

A wuhani és delta vírusvariánsok által okozott Covid-19 terápiájában alkalmazott természetes anyagok és gyógynövények a klinikai vizsgálatok tükrében

CSUPOR DEZSŐ

HERBS AND NATURAL SUBSTANCES
USED IN COVID-19 CAUSED
BY WUHAN AND DELTA VARIANTS
OF SARS-COV-2 IN THE LIGHT
OF CLINICAL TRIALS

A gyógynövények alkalmazása a Covid-19 megelőzésében és kezelésében a világjárvány kezdete után nem sokkal megkezdődött. Egyes országokban (például Kína) hivatalosan deklarált cél volt a gyógynövények ilyen irányú hasznosítása. A terápiában alkalmazott növényeket *in silico* vizsgálatok, preklinikai adatok vagy a népi gyógyászati tapasztalatok extrapolációja alapján választották ki. A világ más részein a gyógynövények zömét a hivatalos orvosláson kívül, jellemzően étrend-kiegészítőként alkalmazzák a Covid-betegek. Cikünkben a gyógynövénykészítményekkel végzett randomizált kontrollált klinikai vizsgálatokat tekintjük át, bemutatva a növényi készítmények helyét a Covid-19 terápiájában. Összesen 17 vizsgálatot azonosítottunk, amelyek többségében a betegség tüneteire kifejtett hatást tanulmányozták. Bár a vizsgált készítmények legtöbbje hatásosnak bizonyult legalább egy végpont szempontjából, a vizsgálatok minősége (többségében nyílt vizsgálat, standardizálatlan összetételű termékek) nem teszi lehetővé a hatással kapcsolatos pozitív megállapításokat.

**Covid-19, etnomedicina,
gyógynövénykészítmények,
randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok**

The use of medicinal plants in the prevention and treatment of Covid-19 started soon after the pandemic began. In some countries (e.g. China), the use of medicinal plants for this purpose was an officially declared goal. The plants used in therapy were selected on the basis of *in silico* studies, preclinical data or extrapolation of folk medicinal experience. In other parts of the world, the majority of medicinal plants are used by Covid patients outside of formal medicine, typically as food supplements.

In this article, we review randomised controlled clinical trials of herbal preparations, introducing the potential place of herbal preparations in the therapy of Covid-19. A total of 17 trials were identified, most of which studied the effect on disease symptoms. Although most of the products tested were shown to be effective in at least one endpoint, the quality of the studies (mostly open-label, using non-standardised formulations) does not allow positive conclusions on efficacy.

**Covid-19, ethnomedicine,
herbs,
randomized controlled clinical trials**

dr. CSUPOR Dezső (levelezési cím/correspondence): Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Klinikai Gyógyszerészeti Intézet/University of Szeged, Faculty of Pharmacy, Institute of Clinical Pharmacy; H-6720 Szeged, Szikra u. 8. E-mail: csupor.dezso@szte.hu

Érkezett: 2021. augusztus 2.

Elfogadva: 2022. június 1.

<https://doi.org/10.33616/lam.32.022>

A SARS-CoV-2 vírus által okozott Covid-19 betegség új, máig sem tökéletesen megoldott kihívás elé állította az egészségügyi ellátórendszert. A világjárványban megbetegedett milliók hatékony gyógyítására nem álltak és máig sem állnak rendelkezésre megfelelően hatásos és biztonságos vírusellenes szerek.

Ez nem meglepő, hiszen egy korábban nem ismert kórokozó elleni új hatóanyagok kifejlesztése szerencsés esetben is éveket vesz igénybe – a SARS-CoV-2 vírust pedig mindössze mintegy két és fél éve ismerjük.

