

Місце препаратів, які стимулюють процеси імунітету, в лікуванні респіраторних інфекцій

О.К. Дуда, І.В. Манжелєєва, В.О. Бойко, А.П. Голуб, Ю.О. Сухов

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Щороку у світі грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) викликають значну захворюваність та смертність. Більшість осіб, які інфіковані респіраторними вірусами, мають безсимптомний та неускладнений перебіг хвороби. ГРВІ – найбільш поширені інфекційні хвороби, що вражають усі вікові групи населення. Серед причин тимчасової втрати працездатності вони посідають перше місце – навіть у міжепідемічний період на них хворіє 1/6 частина населення планети.

Мета дослідження: аналіз ефективності застосування імуностимулювального засобу для лікування ГРВІ на амбулаторному рівні.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 322 пацієнти віком від 18 до 65 років із симптомами гострого респіраторного захворювання. Пацієнти були розподілені на дві групи: 250 осіб, які отримували симптоматичне лікування, включено в контрольну групу, 72 хворих, які отримували симптоматичне лікування та імуностимулювальний препарат – у дослідну групу.

Результати дослідження продемонстрували, що в дослідній групі середній термін нормалізації температури становить 5,0 діб, тоді як в контрольній – 7,47 доби ($p < 0,05$); зникнення головного болю відбувається на 5,57 та 7,4 доби відповідно по групам ($p < 0,05$), зникнення м'язового болю – на 5,0 та 7,4 доби відповідно по групам ($p < 0,05$).

Висновки. Для лікування вірусних респіраторних захворювань все частіше застосовують неспецифічні препарати широкого спектра дії. Зокрема, засоби для стимуляції імунної відповіді на ранніх стадіях захворювання, що суттєво скорочують період лихоманки та суттєво покращують загальне почуття пацієнтів. Своєчасне лікування імуностимуляторами може полегшити тяжкість і тривалість клінічних симптомів, уникнути госпіталізації й ускладнень, знизити навантаження на амбулаторну ланку та застосування антибіотиків.

Ключові слова: стимуляція імунної відповіді, неспецифічні препарати, гострі респіраторні вірусні інфекції, лікування.

Place of immunostimulating drugs in the treatment of respiratory infections

O.K. Duda

Every year, influenza and other acute respiratory viral infections (ARVI) cause significant morbidity and mortality worldwide. Most people infected with respiratory viruses have an asymptomatic and uncomplicated course of the disease. ARVI is the most common infectious disease affecting all age groups. Among the causes of temporary loss of working capacity, they occupy the first place - even in the inter-epidemic period, 1/6 of the planet's population is sick because of them.

The objective: to analyse the efficacy of immunostimulating agent in treatment of ARVI on outpatient level.

Materials and methods. 322 patients from 18 to 65 years old with symptoms of acute respiratory disease participated in the study. Patients were divided into two groups: 250 people who received symptomatic treatment were included in the control group, 72 patients who received symptomatic treatment and immunostimulating drug – in the experimental group.

Results. The study showed that in the experimental group the average time for temperature normalization was 5.0 days, while in the control group it was 7.47 days ($p < 0.05$); disappearance of headache occurs in 5.57 and 7.4 days respectively ($p < 0.05$), disappearance of muscle pain – in 5.0 and 7.4 days ($p < 0.05$).

Conclusions. Non-specific drugs with wide spectrum of action are increasingly used in treatment of acute viral respiratory diseases, in particular, - remedies for stimulation of the immune response in the early stages of the disease, which can significantly shorten the period of fever and improve the general patients wellbeing. Timely treatment with immunostimulants can alleviate the severity and duration of clinical symptoms, help to avoid hospitalization and development of complications, reduce the burden on the outpatient department and use of antibiotics.

Keywords: stimulation of the immune response, non-specific drugs, acute respiratory viral infections, treatment.

За даними Центру громадського здоров'я (ЦГЗ), за період з 4 жовтня 2021 року до 17 квітня 2022 року гострими респіраторними захворюваннями (ГРЗ) перехворіло близько 15% населення країни. Серед найбільш поширених збудників, які були виявлені під час лабораторного дослідження, – вірус SARS-CoV-2, вірус грипу А, РС-вірус, аденовірус, бокавірус та інші [1, 2, 8].

