

ilmedicopediatra 2024;33(1):26-35;  
doi: 10.36179/2611-5212-2024-4

# Prodotti naturali di origine vegetale che attenuano il riflesso della tosse durante l'infezione acuta virale

Ahmad Kantar<sup>1</sup>, Michele Ghezzi<sup>2</sup>, Luca Pecoraro<sup>3</sup>, Emanuela Pedevilla<sup>4</sup>, Alessandra Gori<sup>5</sup>, Vincenzo Ragazzo<sup>6</sup>, Martino Barretta<sup>7</sup>, Iolanda Chinellato<sup>8</sup>, Alfredo Boccaccino<sup>9</sup>, Danilo Buonsenso<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse, Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Ponte San Pietro (BG); <sup>2</sup> Dipartimento di Pediatria, Ospedale del Bambino Vittore Buzzi, Università di Milano; <sup>3</sup> Dipartimento di Scienze Chirurgiche Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università degli Studi di Verona; <sup>4</sup> Pediatra di libera scelta, Bressanone; <sup>5</sup> Dipartimento Materno Infantile e Scienze UroGinecologiche, Sapienza - Università di Roma; <sup>6</sup> Unità Operativa di Neonatologia e Pediatria, Ospedale Versilia, Lido di Camaiore (LU); <sup>7</sup> Pediatra di libera scelta, Crotone; <sup>8</sup> Direttore Pediatria e Nido, Stabilimento Ospedaliero di Castellaneta (TA); <sup>9</sup> Pediatra di libera scelta, Benevento; <sup>10</sup> Dipartimento della Salute della donna e del bambino and salute pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

## Corrispondenza

Ahmad Kantar

kantar@centropediatricotosse.com

**How to cite this article:** Kantar A, Ghezzi M, Pecoraro L, et al. Prodotti naturali di origine vegetale che attenuano il riflesso della tosse durante l'infezione acuta virale. Il Medico Pediatra 2024;33(1):26-35. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2024-4>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



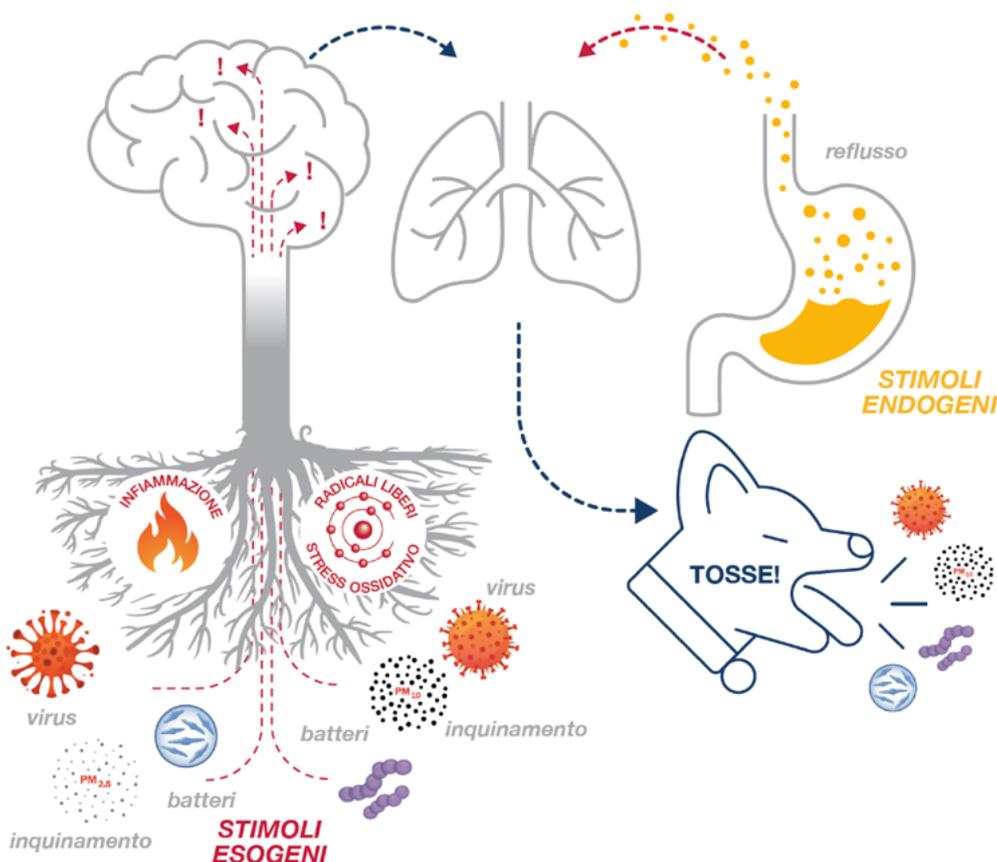
OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

La tosse è un meccanismo di difesa che permette la rimozione di catarro, sostanze nocive e agenti infettivi da laringe, trachea e bronchi. Quasi tutte le malattie che colpiscono il sistema respiratorio causano la tosse, che può essere secca o produttiva (grassa). La tosse acuta, nella maggior parte dei casi è sia secca che grassa, è dovuta a un'infezione virale acuta delle alte vie aeree, e può persistere per 2-3 settimane, durante le quali possono risultare compromessi il sonno e la qualità della vita del paziente <sup>1</sup>. La tosse si realizza attraverso i circuiti del riflesso (Fig. 1), che coinvolge numerosi recettori periferici distribuiti in diversi distretti corporei (non solo nell'apparato respiratorio), vie nervose afferenti che conducono il segnale al sistema nervoso centrale e vie afferenti che inducono la contrazione dei muscoli respiratori ultimi, responsabili dell'espirazione forzata che produce la tosse. Come si vede dalla Figura, il cervello svolge un ruolo importante nell'elaborazione delle informazioni sensoriali in arrivo dalle vie aeree e dai polmoni e nella generazione di stimoli ai muscoli, che contribuiscono alla regolazione comportamentale