A pandémiával kapcsolatos gyógyszerkutatóknak három fókuszpontja van: a védőoltások, a

vírusellenes szerek, valamint a hosszú-Covidban szenvedők kezelésére alkalmas gyógyszerek fejlesztése. A vakcinafejlesztés területén 2020. év végén megtörtént az áttörés, mára számos hatásos oltóanyag áll rendelkezésre. Az utóbbi két területen párhuzamosan zajlanak az új, originális hatóanyagokkal kapcsolatos kutatások, illetve a már (egyéb célokra) alkalmazott hatóanyagok potenciális alkalmazhatóságának vizsgálata. A hasonló betegségekben hatékonyan bizonyult hatóanyagok újbóli hasznosítása (úgynevezett *repurposing* vagy *repositioning*) azért célszerű megközelítés, mert ezekkel a preklinikai vizsgálatokat és a klinikai vizsgálatok egy részének sok időt felemészítő korai fázisait már korábban elvégezték, így megfelelő hatékonyság esetén az *újra-hasznosított* Covid-ellenes szerek relatíve gyorsan forgalomba kerülhetnek. Ilyen megközelítéssel nemcsak monokomponensű készítményeket, hanem komplex összetételű gyógynövénykivonatokat is tanulmányoznak.

A gyógynövények alkalmazása Covid-19-ben már azelőtt elkezdődött, hogy jól tervezett klinikai vizsgálatok támasztották volna alá ennek tudományos alapját. Az ok ugyanaz, mint ami néhány gyógyszervegyület (például klorokin, ivermektin) esetén is: a preklinikai adatok alapján feltételezett hatásosság – bizonyítottan hatásos gyógyszerek híján – elegendő volt ahhoz, hogy a készítmények a kezelés eszközeivé váljanak. Európában és az USA-ban a hivatalos irányelvekben ugyan a bizonyítatlan hatású hatóanyagok zöme nem jelent meg, a terápiás gyakorlat azonban néha ennél megengedőbb volt.

Bár a gyógynövénykészítmények jellemzően nem tartoztak a terápiás irányelvekben vagy orvosilag javasolt készítmények közé, a Covid-19-betegek jelentős része alkalmaz az előírt kezelés kiegészítésére vagy akár annak helyettesítésére vény nélkül beszerezhető termékeket (jellemzően étrend-kiegészítőket). Ázsiában a gyakorlat némileg eltérő: Kínában és Indiában kifejezett törekvés volt, hogy a növényi készítmények az orvosok által rendelt terápia részévé váljanak (1). Ennek érdekében nemcsak a tudományos kutatásokat ösztönözték, hanem jelentős intellektuális erőfeszítéseket tettek annak érdekében, hogy a hagyományos gyógyászati rendszerek tudományosan alá nem támasztott elméleteit összhangba hozzák a modern medicinával (1).

Cikkünk célja, hogy áttekintse a gyógynövénykészítményekkel kapcsolatos randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatokat, valós képet adva arról, hogy mely növényi készítmények és milyen bizonyítékok alapján kaphatnak helyet a Covid-19 bizonyítékokon alapuló terápiájában.

Módszerek

Arra törekedtünk, hogy a Covid-19 kezelésével kapcsolatba hozható növényi készítményekkel végzett klinikai vizsgálatokat a lehető legteljesebb módon azonosítsuk. Azokat a publikációkat terveztük elemzés alá vonni, amelyek valamely elfogadhatóan definiált (a felhasznált növény, növényi rész azonosítható, az adagolás egyértelmű) természetes anyag klinikai hatásosságának elemzéséről számolnak be randomizált, kontrollált vizsgálatok alapján. A vizsgált anyagok körét nem szűkítettük le kizárólag gyógynövényekre, olyan egyéb természetes anyagokat is bevontunk a vizsgálatba, amelyekkel a betegek jellemzően étrend-kiegészítők összetevői között találkoznak, a vitaminok, ásványi anyagok hatásosságát tanulmányozó vizsgálatokat azonban nem vontuk be elemzésünkbe.

