

УДК 616.23/24-002+615.33-053.2

Nataša Uranič, Breda Barbič–Žagar

Эффективность и безопасность препарата Гербион сироп плюща у пациентов с кашлем при остром бронхите

Любляна, Словения

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.1(89):39-44

Цель: сравнить показатели эффективности и безопасности препарата Гербион сироп плюща и препарата с аналогичным составом у пациентов с кашлем при остром бронхите.

Материалы и методы. В рандомизированное открытое параллельное сравнительное многоцентровое исследование было включено 126 пациентов. 63 пациента были рандомизированы в группу приема препарата сравнения, остальные 63 пациента — в группу приема препарата Гербион сироп плюща. Оба препарата принимались перорально в течение 7 дней в соответствии с установленным режимом дозирования: каждый день по 5 мл сиропа три раза в день. Оценка эффективности и безопасности проводилась по истечении 7 дней терапии. Помимо этого, на 4-й и 14-й день терапии (через неделю после окончания терапии) была проведена оценка безопасности и переносимости.

Результаты. Облегчение кашля наблюдалось у 98,4% пациентов, принимающих Гербион, и у 96,8% пациентов, принимающих препарат сравнения. Статистически значимой межгрупповой разницы не было (точный тест Фишера; $p=1,00$, нижний предел 95% доверительного интервала 3,8%). Полное исчезновение кашля отмечалось у 16,1% пациентов из группы приема препарата Гербион и у 11,1% пациентов из группы приема препарата сравнения. Оба препарата значительно ($p<0,001$) снижали частоту и степень тяжести кашля по сравнению с исходными показателями. Точечные оценки среднего изменения частоты кашля при приеме препарата Гербион сироп плюща и препарата сравнения составили 2,03 и 1,86 соответственно; точечные оценки степени тяжести кашля при приеме препарата Гербион сироп плюща и препарата сравнения составили -43,6 мм и -42,9 мм, соответственно. Статистически значимой разницы между двумя группами не было. Оба препарата имели хорошую переносимость. Побочные реакции наблюдались у 1,6% пациентов в группе приема препарата сравнения и 3,2% в группе приема препарата Гербион. Разница не являлась статистически значимой.

Выводы. Гербион сироп плюща продемонстрировал такую же эффективность и безопасность при лечении кашля у пациентов с острым бронхитом, как и препарат сравнения.

Ключевые слова: острый бронхит, продуктивный кашель, отхаркивающее средство, сироп плюща, *Hedera helix* (плющ обыкновенный).

Efficacy and safety of Herbion ivy surup in patients with cough in acute bronchitis

Nataša Uranič, Breda Barbič–Žagar

Ljubljana, Slovenia

The purpose of the study was to compare the efficacy and safety of Herbion ivy syrup with a product having a similar composition in patients with cough in acute bronchitis.

Materials and methods: 126 patients were included in the randomized, open, parallel, comparative, multicentre study. 63 patients were randomized to receive the reference product, another 63 patients used Herbion ivy syrup. Both products were taken orally for 7 days in accordance with the established dosage regimen every day — 5 ml of syrup three times a day. Efficacy and safety appraisal was performed after 7 days of therapy. In addition, on the 4th and 14th day of therapy (one week after the end of therapy), a safety and tolerability assessment was performed.

Results: Cough relief was observed in 98.4% of patients taking Herbion and in 96.8% of patients taking the reference product. There was no statistically significant intergroup difference (Fisher's exact test, $p=1.00$, lower limit of 95% confidence interval, 3.8%). The total disappearance of cough was noted in 16.1% of patients in Herbion group and 11.1% in the reference group. Both products significantly ($p<0.001$) lowered the frequency and severity of cough compared to baseline. The point estimates of the mean change in the frequency of cough when taking Herbion ivy syrup and the reference product were 2.03 and 1.86, respectively; the point estimates of the severity of cough with the intake of Herbion syrup ivy and the reference product were -43.6 mm and -42.9 mm, respectively. There was no statistically significant difference between the two groups. Both products had the good tolerability. Adverse reactions were observed in 1.6% of patients in the group receiving the reference products and 3.2% in Herbion group. The difference was not statistically significant.