**FIGURA 1.**

La tosse è "il cane da guardia delle vie aeree", pertanto non dovrebbe essere sedata, ma si dovrebbe piuttosto cercare di attenuare gli stimoli che la evocano intervenendo sulle "radici profonde" del problema.



della respirazione. Questi processi centrali non sono limitati al tronco cerebrale, ma coinvolgono piuttosto tutti i livelli del neurasse <sup>2,3</sup>. In più, le informazioni provenienti dalle vie aeree possono essere codificate in una consapevolezza cosciente dell'irritazione nelle vie aeree, che porta alla generazione dello stimolo a tossire <sup>4</sup> per aiutare a liberare le vie aeree <sup>5</sup>. I componenti di questi circuiti cerebrali superiori comprendono anche meccanismi inibitori che possono essere attivati consciamente o inconsciamente per sopprimere l'elaborazione neurale della tosse nel cervello mediante una ridotta codifica dei messaggi in entrata <sup>6</sup>. L'infezione virale delle vie aeree induce il rilascio di numerosi mediatori dell'infezione, che danneggiano

l'epitelio respiratorio e sensibilizzano i recettori e le vie neuronali del riflesso tussigeno. Quest'ultimo processo garantisce la sopravvivenza e diffusione del virus e non da nessun beneficio al soggetto infetto. La soppressione farmacologica della tosse viene per lo più attuata con molecole che agiscono a livello cerebrale o a livello delle vie afferenti dello stimolo. Questo approccio può risultare insufficiente e a volte inefficace <sup>7,9</sup>, presentare effetti collaterali <sup>10</sup>, ma soprattutto agisce a valle del problema e non sulle cause, e cioè sulla risposta infiammatoria indotta dall'infezione <sup>11</sup>. Dal momento che la tosse viene comunemente definita "il cane da guardia del polmone" <sup>12</sup>, così come si desidera che il cane da guardia non dorma durante

la sua attività, altrettanto si dovrebbe pensare per il riflesso della tosse che non dovrebbe essere assopito, ma eventualmente meno stimolato per la neutralizzazione delle sostanze nocive. Questo ultimo obiettivo si può raggiungere con l'impiego di sostanze naturali con effetto antivirale, antinfiammatorio, antiossidante, citoprotettivo, umettante, lenitivo e antireflusso <sup>13</sup>. È

biologicamente plausibile che questo effetto si possa raggiungere con un insieme di sostanze vegetali e naturali come sciroppo di carruba, estratto secco di Ribes nero, di frutto di Carvi, di rizoma di Zenzero, di radice di Altea e di foglie di Edera, che agiscono su molteplici fattori coinvolti nell'attivazione del riflesso della tosse durante l'infezione virale (Fig. 2). Per di più, l'impiego

**FIGURA 2.**  
Approccio biologico alla tosse.



degli estratti secchi consente la standardizzazione del contenuto in principi attivi e non contiene alcol, cosa importante sia in età pediatrica che nell'anziano <sup>14</sup>.

## Proprietà di diversi componenti naturali

### Sciroppo di carruba



Si ottiene dai frutti del carrubo. Il carrubo (*Ceratonia siliqua*) è un albero sempreverde, imponente e longevo, tipico del Sud Italia, della Sicilia e Sardegna. Importato dai fenici più di 3000 anni fa, in queste zone la pianta ha trovato l'ambiente arido e assolato che le serve per svilupparsi al meglio. Viene utilizzato come specie ornamentale ma, soprattutto nei terreni vocati, anche per scopi alimentari. La raccolta va effettuata con cura dato che il vegetale presenta nello stesso periodo sia fiori che frutti, quest'ultimi infatti hanno bisogno di un anno intero per maturare completamente e ciò determina un aspetto particolare: in estate, su una stessa pianta si possono trovare contemporaneamente frutti acerbi, maturi, foglie e fiori. Il carrubo è stato importante per l'alimentazione sia animale che umana, soprattutto nei periodi

di miseria o di fame, come durante la seconda guerra mondiale, quando in Italia si usava soprattutto come surrogato del cacao. Molti sono stati, e in parte rimangono, gli usi in alimentazione umana: i prodotti primari di carruba sono la farina, la polvere e lo sciroppo, che richiedono la separazione dei semi dal baccello. I semi polverizzati sono usati per produrre un'addensante detto "locust bean gum", perché si ritiene che le locuste mangiate da Giovanni Battista nel deserto fossero in realtà baccelli di carrubo, essendo questi ricchi di carboidrati, proteine e minerali quali potassio, fosforo e calcio <sup>15</sup>.

Al palato, la carrube hanno un sapore piacevolmente dolce e sono molti quelli che lo associano all'aroma di cacao. Infatti, lo sciroppo di carruba presenta due caratteristiche essenziali nella gestione della tosse: è dolce e viscoso. Gli sciroppi viscosi formulati come medicinali per la tosse sono noti come linctus e vantano una storia di migliaia di anni, probabilmente correlata alle proprietà del primo medicinale per la tosse: il miele naturale. Questa sostanza è stata utilizzata come medicinale contro la tosse per migliaia di anni ed è ancora molto popolare, anche se non deve essere usato nel primo anno di vita per la sua possibile contaminazione con tossina botulinica <sup>16</sup>. Il miele è stato la prima fonte dolcificante per i medicinali per la tosse, ma dal XV secolo in poi la canna e la barbabietola da zucchero iniziarono a fornire una risorsa edulcorante molto più economica e facilmente disponibile, e sono stati usati nei preparati antitosse prevalentemente come sciroppo di zucchero invertito, a cui spesso ci si riferisce come miele artificiale, per la sua dolcezza e viscosità <sup>17</sup>. È stato proposto che l'effetto antitosse degli sciroppi dolci dipenda da una attività modulante esercitata dal sapore dolce sul nucleo del tractus solitarius a livello del tronco cerebrale <sup>18</sup>. Infatti, in volontari sani, la tosse indotta da capsicina viene inibita dal gusto dolce, ma non da quello amaro <sup>19,20</sup>, a dimostrazione che il sapore dolce può quindi avere una specifica attività antitosse piuttosto che essere semplicemente una percezione gradevole per il paziente.