Három tudományos adatbázisban (Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, és Embase) végeztünk irodalomkutatást 2021. július 15-én. A Cochrane adatbázisban a COVID-19 Study Registert vizsgáltuk át az eredménnyel rendelkező cikkekre szűrve, a másik két adatbázist a 'covid 19' OR 'wuhan virus' OR 'coronavirus' OR '2019 ncov' OR 'sars-cov-2' keresőkulcs segítségével, a randomizált klinikai vizsgálatokra szűkítve. A terápiás eszközök szempontjából nem volt lehetséges úgy szűkíteni, hogy az esetleges adatvesztés biztosan elkerülhető legyen. A három adatbázisban azonosított találatokat ($n_1 = 327$, $n_2 = 1780$ és $n_3 = 643$ közlemény) referenciakezelővel egyesítettük, a duplumokat szűrtük, majd előbb a címek, következő lépésben pedig az absztraktok alapján szűkítettük a célkitűzéseinknek megfelelő cikkek körét. A tudományos közlemények átvizsgálása során törekedtünk azok irodalomjegyzékében a potenciálisan bevonható egyéb tudományos közlemények azonosítására is.

Eredmények

Elemzés alá vont vizsgálatok

A szakirodalmi adatbázisok átvizsgálása eredményeként 16 olyan randomizált, kontrollós vizsgálatot azonosítottunk, amelyben növényi készítmények hatásosságát vizsgálták Covid-19 esetén (1. táblázat). A közlemények irodalomjegyzékének átnézése során további egy elemzésre alkalmas vizsgálatot azonosítottunk.

A vizsgálatok zömét Covid-19-ben szenvedő betegek részvételével végezték, egy esetben a

1. táblázat. Növényi készítmények randomizált, kontrollós vizsgálata Covid-19 betegségben

Közlemény (ország)	Közlés helye	Tervezés	Kezelés	Kontroll	Betegek	Időtartam	Elsődleges végpontok
Mesri, 2021, Irán (2)	Journal of Complementary and Integrative Medicine (Q2)	RCT, O	kasvirág- és gyömbértabletta + standard kezelés	standard kezelés	n = 100 (1:1), feltételezett Covid-19 a klinikai és radiológiai kép alapján	kezelés: 7 nap, követés: 14 nap	klinikai javulás
Sardari, 2021, Irán (3)	Journal of Advances in Medical and Biomedical Research (Q4)	RCT, O	5 ml kakukkfű-illóolaj, naponta háromszor + standard kezelés	standard kezelés	n = 80 (40 vs. 43), igazolt (PCR) fertőzés	kezelés: 7 nap	nincs megjelölve
Di Pierro, 2021, Pakisztán (4)	International Journal of General Medicine (Q2)	RCT, O	400 mg kvercetin + 400 mg napraforgólecitin /nap + standard kezelés	standard kezelés	n = 176 (1:1), igazolt (PCR) fertőzés, súlyos tünetek nélkül, 93% fölötti O ₂ -szaturáció	kezelés: 30 nap, követés: 30 nap	1) kórházi kezelés szükségessége, 2) kórházi kezelés hossza, 3) noninvazív oxigén terápia szükségessége, 4) intenzív ellátás szükségessége, 5) halálozás
Doaei, 2021, Irán (7)	Journal of Translational Medicine (Q1)	RCT, DB	1000 mg-os omega-3 zsírsavtartalmú készítmény (400 mg EPA, 200 mg DHA) + magas fehérjetartalmú enterális tápszer	magas fehérjetartalmú enterális tápszer	n = 128 (2:1), igazolt (PCR) fertőzés, súlyos tünetekkel, intenzív ellátás	kezelés: 14 nap, követés: 30 nap	nincs megjelölve
Pawar, 2021, India (8)	Frontiers in Pharmacology (Q1)	RCT, DB	225 mg kurkumin és 2,5 mg piperin naponta kétszer + standard kezelés	probiotikum naponta kétszer + standard kezelés	n = 140 (1:1), igazolt (PCR) fertőzés	kezelés: 14 nap	15 elsődleges végpont
Kosari, 2021, Irán (9)	Phytotherapy Research (Q2)	RCT, DB	1,6 mg bolondító beléndek kivonatot és 450 mg propoliszt tartalmazó szirup naponta háromszor + standard kezelés	placeboszirup + standard kezelés	n = 50 (1:1), feltételezett Covid-19 a klinikai kép alapján	kezelés: 6 nap	SARS-CoV-2 vírussal fertőzöttek aránya
Silveira, 2021, Brazília (10)	Biomedicine & Pharmacotherapy (Q1)	RCT, O	400 mg standardizált propolisz (EPP-AF®) naponta + standard kezelés, 800 mg standardizált propolisz (EPP-AF®) naponta + standard kezelés	standard kezelés	n = 124 (40, 42 vs. 42), igazolt (PCR) fertőzés, hospitalizáció	kezelés: 7 nap, követés: 28 nap	klinikai javuláshoz szükséges idő (kórházi tartózkodás ideje, oxigénterápia szükségességének időtartama)
Xiong, 2020, Kína (11)	Integrative Medicine Research (Q3)	RCT, O	Xanfei Baidu főzet + standard kezelés	standard kezelés	n = 42 (22 vs. 20), feltételezett Covid-19 a klinikai kép alapján	kezelés: 7 nap	betegség fő tüneteinek (láz, köhögés, fáradtság)
Feng, 2021, Kína (12)	Phyto-medicine (Q1)	RCT, O	Shenhuang Granule napi kétszer + standard kezelés	standard kezelés	n = 111 (57 vs. 54), igazolt (PCR) fertőzés, súlyos vagy kritikus állapot, hospitalizáció	kezelés: 14 nap, követés: 75 nap	klinikai javulás
Hu, 2021, Kína (13)	Phyto-medicine (Q1)	RCT, O	Lianhuaqingwen kapszula, napi háromszor 4 + standard kezelés	standard kezelés	n = 284 (1:1), igazolt (PCR) fertőzés	kezelés: 14 nap	tünetek (láz, köhögés, fáradtság) enyhülése