Conclusions: Herbion ivy syrup has demonstrated the same efficacy and safety in the treatment of cough in patients with acute bronchitis as the reference product.

Keywords: acute bronchitis, productive cough, expectorant, ivy syrup, *Hedera helix*.

Ефективність і безпека препарату Гербіон сироп плюща у пацієнтів з кашлем при гострому бронхіті

Nataša Uranič, Breda Barbič–Žagar

Любляна, Словенія

Мета: порівняти показники ефективності і безпеки препарату Гербіон сироп плюща і препарату, що має аналогічний склад, у пацієнтів із кашлем при гострому бронхіті.

Матеріали і методи. У рандомізоване відкрите паралельне порівняльне багатоцентрове дослідження було включено 126 пацієнтів. 63 пацієнти були рандомізовані в групу прийому препарату порівняння, 63 пацієнти — в групу прийому препарату Гербіон сироп плюща. Обидва препарати приймалися перорально протягом 7 днів відповідно до встановленого режиму дозування: щодня по 5 мл сиропу тричі на день. Оцінка ефективності та безпеки проводилася після закінчення 7 днів терапії. Оцінка безпеки і переносимості проводилася на 4-й і 14-й день терапії (через тиждень після закінчення терапії).

Результати. Полегшення кашлю спостерігалось у 98,4% пацієнтів, що приймали Гербіон, і у 96,8% пацієнтів, що приймали препарат порівняння. Статистично значущої міжгрупової різниці не виявлено (точний тест Фішера; $p=1,00$, нижня межа 95% довірчого інтервалу — 3,8%). Повне зникнення кашлю відбулося у 16,1% пацієнтів, що приймали препарат Гербіон, і у 11,1% пацієнтів з групи прийому препарату порівняння. Обидва препарати значно ($p<0,001$) знижували частоту і ступінь важкості кашлю порівняно з вихідними показниками. Точкові оцінки середньої зміни частоти кашлю при

приёмы препарата Гербион сироп плюща и препарата порівняння склади 2,03 і 1,86, відповідно; точкові оцінки ступеня важкості кашлю при прийомі препарату Гербион сироп плюща і препарату порівняння склади -43,6 мм і -42,9 мм відповідно. Статистично значущої різниці між двома групами не було. Обидва препарати мали хорошу переносимість. Побічні реакції спостерігалися у 1,6% пацієнтів у групі прийому препарату порівняння та у 3,2% в групі прийому препарату Гербион. Різниця не була статистично значущою.

Висновки. Гербион сироп плюща продемонстрував таку саму ефективність і безпеку при лікуванні кашлю у пацієнтів з гострим бронхітом, як і препарат порівняння.

Ключові слова: гострий бронхіт, продуктивний кашель, відхаркувальний засіб, сироп плюща, *Hedera helix* (плющ звичайний).

Введение

Уже несколько столетий известно о лечебном действии растения *Hedera helix* (плющ) при заболеваниях дыхательных путей [1]. Лекарственный препарат на основе сухого экстракта листьев плюща используется для лечения продуктивного кашля в качестве отхаркивающего средства [2]. Сухой экстракт листьев плюща имеет комплексный состав. Он содержит 2–6% тритерпеновых сапонинов, главным образом гедеракозид С, и альфа-гедерин, небольшое количество других сапонинов (гедерасапонины В, D, F, G, E, H и I), флавоноидные гликозиды, а также компоненты эфирного масла [3–5]. Благодаря такому составу сухой экстракт листьев плюща обладает комплексным действием: отхаркивающее (обусловлено секретолитическими и муколитическими свойствами) и спазмолитическое (обусловлено бронхоспазмолитической активностью) [2,5]. Результаты многочисленных клинических исследований подтвердили эффективность и очень хорошую переносимость разных лекарственных форм препарата [6–8].

Целью исследования является оценка и сравнение показателей эффективности и безопасности препарата Гербион сироп плюща и препарата с аналогичным составом у пациентов с кашлем при остром бронхите.