Щорічно на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) у світі хворіє близько 90% населення. Причому

ГРВІ є однією з провідних і найпоширеніших причин захворюваності та смертності дітей у всьому світі [5, 9]. Так, ГРВІ в 10% випадків є основною причиною відвідувань лікарів в амбулаторній та невідкладній клінічній практиці, а також є причиною 2,65 млн летальних випадків у всьому світі, тобто близько 20% всіх летальних випадків у дитинстві [5–7, 25]. Необхідно звернути увагу, що серед дітей, котрі хворіють на ГРВІ, 31% становлять діти першого року життя, 43% – другого року і 15% – третього року життя [5].

У більшості здорових осіб, які не мають інших супутніх захворювань, грипозна інфекція проходить часто самостійно та легко. При легкому перебігу у здорових людей противірусне лікування не потрібне. Противірусні препарати потрібно використовувати для лікування або профілактики грипу, особливо під час спалахів у медичних установах, таких, як лікарні та інтернатні заклади.

Озельтамівір, занамівір і перамівір належать до сімейства інгібіторів нейрамінідази і можуть використовуватися для лікування грипу А і В. Сімейство адамантанів містить два препарати: амантадин і римантадин. Амантадин і римантадин ефективні проти грипу А, але не проти грипу В. Під час останніх сезонів грипу було виявлено високі показники резистентності грипу А до адамантанових противірусних препаратів, які не рекомендуються застосовувати для лікування або профілактики грипу А. Стійкість до інгібіторів нейрамінідази була низькою в останні сезони грипу, але вірус може мутувати та розвинути стійкість у будь-який час. У деяких пацієнтів після лікування може розвинути резистентність, особливо у пацієнтів з ослабленим імунітетом.

За відсутності в переважній більшості етіотропних засобів для лікування вірусних захворювань на ранніх стадіях все більшого застосування отримали неспецифічні препарати. Зокрема, засоби для стимуляції імунної відповіді на ранніх стадіях захворювання, що суттєво скорочує терміни лікування та наближає одужання пацієнта.

Узагальнені результати клінічних досліджень щодо застосування препарату Есберітокс (Esberitox®) при гострій респіраторній патології продемонстрували його ефективність з позиції доказової медицини і висвітлені в роботах академіка В.Г. Майданника та його учнів [5, 6].

Як відомо, в препараті Есберітокс присутні 7 груп біологічно активних речовин [7, 10]:

- полісахариди,
- флавоноїди,
- похідні кофейнової кислоти,
- есенціальні ліпіди,
- алкіламіди,
- вітаміни,
- мікроелементи.

Зокрема, активні компоненти ехінацеї індукують неспецифічну імунну відповідь – насамперед хемотаксис гранулоцитів і активацію фагоцитозу, чим пояснюється бактеріостатичний (пригнічує ріст стафілококів, стрептококів, кишкової тощо), бактерицидний та противірусний ефекти, особливо щодо респіраторних вірусів і герпесу [8, 9].

Відомо, що деревина туї (*Thuja occidentalis*) містить до 0,12% ефірного масла, флавоноїди групи флавані-3-оли, дубильні речовини, велику кількість смоли, туїні, пініні та багато інших. Крім того, туя має виражену імуностимулювальну дію – активує фагоцитоз *Staphylococcus aureus* перитонеальними макрофагами мишей, а також стимулює секрецію лізосомальних ферментів активованими макрофагами [9]. Також вона підсилює активність Т-клітин, збільшує синтез інтерлейкіна-2, прискорює диференціювання В-лімфоцитів [9]. Ефірна олія туї має виражену бактеріостатичну, фунгістатичну дію і противірусну активність [10].

Екстракт з коренів баптїзії (*Baptisia tinctoriae*) насамперед впливає на гуморальний імунітет – при-

скорює проліферацію і диференціацію В-лімфоцитів у плазматичні клітини і посилює антитілоутворення класів IgM і IgG [11]. Було показано, що імунотимулювальний ефект активних компонентів препарату, зокрема *Baptisia tinctoriae*, пов'язаний із полісахаридами і глікопротеїнами, які підвищують рівень бактеріального кліренсу і фагоцитарного індексу.