L'analgesia indotta dal gusto dolce è un fenomeno fisiologico con proprietà antidolorifiche. Infatti, è noto che le soluzioni zuccherine, come il saccarosio e il glucosio, aumentano la soglia del dolore ai diversi stimoli: dalla puntura al freddo <sup>21</sup>. Le soluzioni dolci, quando vengono tenute in bocca, inducono cambiamenti nell'attività degli oppioidi endogeni e nello stato affettivo positivo del cervello <sup>22</sup>. L'aumento dell'attività degli oppioidi endogeni e dello stato affettivo costituiscono il razionale biologico all'evidenza che le soluzioni dal sapore dolce esercitano effetti analgesici mediante una ridotta attivazione delle strutture centrali deputate alla percezione del dolore. Infatti, con la risonanza magnetica funzionale si è potuto evidenziare una minore attivazione della corteccia cingolata anteriore, insula, corteccia parietale posteriore e talamo quando stimoli dolorosi venivano evocati in associazione alla percezione indotta dal gusto dolce nel cervello umano <sup>23</sup>. Il meccanismo d'azione del gusto dolce sulla tosse è riassunto nella Tabella I <sup>24</sup>.

Comunque, il miele naturale varia ampiamente nella sua composizione, colore e gusto e zuccheri come glucosio, fruttosio, maltosio, saccarosio rappresentano il 95-99% della sostanza secca del miele <sup>25</sup>. Per di più, i disagi diffusi dovuti a eventi meteorologici estremi, come siccità, incendi e tempeste, sono diventati sempre più comuni e questi cambiamenti climatici hanno un impatto diretto sulla produzione di miele, poiché esauriscono le fonti di nettare disponibili per le api. Prolungati modelli meteorologici insoliti o estremi interrompono i cicli di fioritura, aumentano il bisogno fisiologico di acqua delle api, limitano i loro schemi di movimento, diminuiscono la sicurezza dell'apiario e aumentano l'incidenza di parassiti e malattie, tutti fattori che hanno portato alla mortalità delle api, con conseguente perdita della raccolta di nettare da parte delle api e ridotta produzione di miele <sup>26</sup>. Alle modificazioni climatiche si aggiunge il problema della contaminazione agricola con pesticidi e antibiotici <sup>27</sup>. I prodotti delle api, come il miele, sono ampiamente consumati come cibo e medicinali e la loro eventuale

## TABELLA I.

### Razionale biologico tra gusto dolce e riflesso della tosse.

Sostanze dolcificanti possono avere proprietà emollienti
Sostanze dolcificanti innescano la salivazione e possono modificare la composizione della saliva
La stimolazione orale potrebbe influenzare la secrezione delle vie aeree
Modificando le secrezioni si potrebbe determinare un rivestimento della gola utile a lenire la tosse secca
Modificando le proprietà reologiche del muco
I dolci hanno anche effetti analgesici, modulando il rilascio di oppioidi endogeni
Le proprietà anti-tussigene e analgesiche degli oppioidi sembrano essere correlate
Il rilascio di oppioidi endogeni potrebbe essere uno dei meccanismi con cui il gusto dolce inibisce il riflesso della tosse
La vicinanza anatomica dei meccanismi cerebrali che elaborano i segnali del gusto e di quelli che sono coinvolti nel riflesso della tosse: le afferenze primarie terminano nel tronco cerebrale
Influenza sui riflessi correlati alla respirazione (lo zucchero posto sulla lingua può inibire il singhiozzo dimostra che il gusto dolce può influenzare i riflessi respiratori)
Stimolazione orale della deglutizione
La deglutizione riduce la tosse

contaminazione con pesticidi, metalli pesanti, batteri e materiali radioattivi può comportare gravi rischi per la salute <sup>28,29</sup>. I residui di pesticidi causano mutazioni genetiche e degradazione cellulare <sup>30</sup> e la presenza di antibiotici potrebbe contribuire a esercitare una pressione selettiva per lo sviluppo di agenti patogeni, umani o animali, resistenti <sup>31</sup>. Altro aspetto importante dello sciroppo di carruba è la sua viscosità, perché una formulazione medicinale viscosa aderisce alla mucosa orale e all'esofago e induce uno stimolo sapido più prolungato rispetto a un medicinale acquoso. Infatti, gli sciroppi viscosi come il miele forniscono un gusto dolce più prolungato rispetto all'acqua zuccherata, poiché tendono ad attaccarsi alla mucosa orale e ai denti. Per ottenere questo effetto con costi contenuti nei preparati antitosse il miele viene sostituito da alte concentrazioni di glucosio e altri zuccheri, non-

ché di zucchero invertito o il glicerolo. Infatti, l'agente addensante e dolcificante più comune utilizzato negli sciroppi per la tosse è il glicerolo noto anche come glicerina che è presente in 48 prodotti ed è inoltre elencato come principio attivo in 17 medicinali contro la tosse<sup>32</sup>. Il glicerolo è una piccola molecola con tre atomi di carbonio e la sua natura viscosa è dovuta al fatto che a ciascuno dei atomi di carbonio è attaccato un gruppo ossidrilico che può legarsi all'atomo di idrogeno dell'acqua, rendendolo altamente idrosolubile o legarsi all'idrogeno di altre molecole di glicerolo favorendo la formazione di un agglomerato molecolare piuttosto viscoso<sup>33,34</sup>. Sebbene il sommario delle caratteristiche del prodotto spesso affermi che "il glicerolo ha proprietà emollienti e può eventualmente bloccare i recettori sensoriali della tosse nel tratto respiratorio", in letteratura non è stata trovata alcuna prova a supporto di questo effetto<sup>31</sup>. Il glicole propilenico è il secondo agente addensante più comunemente utilizzato e si trova in 20 medicinali per la tosse<sup>31</sup>. Ha un sapore dolce e ha proprietà utili come solvente, antimicrobico, conservante, umettante, lubrificante e emolliente, ma deve essere usato assolutamente puro perché la sua contaminazione può avere effetti devastanti<sup>35</sup>.