Материал и методы исследования

Обе лекарственные формы, содержащие сухой экстракт листьев плюща, были исследованы для сравнительной оценки эффективности и безопасности двух препаратов. Для исследования эффективности применения препаратов плюща при кашле с повышенной секрецией мокроты и без таковой были отобраны пациенты с острым воспалением трахеобронхиального дерева. В исследование было включено всего 126 пациентов: 63 пациента принимали препарат сравнения и 63 пациента — препарат Гербион сироп плюща (исследуемый препарат).

В данной статье мы использовали только анализ в соответствии с назначенным лечением, в который было включено 125 пациентов. У одного пациента показатели эффективности

не оценивались, поскольку он принимал сопутствующую терапию, не разрешенную при проведении исследования.

Критерии включения: пациенты с острым бронхитом (трахеобронхитом), сопровождающимся кашлем, с оценкой в 3 балла или больше по шкале частоты кашля в дневное время (0 — отсутствие кашля, 1 — единичные кашлевые толчки, 2 — редкий кашель в течение дня, 3 — частый кашель, не влияющий на дневную активность, 4 — частый кашель, снижающий дневную активность, 5 — тяжелый кашель, невозможность вести обычную активность); пациенты обоих полов, от 18 до 65 лет, затруднение отхаркивания мокроты, наблюдающееся не более чем за 2 дня до включения в исследование; использование соответствующего метода контрацепции женщинами детородного возраста и подписанное информированное согласие.

Критериями исключения являлись: наличие синусита, беременность и лактация, прием определенных системных препаратов, гиперчувствительность к экстракту плюща, тяжелые заболевания дыхательной системы, патологические клинические состояния (злокачественные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени, почек и т.д.), клинически значимые изменения лабораторных показателей и показателей рентгенографии органов грудной клетки, употребление алкоголя, наркотиков, отказ пациента принимать участие в исследовании или участие пациента в другом исследовании в последние 15 дней до включения в данное исследование.

Исследование было рандомизированным, открытым, параллельным, сравнительным и многоцентровым. Пациенты были разделены на две группы в соответствии со схемой рандомизации: пациенты одной группы принимали препарат сравнения, пациенты другой группы — Гербион сироп плюща (исследуемый препарат). Исследуемые препараты имели аналогичный состав: в состав обоих препаратов входит сухой экстракт листьев плюща (*Hedera helix* L., *folium*) (5–7,5:1), 7 мг. Оба препарата принимались перорально в течение 7 дней

в соответствии с установленным режимом дозирования: каждый день по 5 мл сиропа три раза в день, в соответствии с информационными документами по практическим рекомендациям. Оценка эффективности и безопасности проводилась по истечении 7 дней терапии. Помимо этого, на 4-й и 14-й день терапии (через одну неделю после окончания терапии) была проведена оценка переносимости с помощью телефонного опроса.

Первичная конечная точка оценки эффективности (процент пациентов с ответом на терапию) является одним из наиболее значимых параметров для оценки эффективности препарата в клинической практике. Ее использовали в подобных исследованиях показаний к применению [6–8]. Первичная конечная точка оценки эффективности обозначает процент пациентов с позитивной динамикой кашля (улучшение или исчезновение) в конце исследования (% ИНСО) и оценивалась с помощью категориальной шкалы симптомов кашля (табл. 1). Эффективное лечение определялось исследователями оценкой 3 или 4 по данной шкале. % ИНСО был рассчитан статистиком на основании состояния пациентов по окончании терапии.

Были исследованы такие вторичные конечные точки: изменения частоты кашля (CFRC) и степени его тяжести (CSEVC) в конце исследования по сравнению с исходными показате-

лями, а также процент пациентов с положительной тенденцией в изменении цвета мокроты (% ISPCL) и ее консистенции (% ISPCN) в конце терапии. Для оценки частоты кашля применялась 6-балльная категориальная шкала (от 0 до 5 баллов). Для оценки степени тяжести кашля использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Она представляет собой отрезок линии длиной 100 мм с фразой «нет симптомов» с левой стороны и фразой «максимальная степень тяжести симптома» — с правой стороны. Исследователи оценивали характеристики мокроты с помощью оценочной шкалы после ее изучения. Для оценки цвета мокроты использовались следующие характеристики: бесцветная, белая, желтая и зеленая. Для оценки консистенции мокроты использовались такие показатели: жидкая, полувязкая, вязкая. % ISPCL и ISPCN оценивались только у пациентов, у которых на исходном уровне наблюдалось выделение мокроты.