Аналіз проведених досліджень продемонстрував хороший імуностимулювальний ефект *Baptisia tinctoria* і *Thuja occidentalis* [6, 7], які сприяють підвищенню активності макрофагів як *in vitro*, так і *in vivo* [12, 13], збільшенню антитілоутворення шляхом підвищення мітогенної активності і проліферації клітин селезінки, збільшення продукції оксиду азоту альвеолярними макрофагами, активності CD4 (Т-хелперів) [16], а також індукують продукцію TNF α , цитокінів IL-1, IL-2, ІФН- α і ІФН- γ у експериментальних тварин [12–14].

Крім того, було доведено, що *Baptisia tinctoria* і *Thuja occidentalis* здатні безпосередньо пригнічувати реплікацію вірусів [17]. При цьому застосування екстракту відзначалося статистично значущим збільшенням виживання експериментальних тварин, зниженням титрів вірусів і зменшенням патологічних змін з боку легень [12, 13]. *In vitro* введення високих доз екстракту з *Echinaceae pallidae* і *Echinaceae purpureae* до моменту інфікування підвищували стійкість клітин до інвазії вірусом [8, 13, 29].

Аналогічні результати були отримані в експериментах із застосуванням екстракту *Thuja occidentalis* [10, 30]. Використання зазначених екстрактів не дозволяє однозначно стверджувати про їх виражену противірусну активність *in vivo*, оскільки терапевтичні дози значно нижчі, ніж ті, які досліджували в експериментах [13, 15]. Проте в подальшому клінічна ефективність препарату при лікуванні ГРВІ була продемонстрована в рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях.

Додатково до вищезазначених експериментальних досліджень у клінічній практиці було показано, що Есберітокс значно стимулює секрецію TNF- α , IL-6 та IL-1 *in vitro* [16, 17, 26–29].

У культурі цільної крові людей препарат викликав секрецію всіх визначених маркерів, особливо тих, що продукуються моноцитами і гранулоцитами *in vitro* (TNF- α та гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулювальний фактор (GM-CSF) [22–25]. Активація синтезу ІФН- α дозволяє використовувати Есберітокс у комплексній терапії та для профілактики респіраторних захворювань, особливо у дітей, в яких значно знижений рівень ІФН- α в крові та які часто хворіють (в 1,5 раза) [5, 18, 21]. Деякі показники у хворих, які отримували ехінацею, були кращими порівняно з групою контролю, але статистично ця різниця виявилася мало значущою [7].

Активні компоненти препарату Есберітокс здатні потенціювати дію антибіотиків [7, 11].

Мета дослідження: оцінювання ефективності застосування імуностимулювального засобу Есберітокс для лікування ГРВІ на амбулаторному рівні.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У клінічне дослідження були включені 322 пацієнти віком від 18 до 65 років із симптомами ГРЗ, які отримували лікування на амбулаторному рівні.

Загальні клінічні дані пацієнтів обох груп

Параметр	Дослідна група, n=250	Контрольна група, n=72
Середній вік, роки	39 (18–65)	39 (19–60)
Розподіл за статтю:		
- чоловіки	46,4% (116/250)	54,1% (39/72)
- жінки	53,6% (134/250)	45,9% (33/72)
Середнє значення від появи симптомів до звернення за медичною допомогою, дні	2,3	2,23
Симптоми:		
- Підвищення температури	92,8% (232)	87,5% (63)
- Головний біль	98% (245)	90,2 (65)
- М'язовий біль	89,2% (223)	91,6% (66)
- Біль у горлі	92,4% (231)	98,6% (71)
- Ринорея	86% (215)	98,6% (71)
- Закладеність носа	90,8% (227)	98,6% (71)

Оцінювали:

- Показник температури тіла на момент звернення, день нормалізації (досягнення значення нижче 37,0 °С)
- Інтенсивність симптомів:
 - головного болю, болю в м'язах, горлі (за 10-бальною шкалою);
 - виділень (ринореї) або закладеності носа (з оцінкою інтенсивності за 2-бальною шкалою) та час до нормалізації стану.