Si ipotizza che la combinazione di stimolazione sensoriale dolce, associata alla viscosità, sia responsabile di almeno l'80% dell'effetto antitosse di molti farmaci<sup>34</sup>. Un prodotto naturale che associa queste due caratteristiche è la carruba, che ha anche effetto limitante il reflusso gastroesofageo, contiene polifenoli e flavonoidi ad alta capacità antiossidante<sup>36</sup>. La carruba (*Ceratonia siliqua* L.) ha effetto antidepressivo mediato dalla dopamina e dalla noradrenalina<sup>37</sup>, che possono contribuire al controllo dell'arco riflesso della tosse<sup>38</sup> e ridurre il problema della aspirazione silente<sup>39</sup>, evento contrastato anche dalla carruba stessa<sup>36</sup>. Questa specie botanica ha anche un effetto antibatterico, antiinfiammatorio, antinocicettivo<sup>40</sup> e analgesico<sup>41</sup>. Contrastare uno stimolo nocicettivo ha sia un effetto antitosse<sup>42</sup> che antireflusso gastroesofa-

geo<sup>43</sup>. Inoltre, nella carruba sono contenute sostanze con modesta azione sui recettori centrali e periferici delle benzodiazepine<sup>44</sup> e ciò conferisce a questo frutto sia un effetto ansiolitico, che sedativo della tosse<sup>45</sup>. Infine questo prodotto naturale può essere utilizzato come veicolo per il rilascio controllato di altri efficaci principi attivi<sup>46</sup>.

### Estratto secco di Ribes nero (*Ribes nigrum*)



Molto ricco di antocianine e proantocianidine con effetto antivirale<sup>47</sup>, antiossidante e antiinfiammatorio a livello delle vie aeree<sup>48</sup>, riduce la durata della febbre e della diarrea<sup>49</sup>, segni che si associano di frequente alla tosse nel caso di influenza. Ha un effetto inibitorio sul sistema proinfiammatorio generale NF-kB, sostenendo la corticale surrenale nella produzione di cortisolo<sup>50</sup>, inibisce i macrofagi proinfiammatori M1 nella sede di infezione e quindi a livello degli stimoli tussigeni<sup>51</sup>.

### Estratto secco di frutto del carvi (*Carum carvi* L. o cumino dei prati)

Ha effetti antiossidanti e antimicrobici<sup>52,53</sup> e favorisce lo svuotamento dello stomaco, riducendo così anche il rischio di microaspirazioni di succo gastrico che si potrebbero verificare per aumento della pressione endoaddominale durante la tosse<sup>54</sup>.



Estratto secco di rizoma di Zenzero  
(*Zingiber officinale*)



Viene utilizzato da migliaia di anni nella medicina ayurvedica per il trattamento della febbre, tosse e difficoltà respiratoria. Esercita una potente azione anti-tosse<sup>55</sup> e antinfiammatoria<sup>56,57</sup>. Inibisce la produzione di citochine liberate in sede di infezione dai macrofagi senza alterare

la loro capacità di presentare l'antigene ai linfociti<sup>58</sup> e blocca la ciclo ossigenasi 1 (COX-1)<sup>59</sup>. Ha un effetto antiossidante, immunomodulante, analgesico<sup>60</sup>, antipiretico, e antiemetico<sup>61</sup>, con un effetto antistaminico sovrapponibile a quello della loratadina e con meno effetti collaterali, come sonnolenza<sup>62</sup>. Lo zenzero è considerato un rimedio sicuro<sup>63</sup> anche in pazienti fragili, quali gli anziani affetti da COVID-19<sup>64</sup>, anche in rapporto al suo effetto antivirale<sup>65</sup>. Di fatto, le monografie sui prodotti medicinali naturali del Canada e Germania sostengono l'uso dello zenzero come espettorante e antitosse per alleviare i sintomi di bronchite, tosse e raffreddore<sup>66,67</sup>.

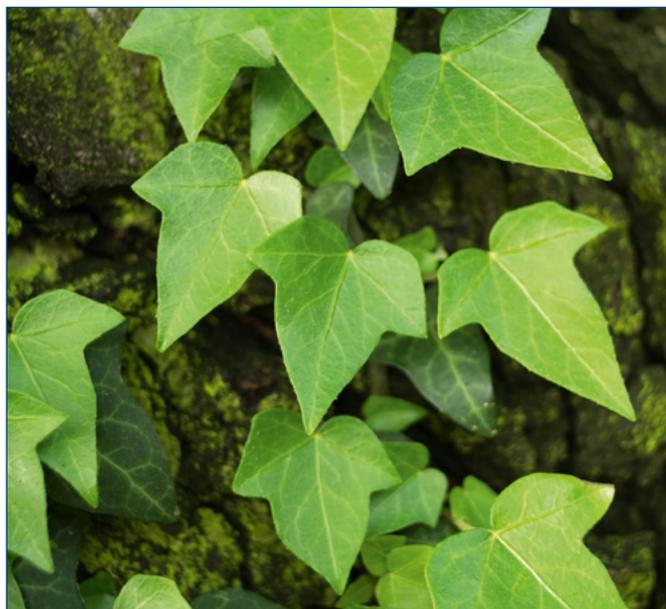
Estratto secco di radice di Altea  
(*Althaea officinalis*)