Для оценки показателей безопасности применялись опрос и физический осмотр. В конце исследователь давал общую оценку переносимости. Общая переносимость оценивалась как: неудовлетворительная (нежелательные реакции, которые приводят к прекращению терапии), удовлетворительная (обратимые нежелательные реакции умеренной степени тяжести, которые обычно не требуют отмены исследуемого препарата), хорошая (незначительные нежелательные реакции, не требующие отмены препарата) или очень хорошая (не отмечаются нежелательные реакции).

Главной целью исследования было продемонстрировать, что исследуемый препарат не уступает препарату сравнения в показателях эффективности лечения (например, соотношение успешно излеченных пациентов), а также сравнить показатели безопасности обоих препаратов. Для достижения конечных целей исследования применялись различные статистические методы. Точный критерий Фишера применялся для сравнения первичной эффективности в группах с целью проверки гипотезы, что исследуемый препарат по показателям эффективности не уступает препарату сравнения. Не меньшая эффективность определялась нижним пределом 95% доверительного интервала, поскольку межгрупповая разница в показателях эффективности лечения составляла больше (была менее отрицательной), чем -15%. Для определения вторичных конечных точек оценки безопасности CSEVC

Таблица 1

Шкала улучшения/ухудшения симптомов кашля

Категория	Балл
Полное исчезновение симптомов (в течение недели терапии или по окончании 1-й недели терапии — пациент получает 0 баллов в конце лечения по шкале оценки частоты кашля в дневное время)	4
Улучшение симптоматики (симптомы присутствуют, однако наблюдается положительная динамика в изменении частоты кашля, объема и вязкости мокроты; симптомы причиняют меньше беспокойства пациенту в течение недели терапии или после ее завершения; пациент получает меньшее количество баллов по шкале оценки частоты кашля в дневное время в конце терапии, чем на исходном уровне)	3
Отсутствие изменений/улучшения симптоматики (симптомы остаются без изменений с момента первой консультации до момента окончания 1-й недели терапии; общее состояние пациента без изменений — пациент получает такое же количество баллов по шкале оценки частоты кашля в дневное время в конце терапии, как на исходном уровне)	2
Ухудшение симптоматики по окончании терапии (симптомы ухудшились в течение терапии или после ее завершения — пациент получает большее количество баллов по шкале оценки частоты кашля в дневное время в конце терапии, чем на исходном уровне)	1

Таблица 2

Демографические данные в группах исследуемого препарата и препарата сравнения

Пациент		Гербион сироп плюща	Препарат сравнения	Всего	p (межгрупповая разница)
Возраст (лет)		38,2±12,2	39,4±12,5	39,4±12,8	0,609
Пол,%	Муж	46	34,9	40,5	0,276
	Жен	54	65,1	59,5	
Масса (кг)		75,38±11,75	73,17±11,87	74,28±11,28	0,296
Рост (см)		171,94±8,08	169,57±7,97	170,75±8,08	0,101

и CFRC применялись тесты Стьюдента, в то время как для определения % ISPCL и ISPCN — критерий хи-квадрат. Частота возникновения нежелательных реакций в группах (общая частота нежелательных реакций) анализировалась с помощью критерия хи-квадрата. Оценка общей переносимости анализировалась с помощью точного критерия Фишера.

Результаты

В отборе для исследования принимали участие 128 пациентов. Два пациента не прошли отбор. Один пациент был исключен по причине сопутствующей терапии антибиотиками (усугубление заболевания). Результаты представляют статистический анализ пациентов в соответствии с назначенным лечением и включают 125 пациентов — 63 в группе препарата сравнения и 62 в группе исследуемого препарата.