Пацієнти були розподілені на дві групи. Досліджувані контрольної групи (n=250) отримували симптоматичне лікування (жарознижувальні, нестероїдні протизапальні засоби – НПЗЗ, деконгестанти при закладеності носа). У дослідній групі пацієнти (n=72) отримували симптоматичне лікування + препарат Есберітокс за схемою 4 таблетки 3 рази на добу протягом 7±2 доби.

Контроль стану з оцінюванням показників проводив лікуючий лікар щонайменше тричі протягом 10 днів (на 3-тю, 7-у, 10-у добу).

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою пакета програм STATISTICA 10. Нормальність розподілу ознак визначали за критерієм Колмогорова–Смірнова, критерієм Шапіро–Уїлка. Для порівняння груп використовували Т-критерій Стьюдента для незалежних вибірок.

Загальні клінічні дані пацієнтів, залучених у дослідження, представлені у таблиці.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Динаміка симптомів ГРЗ на фоні лікування у контрольній та дослідній групах представлена на рис. 1–6.

Поступова нормалізація температури та зникнення інших симптомів спостерігається в обох групах, проте на 10-у добу відсоток хворих, які ще мали лихоманку, головний біль, міалгії та інші скарги, – більший у контрольній групі.

Під час проведення статистичних розрахунків було встановлено, що в дослідній групі середній термін нормалізації температури становить 5,0 діб, тоді як в контрольній – 7,47 (p<0,05), тобто в групі з препаратом Есберітокс на 2,4 дні швидше ніж у контрольній. Зникнення головного болю в дослідній групі фіксують на 5,57 добу, у контрольній – на 7,4 (p<0,05), зникнення м'язового болю – на 5,0 та 7,4 відповідно (p<0,05), тобто у групі з препаратом Есберітокс на 2,4 дні швидше, ніж в контрольній. Біль у горлі, ринорея та закладеність носа зникли у пацієнтів дослідної групи на 5-у добу, контрольної – на 8-у добу (p<0,05), тобто у групі з препаратом Есберітокс на 3 дні швидше, ніж в контрольній.



Рис. 1. Співвідношення кількості хворих з лихоманкою під час лікування в дослідній (а) та контрольній групах (б)

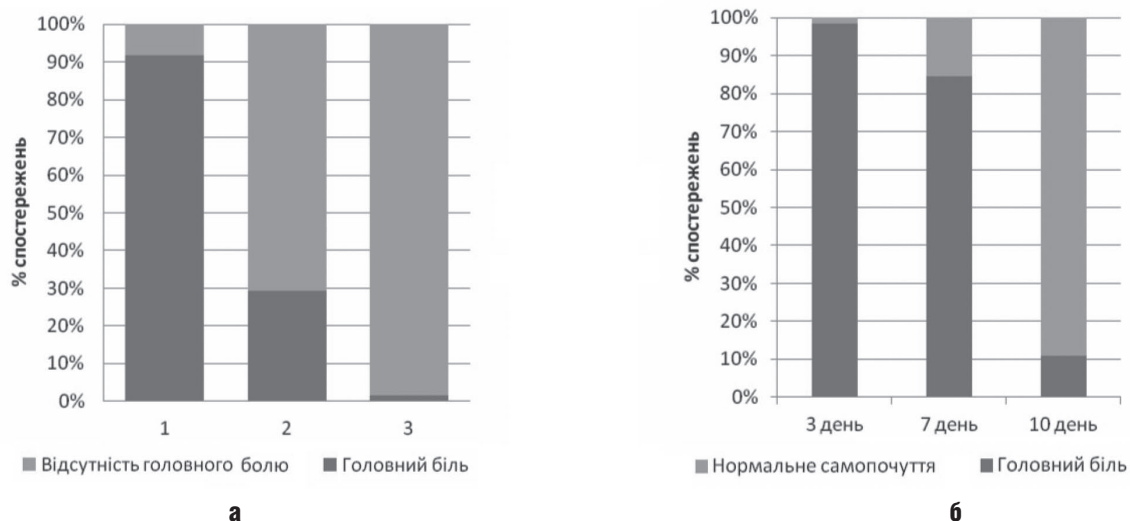


Рис. 2. Співвідношення кількості хворих з головним болем під час лікування в дослідній (а) та контрольній групах (б)

