transmembrane protease, serine 2*, TMPRSS2) i katepsynę L, co prowadzi do unieczynienia podjednostki S2 białka S i wnikania wirusa do komórek⁽⁴⁵⁾. Autorzy stwierdzili też znaczącą redukcję uwalniania cytokin prozapalnych, takich jak interleukiny IL-8, IL-13, czynnik martwicy nowotworów alfa (*tumour necrosis factor α*, TNF-α), chemokin (CXCL9, CXCL10) i czynników wzrostu [płytkopochodny czynnik wzrostu (*platelet-derived*

growth factor, PDGF), czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego A (*vascular endothelial growth factor A*, VEGF-A), ligand CD40 (CD40L)] w procesie niezależnym od mniejszej penetracji wirusa. Wyjątek stanowiła IL-6, której uwalnianie w zakażonych komórkach było zwiększone. Przedstawione wyniki są bardzo obiecujące, ale powinny zostać potwierdzone w badaniach *in vivo*.

PODSUMOWANIE

Ostre infekcje układu oddechowego w większości przypadków są spowodowane przez wirusy, do nadkażenia bakteryjnego dochodzi zaś stosunkowo rzadko. Stosowanie antybiotyków w takich sytuacjach nie ma więc uzasadnienia, a jest wręcz szkodliwe. Podstawą terapii powinny być leki zwalczające objawy infekcji oraz racjonalna fitoterapia jako metoda alternatywna i wspomagająca. Jest ona rekomendowana w wielu krajach, w odniesieniu zarówno do dorosłych, jak i do dzieci. Rośliny lecznicze, bogate w bioaktywne związki o wielokierunkowym działaniu, w tym przeciwwirusowym i immunomodulującym, są przydatne w zwalczaniu wirusowych IDO. Polecane są preparaty złożone z kilku roślin z uwagi na synergistyczny efekt działania zawartych w nich substancji. Obecnie na polskim rynku dostępna jest ich duża liczba. Szczególne miejsce w fitoterapii ukierunkowanej na IDO zajmują pelargonie afrykańska i czarna bez. Ich skuteczność w zakresie skrócenia czasu trwania choroby, redukcji ciężkości objawów klinicznych oraz stosowania innych leków, w tym antybiotyków, udowodniono w licznych randomizowanych badaniach. Wykazano też bezpieczeństwo i dobrą tolerancję preparatów roślinnych, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Badania z ostatnich 2 lat dowiodły ponadto, że w dobie pandemii COVID-19 fitoterapeutyki mogą odgrywać addytywną, wspomagającą rolę zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu tej choroby.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Sybilski AJ: Częste infekcje układu oddechowego u małych dzieci – czy jest się czym martwić? *Terapia* 2011; 1: 6–13.
2. Zieliński R, Zakrzewska A: Ostre infekcje górnych dróg oddechowych u dzieci – podział morfologiczny, diagnostyka i terapia. *Forum Med Rodz* 2010; 4: 366–371.
3. Pietruszewska W, Barańska M, Wielgat J: Miejsce fitoterapii w leczeniu ostrych zakażeń górnych dróg oddechowych i górnego odcinka drogi pokarmowej. *Otolaryngol Pol* 2018; 72: 42–50.
4. Lin CY, Hwang D, Chiu NC et al.: Increased detection of viruses in children with respiratory tract infection using PCR. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 564.
5. Chinsebu KC: Coronaviruses and nature's pharmacy for the relief of coronavirus disease 2019. *Rev Bras Farmacogn* 2020; 30: 603–621.