Средний возраст участников исследования составил 39,4 года; в нем принимали участие 59,5% женщин и 40,5% мужчин. Средняя масса тела составила 74,28±11,82 кг, средний рост — 170,75±8,08 см. Статистически значимой разницы в демографических данных в сравниваемых группах не было (табл. 2).

При сравнении исходных демографических данных, данных о состоянии здоровья, сопутствующих заболеваний и привычек не обнаружено статистически значимой разницы между группами, благодаря чему их можно считать сопоставимыми по показателям эффективности. Кроме того, как показал анализ оценки терапевтического эффекта препаратов, группы имели похожие исходные показатели симптомов респираторного заболевания. Статистически значимой разницы в исходных показателях популяции не было.

Первичная конечная точка оценки эффективности (% ИНСО)

Анализ первичной конечной точки оценки эффективности ясно показал, что оба вида терапии являются высокоэффективными при лечении кашля. По окончании терапии 98,39% пациентов в группе исследуемого препарата и

96,83% в группе препарата сравнения продемонстрировали улучшение динамики кашля (рис. 1). Статистически значимой разницы между двумя видами терапии не было (точный тест Фишера; $p=1,00$, нижний предел 95% доверительного интервала — 3,8%).

Полное исчезновение кашля наблюдалось у 11,11% пациентов в группе препарата сравнения и 16,13% пациентов в группе исследуемого препарата.

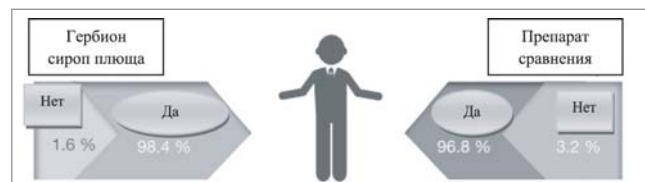


Рис. 1. Процентное соотношение пациентов с улучшением динамики кашля или исчезновением кашля — межгрупповое сравнение

Вторичные конечные точки оценки эффективности

Изменение частоты кашля (CFRC)

В обеих группах частота кашля изменялась: с частого кашля, снижающего дневную активность, на единичные кашлевые толчки, не влияющие на дневную активность. Конечная точка означает среднее изменение частоты кашля по 6-балльной категориальной шкале на исходном уровне и после лечения. Показатели средних значений CFRC исследуемого препарата и препарата сравнения составили 2,03±0,96 и 1,86±0,86 соответственно (рис. 2). Средняя разница между двумя исследуемыми препаратами составила 0,175 балла в пользу препарата Гербион сироп плюща ($p=0,284$, 95% доверительный интервал 0,147–0,497). Статистически



Рис. 2. Среднее снижение частоты кашля (в баллах) — межгрупповое сравнение

значимой разницы между двумя видами терапии не было.

Средний балл частоты кашля в конце терапии в группе препарата сравнения и исследуемого препарата составил 1,76 и 1,65, соответственно. Оба вида терапии значительно снижали частоту кашля по сравнению с исходными показателями ($p < 0,001$).

Изменение степени тяжести кашля (CSEVC)

Препараты также способствовали значительному положительному изменению степени тяжести кашля по сравнению с начальным уровнем. CSEVC измерялось с помощью ВАШ. Средний показатель степени тяжести кашля в конце лечения составил 20,2 мм в группе приема препарата сравнения и 19,7 мм в группе приема препарата Гербион. Точечные оценки в конце терапии составили -43,62 мм в группе приема Гербиона и -42,90 мм в группе приема препарата сравнения (рис. 3). Разница между препаратами составила 0,72 мм в пользу препарата Гербион сироп плюща ($p = 0,854$; 95% доверительный интервал 8,5–17,06).

Оба вида терапии существенно снижали степень тяжести кашля по сравнению с исходными показателями ($p < 0,001$), статистически значимой разницы между ними не было.