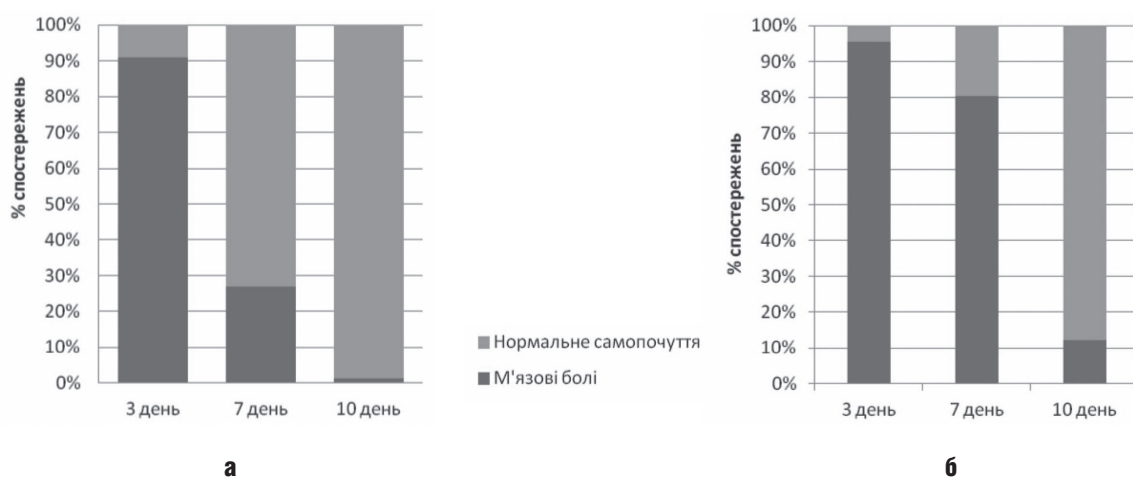


Рис. 3. Співвідношення кількості хворих з м'язовим болем під час лікування в дослідній (а) та контрольній групах (б)



Рис. 4. Співвідношення кількості хворих з болем у горлі під час лікування в дослідній (а) та контрольній групах (б)

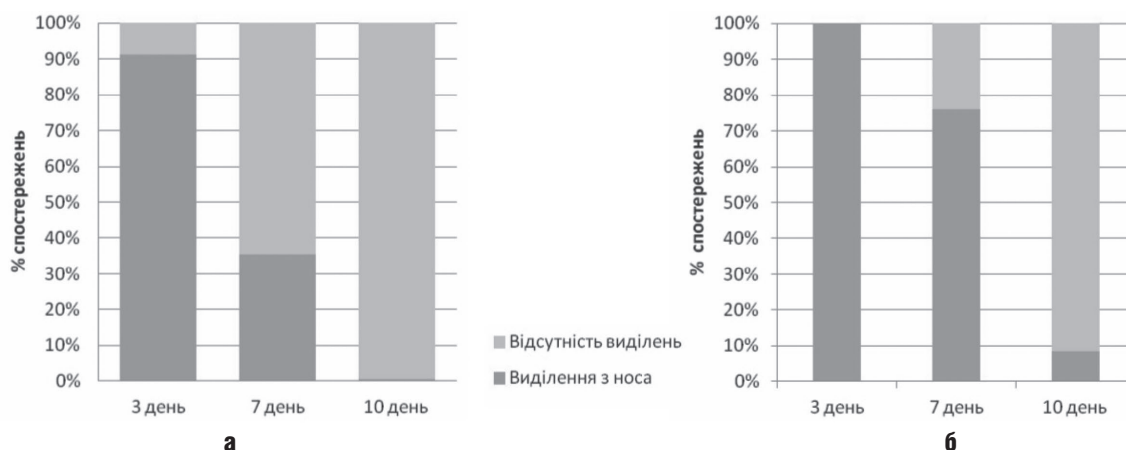


Рис. 5. Співвідношення кількості хворих з ринореєю під час лікування в дослідній (а) та контрольній групах (б)