Il nome del genere *Althaea* deriva dalla parola greca "althein", che significa "guarire". *A. officinalis* è utilizzata nei bambini e nei neonati ed è considerata sicura durante la gravidanza e l'allattamento<sup>68</sup>. Si raccomanda per il trattamento sintomatico della tosse secca e dell'iperemia della mucosa orale e faringea in bambini di età superiore ai tre mesi<sup>69</sup>, con un ottimo profilo di efficacia e di sicurezza<sup>70</sup>. I polisaccaridi dell'altea favoriscono la guarigione delle mucose infiammate e pertanto viene utilizzata anche per risciacqui orali e gargarismi prima di essere deglutita<sup>71</sup>, come raccomandato dal *British*

*Herbal Compendium*<sup>72</sup>. Gli effetti emollienti degli estratti dalle radici di *Altea* sono dovuti al suo alto contenuto di idrocolloidi polisaccaridi, che formano un rivestimento protettivo sulla mucosa orale e faringea, con azione lenitiva contro l'infiammazione locale<sup>73</sup>. Ha numerosi altri effetti: antimicrobico contro batteri e virus, antiossidante, anti-infiammatorio, immuno-modulante, analgesico, nonché favorente la guarigione delle ferite<sup>74</sup> e pertanto viene utilizzata anche per il trattamento delle infezioni delle vie aeree inferiori<sup>75</sup>. Il polisaccaride principale costituente delle mucillagini dell'*Altea* comune, ha azione antitussigena dose-dipendente, paragonabile a quella evidenziata dalla codeina; il meccanismo d'azione, tuttora da chiarire, non sembra dovuto a broncodilatazione, ma potrebbe coinvolgere recettori della serotonina (5-HT<sub>2</sub>) attraverso un meccanismo di soppressione periferico del riflesso della tosse<sup>76,77</sup>. I suoi effetti benefici vengono amplificati dallo zenzero e dall'edera<sup>78</sup> con un effetto antitosse paragonabile al destrometorfano<sup>79</sup>.

### Estratto secco di foglie di Edera (*Hedera helix*)



Da decenni l'estratto secco delle foglie di edera viene utilizzato per la cura delle malattie respiratorie accompagnate da tosse produttiva, che non deve essere soppressa ma agevolata nella sua azione di rimozione degli agenti

microbici e delle citochine pro-infiammatorie. L'estratto di edera infatti non inibisce il riflesso della tosse, ma aumenta il volume dell'espettorato grazie alle sue saponine triterpeniche che hanno proprietà secretorie, riducenti la viscosità del muco e facilitanti la sua espettorazione<sup>80</sup>. Precisamente, esistono almeno due modalità con cui il muco può essere eliminato dai polmoni con la tosse, tra cui: (i) superare le interazioni adesive tra il muco e la superficie cellulare per staccare il muco dalle superfici delle vie aeree; e/o (ii) fratturare il muco stesso, cioè superare le interazioni coesive del muco, per eliminare il muco in frammenti<sup>81</sup>, effetti che sono favoriti dalle saponine contenute nell'edera. Uno studio su 7.034 adulti trattati con estratto di edera per problemi respiratori ha documentato sia una più rapida guarigione che una minore inappropriata prescrizione di antibiotici<sup>82</sup>. Le saponine dell'edera hanno proprietà antibatteriche<sup>83</sup>, antifungine<sup>84</sup> e antivirale<sup>85</sup>. Una meta-analisi di studi sull'impiego dell'estratto di edera in soggetti con tosse acuta ha evidenziato una significativa riduzione dei sintomi a partire dalla seconda giornata di trattamento con effetti collaterali sovrapponibili a quelli osservati nei pazienti trattati con placebo<sup>86</sup>. L'edera inoltre inibisce l'internalizzazione dei  $\beta$ 2-recettori<sup>87</sup> e ciò migliora la funzionalità respiratoria in bambini asmatici trattati con budesonide<sup>88</sup> e stimola la produzione di surfactante con effetto mucolitico, da parte delle cellule alveolari di tipo II<sup>89</sup> e, conseguentemente, la riduzione dei sintomi in adulti con bronchite cronica<sup>90</sup>. Questo principio riduce la liberazione di interleuchina 6<sup>91</sup> e l'attivazione del NF-kB<sup>92</sup>, con conseguente effetto antinfiammatorio utile nel trattamento coadiuvante della tosse sia nelle malattie respiratorie acute<sup>93</sup>, che croniche<sup>94</sup>. La tolleranza e la sicurezza di diversi preparati contenenti estratti di foglie di edera sono state testate e confermate in diversi studi<sup>95</sup>, con una bassa incidenza di eventi avversi nei bambini di tutte le età, compresi quelli di età inferiore a 1 anno<sup>96</sup>.

### Conclusioni

La tosse rappresenta un importante meccanismo di difesa delle vie aeree. L'appropriata gestione di questo sintomo non può prescindere da una diagnosi accurata;

L'attenuazione dei fattori responsabili dell'insorgenza della tosse quali infezione, infiammazione, stress ossidativo, aspirazione di secrezioni gastroduodenali rappresentano un approccio biologicamente più plausibile, che la soppressione di questo riflesso a livello periferico o centrale; Sempre e soprattutto nelle epoche estreme della vita (lattanti, bambini e anziani) l'utilizzo di sostanze di comprovata sicurezza, oltre che di efficacia, è di fondamentale importanza.