Процентное соотношение пациентов с положительной динамикой изменения цвета мокроты (% ISPCL) и ее консистенции (% ISPCN)

Распространенность мокроты при кашле, составляющая 80% на начальном уровне, снизилась до показателя ниже 50% в обеих груп-

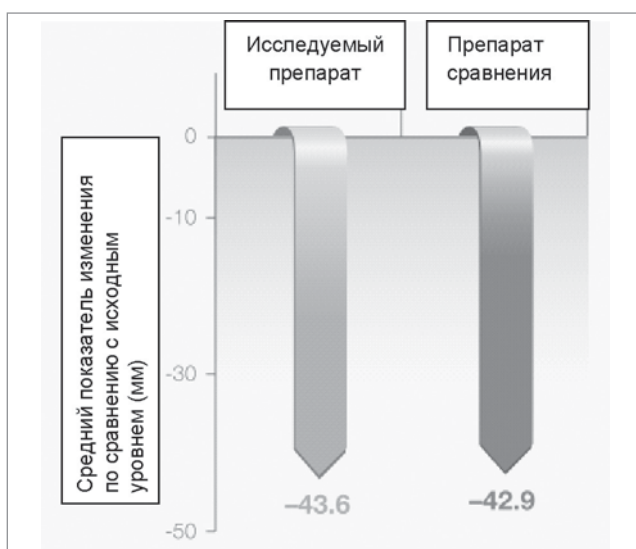


Рис. 3. Изменение показателей степени тяжести кашля — межгрупповое сравнение

пах. Оба вида терапии приводили к значительным улучшениям показателей цвета и консистенции мокроты по сравнению с исходным уровнем. Обе конечные точки продемонстрировали, что статистически значимой разницы между двумя видами терапии нет.

В среднем у 69,1% пациентов наблюдалась положительная тенденция в изменении цвета мокроты. В группе приема препарата Гербион 77,8% пациентов продемонстрировали положительную тенденцию в изменении цвета мокроты, в группе препарата сравнения доля таких пациентов составила 60,7% (рис. 4). Разница между двумя видами терапии была незначительной в пользу Гербиона (критерий Пирсона, $p = 0,065$). Распределение 57 пациентов с положительной динамикой изменения характеристик мокроты в конце терапии по категориям цвета мокроты было практически одинаковым в обеих группах (критерий Пирсона, $p = 1,000$).

Положительные изменения консистенции мокроты отмечались у 89,1% пациентов. В группе приема исследуемого препарата положительные изменения консистенции наблюдались у 94,4% пациентов, в группе приема препарата сравнения — у 83,9% пациентов (рис. 4). Значимой разницы между двумя видами лечения не было (критерий Пирсона; $p = 0,124$). Распределение 57 пациентов с положительной динамикой изменения характеристик мокроты в конце терапии по категориям консистенции мокроты было практически одинаковым в обеих группах (критерий Пирсона, $p = 0,245$).

Безопасность

Количество нежелательных реакций было относительно небольшим. Кроме того, оценка общей переносимости показала почти 100% переносимость, т.е. у пациентов не наблюдалось случаев плохой переносимости препаратов. Статистической разницы не обнаружено. Количество нежелательных явлений в общей популяции составило 2,4%. Было зафиксирова-

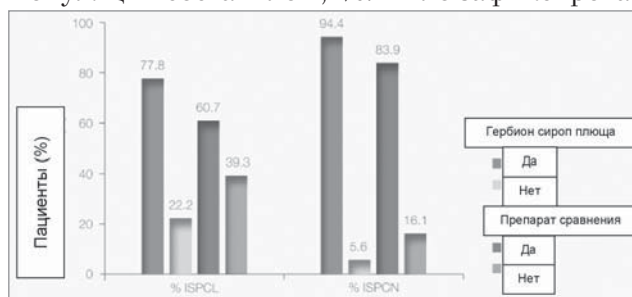


Рис. 4. Процентное соотношение пациентов с положительной динамикой изменения цвета и консистенции мокроты — межгрупповое сравнение

но четыре случая нежелательных реакций у троих пациентов. Все нежелательные явления были отнесены к нежелательным реакциям (НР). Общее число случаев НР составило 1,6% в группе приема препарата сравнения и 3,2% — в группе приема препарата Гербион сироп плюща. Разница не была статистически значимой (точный тест Фишера; $p=1,00$). У двух пациентов наблюдалась кожная сыпь, у одного из пациентов сыпь сопровождалась зудом, еще у одного пациента наблюдалась тошнота. Из четырех наблюдаемых НР две были легкой и две — умеренной степени тяжести. Все четыре реакции были несерьезными и предвиденными.