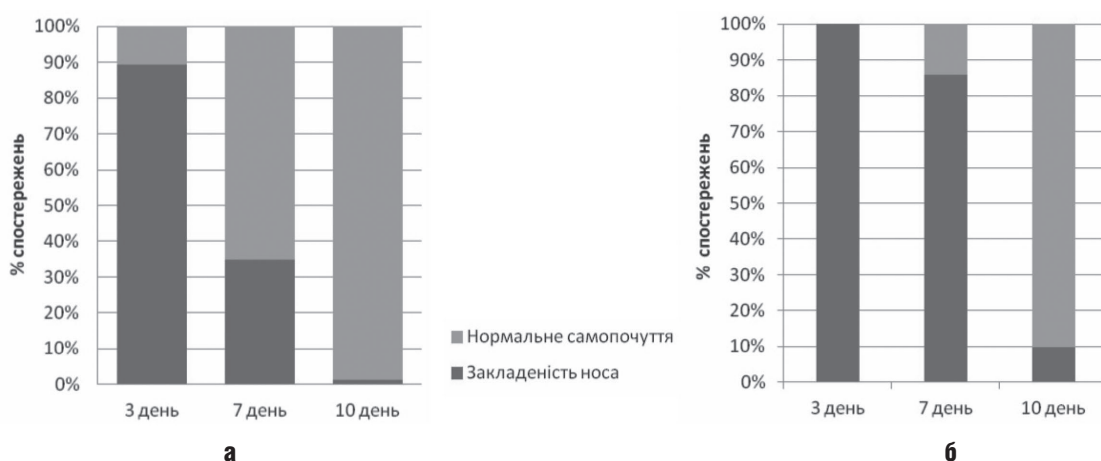


Рис. 6. Співвідношення кількості хворих із закладеністю носа під час лікування в дослідній (а) та контрольній групах (б)

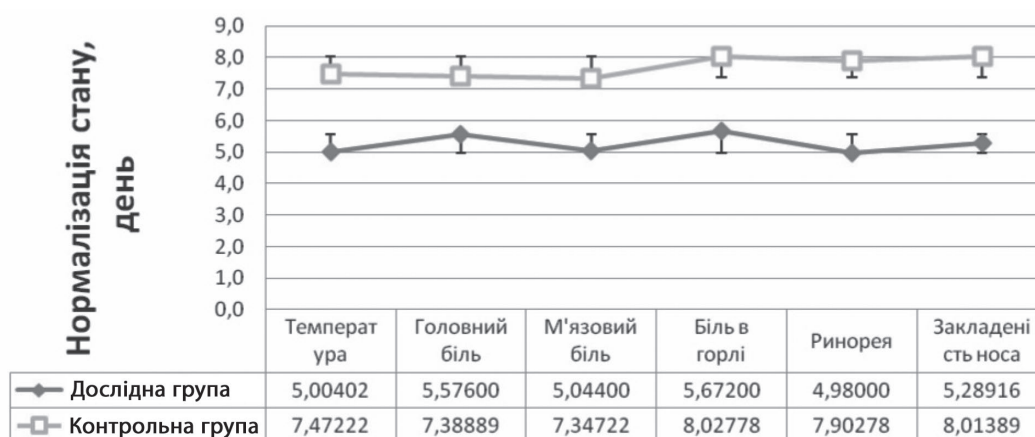


Рис. 7. Порівняльний аналіз нормалізації температури та самопочуття в дослідній та контрольній групах

ВИСНОВКИ

У результаті дослідження було детально проаналізовано стан пацієнтів із симптомами ГРЗ у динаміці та їхню відповідь на лікування препаратом Есберітокс. Найбільш поширеними симптомами, з якими звертаються пацієнти до лікаря, лишаються лихоманка, головний біль, м'язовий біль, біль у горлі. Найчастіше

пацієнти вікової групи від 18 до 65 років звертаються на 3-й день захворювання.

Застосування на ранніх стадіях захворювання препарату Есберітокс, що активує всі ланки протиінфекційного імунітету, суттєво покращує загальне почуття пацієнтів, об'єктивно скорочує період лихоманки, сприяє зникненню інших симптомів ГРЗ.