## Bibliografia

- 1 Lovie-Toon YG, Chang AB, Newcombe PA, et al. Longitudinal study of quality of life among children with acute respiratory infection and cough. *Qual Life Res* 2018;27:891-903.
- 2 Davenport PW, Vovk A. Cortical and subcortical central neural pathways in respiratory sensations. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;167:72-86.
- 3 Mazzone SB, McGovern AE, Yang SK, et al. Sensorimotor circuitry involved in the higher brain control of coughing. *Cough* 2013;9:7.
- 4 Davenport PW, Sapienza CM, Bolser DC. Psychophysical assessment of the urge-to-cough. *Eur Respir Rev* 2002;12:249-253.
- 5 Hegland KW, Bolser DC, Davenport PW. Volitional control of reflex cough. *J Appl Physiol* (1985) 2012;113:39-46.
- 6 Mazzone SB, Cole LJ, Ando A, et al. Investigation of the neural control of cough and cough suppression in humans using functional brain imaging. *J Neurosci* 2011;31:2948-2958.
- 7 Smith JA, Kitt MM, Bell A, et al. Treatment with the P2X3-receptor antagonist gefapixant for acute cough in induced viral upper respiratory tract infection: a phase 2a, randomized, placebo-controlled trial. *Pulm Ther* 2022;8:297-310.
- 8 Belvisi MG, Birrell MA, Wortley MA, et al. XEN-D0501, a novel transient receptor potential vanilloid 1 antagonist, does not reduce cough in patients with refractory cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1255-1263.
- 9 Bonvini SJ, Birrell MA, Smith JA, et al. Targeting TRP channels for chronic cough: from bench to bedside. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2015;388:401-420.
- 10 Dicipingaitis PV, Morice AH, Birring SS, et al. Antitussive drugs - past, present, and future. *Pharmacol Rev* 2014;66:468-512.
- 11 Kantar A. Update on pediatric cough. *Lung* 2016;194:9-14.
- 12 Tomori Z, Donic V. High-risk infections: influence of down-regulation and up-regulation of cough using airway reflexes and breathing maneuvers. *Noninvasive Ventilation in High-Risk Infections and Mass Casualty Events* 2013:3-6.
- 13 Manti S, Tosca MA, Licari A, et al. Cough remedies for children and adolescents: current and future perspectives. *Paediatr Drugs* 2020;22:617-634.
- 14 Capasso F, Grandolini G, Izzo A. *Fitoterapia. Impiego razionale delle droghe vegetali*. Berlin: Springer Verlag 2006.
- 15 Ozcan MM, Arslan D, Gökçalık H. Some compositional properties and mineral contents of carob (*Ceratonia siliqua*) fruit, flour and syrup. *Int J Food Sci Nutr* 2007;58:652-658.
- 16 Tanzi MG, Gabay MP. Association between honey consumption and infant botulism. *Pharmacotherapy* 2002;22:1479-1483.
- 17 The Sugar Association (2019) History of sugar (<https://www.sugar.org/sugar/history>).
- 18 Eccles R. Mechanisms of the placebo effect of sweet cough syrups. *Respir Physiol Neurobiol* 2006;152:340-348.
- 19 Wise PM, Breslin PA, Dalton P. Sweet taste and menthol increase cough reflex thresholds. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25:236-241.
- 20 Wise PM, Breslin PA, Dalton P. Effect of taste sensation on cough reflex sensitivity. *Lung* 2014;192:9-13.
- 21 Leng HY, Zheng XL, Yan L, et al. Effects of different types and concentration of oral sweet solution on reducing neonatal pain during heel lance procedures. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2013;51:654-658.
- 22 Mysels DJ, Sullivan MA. The relationship between opioid and sugar intake: review of evidence and clinical applications. *J Opioid Manag* 2010;6:445-452.
- 23 Kakeda T, Ogino Y, Moriya F, et al. Sweet taste-induced analgesia: an fMRI study. *Neuroreport* 2010;21:427-431.
- 24 Kantar A, Ghezzi M. Rimedi per la tosse: focus su miele e sull'Althaea officinalis. *RIAP* 2016;3:29-37.
- 25 Eteraf-Oskoueï T, Najafi M. Traditional and modern uses of natural honey in human diseases: a review. *Iran J Basic Med Sci* 2013;16:731-774.
- 26 Rowland BW, Rushton SP, Shirley MDF, et al. Identifying the climatic drivers of honey bee disease in England and Wales. *Sci Rep* 2021;11:21953.
- 27 İnanç BB. The quality specialities in Türkiye's honeys for apitherapy. *J Pharmacopuncture* 2020;23:194-200.
- 28 Tosi S, Costa C, Vesco U, et al. A 3-year survey of Italian honey bee-collected pollen reveals widespread contamination by agricultural pesticides. *Sci Total Environ* 2018;615:208-218.
- 29 Végh R, Csóka M, Mednyánszky Z, et al. Pesticide residues in bee bread, propolis, beeswax and royal jelly – a review of the literature and dietary risk assessment. *Food Chem Toxicol* 2023;176:113806.
- 30 Ashraf SA, Mahmood D, Elkhalfi AEO, et al. Exposure to pesticide residues in honey and its potential cancer risk assessment. *Food Chem Toxicol* 2023;180:114014.
- 31 Larsson DGJ, Flach CF. Antibiotic resistance in the environment. *Nat Rev Microbiol* 2022;20:257-269.
- 32 Eccles R. What is the role of over 100 excipients in over the Counter Cough Medicines (OTC)? *Lung* 2020;198:727-734.
- 33 Eccles R, Mallefet P. Soothing properties of glycerol in cough syrups for acute cough due to common cold. *Pharmacy (Basel)* 2017;5:4.
- 34 Cotton S. Glycerol. Royal Society of Chemistry, 2014 (<https://www.chemistrystoryworld.com/podcasts/glycerol/7682.article>).
- 35 Thiagarajan K. WHO investigates cough syrups after deaths of 66 children in Gambia. *BMJ* 2022;379:02472.
- 36 Ikram A, Khalid W, Wajeeha Zafar KU, et al. Nutritional, biochemical, and clinical applications of carob: a review. *Food Sci Nutr* 2023;11:3641-3654.
- 37 Agrawal A, Mohan M, Kasture S, et al. Antidepressant activity of *Ceratonia siliqua* L. fruit extract, a source of polyphenols. *Nat Prod Res* 2011;25:450-456.
- 38 O'Connell F. Central pathways for cough in man - unanswered questions. *Pulm Pharmacol Ther* 2002;15:295-301.
- 39 Ramsey D, Smithard D, Kalra L. Silent aspiration: what do we know? *Dysphagia* 2005 Summer;20:218-225.
- 40 Alqudah A, Qnais EY, Wedyan MA, et al. *Ceratonia siliqua* leaves ethanol extracts exert anti-nociceptive and anti-inflammatory effects. *Heliyon* 2022;8:E10400.
- 41 Aicha M, Maameri Z, Sihem H, et al. Phytochemical Investigation of Algerian *Ceratonia siliqua* L. leaves extract, by evaluation of antioxidants, and analgesic effects. *Egypt J Chemist* 2023;66:519-528.
- 42 Moe AAK, McGovern AE, Mazzone SB. Jugular vagal ganglia neurons and airway nociception: a target for treating chronic cough. *Int J Biochem Cell Biol* 2021;135:105981.
- 43 Kollarik M, Brozmanova M. Cough and gastroesophageal reflux: insights from animal models. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:130-134.
- 44 Avallone R, Cosenza F, Farina F, et al. Extraction and purification from *Ceratonia siliqua* of compounds acting on central and peripheral benzodiazepine receptors. *Fitoterapia* 2002;73:390-396.
- 45 Cinelli E, Bongianini F, Pantaleo T, et al. Modulation of the cough reflex by GABA(A) receptors in the caudal ventral respiratory group of the rabbit. *Front Physiol* 2012;3:403.
- 46 Zhu BJ, Zayed MZ, Zhu HX, et al. Functional polysaccharides of carob fruit: a review. *Chin Med* 2019;14:40.
- 47 Ehrhardt C, Dudek SE, Holzberg M, et al. A plant extract of *Ribes nigrum* folium possesses anti-influenza virus activity in vitro and in vivo by preventing virus entry to host cells. *PLoS One* 2013;8:E63657.