При оценке общей переносимости, проведенной исследователями, 98,4% пациентов (группа Гербиона) получили 4 балла (очень хорошая переносимость), 1,6% пациентов получили 3 балла (хорошая переносимость). Межгрупповая разница не была статистически значимой (точный тест Фишера; $p=0,496$).

Обсуждение

В данном исследовании препарат Гербион сироп плюща в качестве исследуемого препарата сравнивался с препаратом сравнения, который уже давно вышел на рынок и, значит, является предпочтительным для выбора в качестве препарата сравнения среди сиропов, содержащих сухой экстракт плюща. Препараты исследовались для определения их терапевтической эквивалентности при лечении выбранного заболевания из тех, при которых показано их применение — острого бронхита. Популяция

исследования проходила тщательный отбор на соответствие состояния показаниям. Межгрупповая разница в признаках и симптомах заболевания на исходном уровне не была значимой. Кроме того, благодаря низкому проценту выбывших из исследования, результаты сравнения безопасности обоих препаратов были идентичными, а значит, достоверными.

Анализ первичной конечной точки оценки эффективности ясно показал, что оба вида терапии являются высокоэффективными при лечении кашля. Сравнение препаратов продемонстрировало одинаковый показатель эффективности терапии (более 90% в обеих группах). Что касается вторичных конечных точек оценки эффективности (частота, степень тяжести кашля и характеристики мокроты), клинически значимой разницы между двумя видами терапии не выявлено. Оба препарата значительно улучшали все исследуемые конечные точки по сравнению с исходными показателями.

Анализ показателей безопасности продемонстрировал низкую частоту возникновения нежелательных реакций и очень хорошую общую переносимость. Статистически значимой разницы между препаратом Гербион сироп плюща и препаратом сравнения не было.

Выводы

Препарат Гербион сироп плюща оказался сопоставимым и терапевтически эквивалентным препарату с алогичным составом, который применяется при лечении кашля у пациентов с острым бронхитом.

Статья публикуется при поддержке компании «КРКА», Словения.

ЛИТЕРАТУРА

- Landgrebe H, Matusch R, Runkel F, Hecker M. Effectiveness and use of an old medicinal plant [Wirkung und Anwendung einer alten Heilpflanze]. Pharmazeutische Zeitung 1999; 35: 11—5.
- EMA: Committee on herbal medicinal products (HMPC) Community herbal monograph on Hederia helix l. folium, [internet]. European Medicines Agency, London, 2011. [cited 2012 Nov 22]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- Buechi S. Ivy. Schweiz Apoth Ztg 2002; 140 (20): 700—1.
- Runkel F, Prenner L, Haberlein H. In vitro studies: contribution about the mechanism of effects of ivy. Pharm Ztg 2005; 150 (4): 1—6.
- ESCOP Monographs. 2th edition 2003: 241—7.
- Hecker M. Efficacy and tolerance of ivy extract in patients suffering from respiratory tract diseases. Naturamed 1999; 14: 28—33.
- Fazio S, Pouso J, Dolinsky D, Fernandez A, Hernandez M, Clavier G et al. Tolerance, safety and efficacy of Hederia helix extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. Phytomedicine 2009; 16: 17—24.
- Beden AB, Perko J, Tercelj R, Kreft S. Potek zdravljenja akutne okuzbe dihal pri slovenskih otrocih s sirupom, ki vsebuje izvlecek listov brsljana. Zdrav Vestn 2011; 80: 276—84.

Сведения об авторах:

Natasa Uranic — КРКА, д.д., Ново место, Дунайска цеста 65, 1000 Любляна, Словения.
Breda Barbic-Zagar — КРКА, д.д., Ново место, Дунайска цеста 65, 1000 Любляна, Словения.
 Статья поступила в редакцию 06.09.2017 г.