Відомості про авторів

Дуда Олександр Костянтинович – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра інфекційних хвороб, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: duda.doc.med@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0675-3890

Манжелєєва Ірина Вікторівна – аспірантка, кафедра інфекційних хвороб, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: sierroglaska@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8376-7845

Бойко Валентина Олександрівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра інфекційних хвороб, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: boykuscmu@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-4950-9003

Голуб Алла Петрівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра інфекційних хвороб, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: drulin.doc@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1247-4644

Сухов Юрій Олександрович – канд. мед. наук, доцент, кафедра інфекційних хвороб, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: doctor.sukhov@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-5141-0075

Information about authors

Duda Oleksandr K. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Infectious Diseases Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: duda.doc.med@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0675-3890

Manzheleeva Iryna V. – postgraduate of Infectious Diseases Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: sierroglaska@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8376-7845

Boyko Valentina O. – MD, PhD, Associate Professor, Infectious Diseases Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: boykuscmu@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-4950-9003

Golub Alla P. – MD, PhD, Associate Professor, Infectious Diseases Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: drulin.doc@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1247-4644

Sukhov Yury O. – MD, PhD, Associate Professor, Infectious Diseases Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: doctor.sukhov@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-5141-0075

ПОСИЛАННЯ

- Public Health Center. Information bulletin «FLU AND ARVI IN UKRAINE» week 15 (April 11 - April 17, 2022). Kyiv: Center for Public Health; 2022. 7 p.
- Ministry of Health of Ukraine. On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for influenza and acute respiratory infections [Internet]. 2014. Order No. 499. 2014 July 16. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0499282-14#Text>.
- Cayley Jr WE. Exercise vs. No Exercise for the Occurrence, Severity, and Duration of Acute Respiratory Tract Infections Am Fam Physician. 2021;103(3):144-5.
- DeGeorge KC, Daniel JR, Dalrymple SN. Treatment of the Common Cold, Am Fam Physician. 2019;100(5):281-9.
- Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. Clin Infect Dis. 2019;68(6):1-47. doi: 10.1093/cid/ciy866.
- Maidannik VG. The use and effectiveness of the herbal preparation for respiratory pathology in children. Int J Pediatr, Obst Gynecol. 2017;11(3):85-91.
- Umanets TR, Lapshin VF, Stepanova LS, Rudnev OO, Buratynska AA, Umanets TR. Virus-induced exacerbations of bronchial asthma in children: effectiveness and tolerability of the drug «Esberitox». Ukr J Perinatol Pediatr. 2020;1(81):64-9. doi: 10.15574/PP.2020.81.64.
- Pechinka AM, Dzeman MI. Acute respiratory diseases: issues of clinical diagnosis and treatment (lecture) Ukr Med Chasopis. 2010;79(5):25-32.
- Anjum MU, Riaz H, Tayyab HM. Acute respiratory tract infections (ARIS); clinico-epidemiological profile in children of less than five years of age. Prof Med J. 2017;24(2):322-5. doi: 10.29309/TPMJ/2017.24.02.522.
- Barrett B. Medicinal properties of Echinacea: a critical review. Phytomed. 2003;10(1):66-86. doi: 10.1078/094471103321648692.
- Barrett B, Brown R, Locken K, Maberly R, Bobula JA, D'Alessio D. Treatment of the common cold with unrefined Echinacea. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 2002;137(12):939-46. doi: 10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00006.
- Beuscher N, Bodinet C, Willigmann I, Eger D. Immunomodulierende Eigenschaften von Wurzelextrakten verschiedener Echinacea-Arten. Z Phytother 1995;16:157-66.
- Beuscher N. Aktivierung von Peritonealmakrophagen der Maus durch pflanzliche Reiz rper. Arzneimittelforschung.1982;32(2):134-8.
- Beuscher N, Kopanski L. Purification and biological characterization of antiviral substances from Thuja occidentalis. Planta Med. 1986;52(6):555-6.
- Bodinet C, Freudenstein J. Effects of an orally applied aqueous-ethanolic extract of a mixture of Thujae occidentalis herba, Baptisiae tinctoriae radix, Echinaceae purpureae radix and Echinaceae pallidae radix on antibody response against sheep red blood cells in mice. Planta Med. 1999;65(8):695-9. doi: 10.1055/s-1999-14044.
- Bodinet C, Lindequist U, Teuscher E, Freudenstein J. Effect of an orally applied herbal immunomodulator on cytokine induction and antibody response in normal and immunosuppressed mice. Phytomed. 2002A;9(7):606-13. doi: 10.1078/094471102321616418.
- Bodinet C, Mental R, Wegner U, Teuscher E, Freudenstein J. Effect of oral application of an immunomodulating plant extract on influenza virus type A infection in mice. Planta Med. 2002;68(10):896-900. doi: 10.1055/s-2002-34919.
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990- 2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;385(9963):117-71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
- Gohla SH, Haubeck H-D, Schrum S, Soltan H., Neth RD. Activation of CD4-positive T cells by polysaccharide fractions isolated from the Cupressaceae Thuja occidentalis L. (Arborvitae). J Allergy Klin Immunol. 1986;77:268-72. doi: 10.1007/978-3-642-74621-5_47.
- Gohla SH, Zeman RA, Gartner S, Schrum S, Haubeck H, Schmitz H, et al. Inhibition of the replication of HIV-1 by TPSg, a polysaccharide-fraction isolated from the Cupressaceae "Thuja occidentalis L.". AIDS Res Hum Retroviruses. 1990;6:131. doi: 10.1007/978-3-642-76829-3_24.