- 48 Hurst SM, McGhie TK, Cooney JM, et al. Blackcurrant proanthocyanidins augment IFN- $\gamma$ -induced suppression of IL-4 stimulated CCL26 secretion in alveolar epithelial cells. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:S159-S170.
- 49 Khiveh A, Hashempur MH, Shakiba M, et al. Effects of rhubarb (*Rheum ribes* L.) syrup on dysenteric diarrhea in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Integr Med* 2017;15:365-372.
- 50 Aboonabi A, Aboonabi A. Anthocyanins reduce inflammation and improve glucose and lipid metabolism associated with inhibiting nuclear factor- $\kappa$ B activation and increasing PPAR- $\gamma$  gene expression in metabolic syndrome subjects. *Free Rad Biol Med* 2020;150:30-39.
- 51 Lee Y, Lee JY. Blackcurrant (*Ribes nigrum*) extract exerts an anti-inflammatory action by modulating macrophage phenotypes. *Nutrients* 2019;11:975.
- 52 Mahboubi M. Caraway as important medicinal plants in management of diseases. *Nat Prod Bioprospect* 2019;9:1-11.
- 53 Hajaoui H, Arraoudi S, Noumi E, et al. Antimicrobial, antioxidant, anti-acetylcholinesterase, antidiabetic, and pharmacokinetic properties of *Carum carvi* L. and *Coriandrum sativum* L. essential oils alone and in combination. *Molecules* 2021;26:3625.
- 54 Yapici O, Basoglu T, Canbaz F, et al. The role of coughing as a gastroesophageal reflux provoking maneuver: the scintigraphical evaluation. *Nucl Med Commun* 2009;30:440-444.
- 55 Bera K, Nosalova G, Sivova V, et al. Structural elements and cough suppressing activity of polysaccharides from *Zingiber officinale* Rhizome. *Phytother Res* 2016;30:105-111.
- 56 Gizanna R, Lindmark L, Frondoza CG. Ginger – an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. *J Med Food* 2005;8:125-132.
- 57 Crichton M, Marshall S, Marx W, et al. Therapeutic health effects of ginger (*Zingiber officinale*): updated narrative review exploring the mechanisms of action. *Nutr Rev* 2023;81:1213-1224.
- 58 Tripathi S, Maier KG, Bruch D, et al. Effect of 6-gingerol on pro-inflammatory cytokine production and costimulatory molecule expression in murine peritoneal macrophages. *J Surg Res* 2007;138:209-213.
- 59 Nurtjahja-Tjendraputra E, Ammit AJ, Roufogalis BD, et al. Effective anti-platelet and COX-1 enzyme inhibitors from pungent constituents of ginger. *Thromb Res* 2003;111:259-265.
- 60 Dedov VN, Tran VH, Duke CC, et al. Gingerols: a novel class of vanilloid receptor (VR1) agonists. *Br J Pharmacol* 2002;137:793-798.
- 61 Ernst E, Pittler MH. Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth* 2000;84:367-371.
- 62 Yamprasert R, Charnivalueng W, Mukkasombut N, et al. Ginger extract versus Loratadine in the treatment of allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *BMC Complement Med Ther* 2020;20:119.
- 63 Weidner MS, Sigwart K. The safety of a ginger extract in the rat. *J Ethnopharmacol* 2000;73:513-520.
- 64 Li Y, Yang D, Gao X, et al. Ginger supplement significantly reduced length of hospital stay in individuals with COVID-19. *Nutr Metab (Lond)* 2022;19:84.
- 65 Wang J, Prinz RA, Liu X, et al. In vitro and in vivo antiviral activity of gingerenone A on influenza A virus is mediated by targeting Janus Kinase 2. *Viruses* 2020;12:1141.
- 66 Health Canada Natural Health Product Monograph. Ginger – *Zingiber Officinale* 2022.
- 67 Blumenthal M. The complete German Commission E monographs. Ginger root: American Botanical Council 1998.
- 68 Mahboubi M. Marsh mallow (*Althaea officinalis* L.) and its potency in the treatment of cough. *Complement Med Res* 2020;27:174-183.
- 69 Bassler D. Retrospective observational study of the application of Phytohustil® syrup for children up to 12 years of age. Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH 2005.
- 70 Mills S, Bone K. The essential guide to herbal safety. Elsevier Health Sciences 2005.
- 71 Schmidgall J, Schnetz E, Hensel A. Evidence for bioadhesive effects of polysaccharides and polysaccharide-containing herbs in an ex-vivo bioadhesion assay on buccal membranes. *Planta Med* 2000;66:48-53.
- 72 Bradley P. British herbal compendium: a handbook of scientific information on widely used plant drugs/published by the British Herbal Medicine Association and produced by its Scientific Committee. Bournemouth, Dorset: The Association 1992.
- 73 Ali Shah SM, Akhtar N, Akram M, et al. Pharmacological activity of *Althaea officinalis*. *J Med Plants Res* 2011;5:5662-5666.