6. Lipińska-Opalka A, Jung A: Racjonalna antybiotykoterapia zakażeń układu oddechowego w gabinecie lekarza POZ. *Pediatr Med Rodz* 2020; 16: 148–153.
7. World Health Organization: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. 2019. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/J00> [cited: 29 August 2022].
8. Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A (eds.): Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2016. Available from: <http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/Rekomendacje2016.pdf> [cited: 29 August 2022].
9. Jaume F, Valls-Mateus M, Mullol J: Common cold and acute rhinosinusitis: up-to-date management in 2020. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020; 20: 28.
10. Kern WV, Kostev K: Prevalence of and factors associated with antibiotic prescriptions in patients with acute lower and upper respiratory tract infections – a case-control study. *Antibiotics (Basel)* 2021; 10: 455.
11. Dooling KL, Shapiro DJ, Van Beneden C et al.: Overprescribing and inappropriate antibiotic selection for children with pharyngitis in the United States, 1997–2010. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 1073–1074.
12. Zhang Q, Sharan A, Espinosa SA et al.: The path toward integration of traditional and complementary medicine into health systems globally: the World Health Organization report on the implementation of the 2014–2023 strategy. *J Altern Complement Med* 2019; 25: 869–871.
13. Sarker SD, Nahar L: Evidence-based phytotherapy: what, why and how? *Trends Phytochem Res* 2018; 2: 125–126.
14. Szeleszczuk Ł, Zielińska-Pisklak M, Wilczek K: *Pelargonium* – kariera niedocenianej rośliny ozdobnej. *Lek w Polsce* 2013; 23: 1–4.
15. Bladt S, Wagner H: From the Zulu medicine to the European phytotherapy. *Umckaloabo*. *Phytotherapy* 2007; 14 Suppl 6: 2–4.
16. Brendler T, van Wyk BE: A historical, scientific and commercial perspective on the medicinal use of *Pelargonium sidoides* (Geraniaceae). *J Ethnopharmacol* 2008; 119: 420–433.
17. Moyo M, Van Staden J: Medicinal properties and conservation of *Pelargonium sidoides* DC. *J Ethnopharmacol* 2014; 152: 243–255.
18. Theisen LL, Muller CP: EPs® 7630 (Umckaloabo®), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity *in vitro* and *in vivo*. *Antiviral Res* 2012; 94: 147–156.
19. Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J Jr: Investigation of the influence of EPs® 7630, a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phytotherapy* 2011; 18: 384–386.
20. Neugebauer P, Mickenhagen A, Siefer O et al.: A new approach to pharmacological effects on ciliary beat frequency in cell cultures – exemplary measurements under *Pelargonium sidoides* extract (EPs 7630). *Phytotherapy* 2005; 12: 46–51.
21. Careddu D, Pettenazzo A: *Pelargonium sidoides* extract EPs 7630: a review of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children. *Int J Gen Med* 2018; 11: 91–98.
22. Kamin W, Maydannik V, Malek FA et al.: Efficacy and tolerability of EPs 7630 in children and adolescents with acute bronchitis – a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial with a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides* roots. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48: 184–191.
23. Kamin W, Maydannik VG, Malek FA et al.: Efficacy and tolerability of EPs 7630 in patients (aged 6–18 years old) with acute bronchitis. *Acta Paediatr* 2010; 99: 537–543.
24. Kamin W, Ilyenko LI, Malek FA et al.: Treatment of acute bronchitis with EPs 7630: randomized, controlled trial in children and adolescents. *Pediatr Int* 2012; 54: 219–226.
25. Berezhnoi VV, Riley DS, Wassmer G et al.: Efficacy of extract of *Pelargonium sidoides* in children with acute non-group A beta-hemolytic streptococcus tonsillopharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern Ther Health Med* 2003; 9: 68–79.
26. Berezhnoi VV, Heger M, Lehmacher W et al.: Clinical efficacy and safety of liquid *Pelargonium sidoides* preparation (EPs 7630) in children with acute non-streptococcal tonsillopharyngitis. *J Compr Ped* 2016; 7: e42158.
27. Timen G, Zabolotnyi D, Heger M et al.: EPs 7630 is effective in children with acute, non-β-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis – results of a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Malays J Paediatr Child Health* 2017; 21: 36–50.
28. Matthys H, Lehmaher W, Zimmermann A et al.: EPs 7630 in acute respiratory tract infections – a systemic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Lung Pulm Respir Res* 2016; 3: 4–15.
29. Gökçe Ş, Dörtkardeşler BE, Yurtseven A et al.: Effectiveness of *Pelargonium sidoides* in pediatric patients diagnosed with uncomplicated upper respiratory tract infection: a single-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pediatr* 2021; 180: 3019–3028.
30. Tahan F, Yaman M: Can the *Pelargonium sidoides* root extract EPs® 7630 prevent asthma attacks during viral infections of the upper respiratory tract in children? *Phytotherapy* 2013; 20: 148–150.
31. Nocon CC, Baroody FM: Acute rhinosinusitis in children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 443.
32. Bachert C: Evidence-based management of acute rhinosinusitis with herbal products. *Clin Phytosci* 2020; 6: 85.
33. Perić A, Gaćeša D, Barać A et al.: Herbal drug EPs 7630 *versus* amoxicillin in patients with uncomplicated acute bacterial rhinosinusitis: a randomized, open-label study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2020; 129: 969–976.
34. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al.: EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50: 1–12.
35. Martin D, Konrad M, Adarkwah CC et al.: Reduced antibiotic use after initial treatment of acute respiratory infections with phytopharmaceuticals – a retrospective cohort study. *Postgrad Med* 2020; 132: 412–418.
36. Waszkiewicz-Robak B, Biller E: Właściwości prozdrowotne czarnego bzu. *Probl Hig Epidemiol* 2018; 99: 217–224.
37. Młynarczyk K, Walkowiak-Tomczak D, Łysiak GP: Bioactive properties of *Sambucus nigra* L. as a functional ingredient for food and pharmaceutical industry. *J Funct Foods* 2018; 40: 377–390.
38. Harnett J, Oakes K, Carè J et al.: The effects of *Sambucus nigra* berry on acute respiratory viral infections: a rapid review of clinical studies. *Adv Integr Med* 2020; 7: 240–246.
39. Zakay-Rones Z, Thom E, Wollan J et al.: Randomized study of the efficacy and safety of oral elderberry extract in the treatment of influenza A and B virus infection. *J Int Med Res* 2004; 32: 132–140.
40. Tiralongo E, Wee SS, Lea RA: Elderberry supplementation reduces cold duration and symptoms in air-travellers: a randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial. *Nutrients* 2016; 8: 182.
41. Khanna K, Kohli SK, Kaur R et al.: Herbal immune-boosters: substantial warriors of pandemic COVID-19 battle. *Phytotherapy* 2021; 85: 153361.
42. Soleymani S, Naghizadeh A, Karimi M et al.: COVID-19: general strategies for herbal therapies. *J Evid Based Integr Med* 2022; 27: 2515690X211053641.
43. Gajewski A, Kośmider A, Nowacka A et al.: Potential of herbal products in prevention and treatment of COVID-19. Literature review. *Biomed Pharmacother* 2021; 143: 112150.
44. Papies J, Emanuel J, Heinemann N et al.: Antiviral and immunomodulatory effects of *Pelargonium sidoides* DC. Root extract EPs® 7630 in SARS-CoV-2-infected human lung cells. *Front Pharmacol* 2021; 12: 757666.
45. Jackson CB, Farzan M, Chen B et al.: Mechanism of SARS-CoV-2 entry into cell. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2022; 23: 3–20.