21. Grijalva CG, Nuorti JP, Griffin MR. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA*. 2009;302(7):758-66. doi: 10.1001/jama.2009.1163.
22. Guo R, Canter PH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135(4):496-506. doi: 10.1016/j.otohns.2006.06.1254.
23. Hauke W, K hler G, Henneicke-von Zepelin HH, Freudenstein J. Esberitox N as Supportive therapy when providing standard antibiotic treatment in subjects with a severe bacterial infection (acute exacerbation of chronic bronchitis). A multicentric, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Chemotherapy*. 2002;48(5):259-66. doi: 10.1159/000066763.
24. Henneicke-von ZH, Hentschel C, Schnitker J, et al. Efficacy and safety of a fixed combination phyto-medicine in the treatment of the common cold (acute viral respiratory tract infection): results of a randomized, double blind, placebo controlled, multicenter study. *Curr Med Res Opin*. 1999;15(3):214-27. doi: 10.1185/0300 7999909114094.
25. Karsch-Vlk M, Barrett B, Kiefer D, Bauer Rudolf, Ardjomand-Woelkart K, Linde K, et al. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD000530. doi: 10.1002/14651858.CD000530.pub3.
23. Koch AK, Klose P, Lauche R, Baasch J, Dobos GJ, Langhorst J. A Systematic Review of Phytotherapy for Acute Rhinosinusitis. *Forsch Komplementmed*. 2016;23(3):165-9. doi: 10.1159/000447467. (було приєднано до 25 джерела)
26. Lauracis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med*. 1988;318(26):1728-33. doi: 10.1056/NEJM198806303182605.
27. Maharjan PL, Sharma Y. Prevalence and Determinants of Acute Respiratory Infection among Children under Age Five in Gorkha Municipality, Gorkha. *Glob J Pharmaceu Sci*. 2017;2(3):001-004. doi: 10.19080/GJPPS.2017.02.555588.
28. Martinez-Gonzalez NA, Coenen S, Plate A, Colliers A, Rosemann T, Senn O, Neuner-Jehle S. The impact of interventions to improve the quality of prescribing and use of antibiotics in primary care patients with respiratory tract infections: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2017;7(6):e016253. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016253.
29. Naser B, Lund B, Henneickevon Zepelin HH, Lehmacher W, Scaglione F, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical doseresponse trial of an extract of Baptisia, Echinacea and Thuja for the treatment of patients with common cold. *Phytomed*. 2005;12(10):715-22. doi: 10.1016/j.phymed.2005.03.002.
30. Sperber SJ, Shah LP, Gilbert RD. Echinacea purpurea for Prevention of Experimental Rhinovirus Colds. *Clin Infect Dis*. 2004;38(10):1367-71. doi: 10.1086/386324.
30. Wüstenberg P, Henneicke-von Zepelin HH, Köhler G, Stammwitz U. Efficacy and mode of action of an immunomodulator herbal preparation containing echinacea, wild indigo, and white cedar. *Adv Ther*. 1999;16(1):51-70.

Стаття надійшла до редакції 14.09.2022. – Дата першого рішення 21.09.2022. – Стаття подана до друку 19.10.2022