- 74 Xue T, Ruan K, Tang Z, et al. Isolation, structural properties, and bioactivities of polysaccharides from *Althaea officinalis* Linn.: a review. *Int J Biol Macromol* 2023;242(Pt 4):125098.
- 75 WHO: *Radix Althaeae*. WHO monographs on selected medicinal plants 2002;2:5-11.
- 76 Sutovská M, Nosilová G, Sutovský J, et al. Possible mechanisms of dose-dependent cough suppressive effect of *Althaea officinalis* rhamnogalacturonan in guinea pigs test system. *Int J Biol Macromol* 2009;45:27-32.
- 77 Sutovska M, Capek P, Franova S, et al. Antitussive activity of *Althaea officinalis* L. polysaccharide rhamnogalacturonan and its changes in guinea pigs with ovalbumine-induced airways inflammation. *Bratisk Lek Listy* 2011;112:670-675.
- 78 Roohi Broujeni H, Ganji F, Roohi Broujeni P. The effect of combination of *Zingiber* and *Althaea officinalis* extracts in acute bronchitis induced cough. *Shahrekord Univ Med Sci J* 2009;10:75-79.
- 79 Afzali H: Clinical Trial of Bronchobarj Syrup and dextrometorphan on cough. Kashan, Iran: BarijEssence Pharmaceutical Company 2002, pp 1-35.
- 80 Schönknecht K, Fal AM, Mastalerz-Migas A, et al. efficacy of dry extract of ivy leaves in the treatment of productive cough. *Wiad Lek* 2017;70(6 pt 1):1026-1033.
- 81 Button B, Goodell HP, Atieh E, et al. Roles of mucus adhesion and cohesion in cough clearance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115:12501-12506.
- 82 Kostev K, Völp A, Ludwig F, et al. Association between ivy leaves dry extract EA 575 prescriptions and antibiotic use, sick leave duration, and repeated infections in adult patients. *Postgrad Med* 2022;134:333-340.
- 83 Ciocăc C, Margineanu C, Cucu V. The saponins of *Hedera helix* with antibacterial activity. *Pharmazie* 1978;33:609-610.
- 84 Moulin-Traffort J, Favel A, Elias R, et al. Study of the action of alpha-hederin on the ultrastructure of *Candida albicans*. *Mycoses* 1998;41:411-416.
- 85 Rao GS, Sinzheimer JE. Antiviral activity of triterpenoid saponins containing acylated beta-amyrin aglycones. *J Pharm Sci* 1974;63:471-473.
- 86 Völp A, Schmitz J, Bulitta M, et al. Ivy leaves extract EA 575 in the treatment of cough during acute respiratory tract infections: meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Sci Rep* 2022;12:20041.
- 87 Sieben A, Prenner L, Sorkalla T, et al.  $\alpha$ -Hederin, but not Hederacoside C and Hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behavior, dynamics and regulation of  $\beta$ 2-adrenergic receptors. *Biochemistry* 2009;48:3477-3482.
- 88 Zeil S, Schwanebeck U, Vogelberg C. Tolerance and effect of an add-on treatment with a cough medicine containing ivy leaves dry extract on lung function in children with bronchial asthma. *Phytomedicine* 2014;21:1216-1220.
- 89 Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. Alveolar surfactant homeostasis and the pathogenesis of pulmonary disease. *Annu Rev Med* 2010;61:105-119.
- 90 Schaefer A, Kehr MS, Giannetti BM, et al. A randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of a liquid containing ivy leaves dry extract (EA 575®) vs placebo in the treatment of adults with acute cough. *Pharmazie* 2016;71:504-509.
- 91 Schulte-Michels J, Runkel F, Gokorsch S, et al. Ivy leaves dry extract EA 575® decreases LPS-induced IL-6 release from murine macrophages. *Pharmazie* 2016;71:158-161.
- 92 Schulte-Michels J, Kessel C, Häberlein H, et al. Anti-inflammatory effects of ivy leaves dry extract: influence on transcriptional activity of NF- $\kappa$ B. *Inflammopharmacology* 2019;27:339-347.
- 93 Schaefer A, Ludwig F, Giannetti BM, et al. Efficacy of two dosing schemes of a liquid containing ivy leaves dry extract EA 575 versus placebo in the treatment of acute bronchitis in adults. *ERJ Open Res* 2019;5:00019-2019.
- 94 Hofmann D, Hecker M, Völp A. Efficacy of dry extract of ivy leaves in children with bronchial asthma – a review of randomized controlled trials. *Phytomedicine* 2003;10:213-220.
- 95 Fazio S, Pouso J, Dolinsky D, et al. Tolerance, safety and efficacy of *Hedera helix* extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. *Phytomedicine* 2009;16:17-24.
- 96 Seifert G, Upstone L, Watling CP, et al. Ivy leaf dry extract EA 575 for the treatment of acute and chronic cough in pediatric patients: review and expert survey. *Curr Med Res Opin* 2023;39:1407-1417.