Folytatás a következő oldalon.

Az 1. táblázat folytatása

Közlemény (ország)	Közlés helye	Tervezés	Kezelés	Kontroll	Betegek	Időtartam	Elsődleges végpontok
Sanger, 2021, India (14)	European Journal of Molecular & Clinical Medicine (Q4)	RCT, O	Chyawanprash SF, naponta 12-24 g + standard kezelés ICB03, 40 ml naponta háromszor + standard kezelés	standard kezelés	n = 90 (1:1), igazolt (PCR) fertőzés	kezelés: 28 nap, követés: 28 nap	immunológiai markerek (CD4+, CD8+, NK, CD16/CD56 sejtek száma); gyulladásos mediátorok (CRP, IL-6 és TNF- α) szintje; tünetek (láz, köhögés, légszomj, fáradtság, izomfájdalom, íz- vagy szagvesztés)
Ni, 2021, Kína (15)	Frontiers of Medicine (Q1)	RCT, O	20 ml / 40 ml / 60 ml Shuanghuanglian oldat naponta háromszor + standard kezelés	standard kezelés	n = 235 (56, 61, 59 vs. 59), igazolt (PCR) fertőzés	kezelés: 14 nap	gyógyulásig eltelt idő
Zhang, 2020, Kína (16)	Phytotherapy Research (Q2)	RCT, O	Xiyanping injekció, 10 mg/ ttkg naponta + standard kezelés	standard kezelés	n = 130 (1:1), igazolt (PCR) fertőzés	kezelés: 7-14 nap, követés: 28 nap	tünetek megszűnése (köhögés, láz)
Dutt, 2021, India (17)	Contemporary Clinical Trials Communications (Q2)	RCT, O	Aayudh Advance + standard kezelés	standard kezelés	n = 60 (1:1), igazolt (PCR) fertőzés, enyhe és mérsékelt tünetekkel	kezelés: 14 nap, követés: 14 nap	nincs megjelölve
Devpura, 2021, India (18)	Phytomedicine (Q1)	RCT, DB	1 g Tinospora cordifolia, 2 g Swasari Ras hagyományos, növényi és ásványi anyagokat tartalmazó készítmény, 0,5 g Withania somnifera, 4 csepp Anu taila hagyományos növényi orrcsepp naponta	placebo	n = 95 (45 vs. 50), igazolt (PCR) fertőzés	kezelés: 7 nap	vírusmentesség (PCR)
Nesari, 2021, India (19)	Alternative Therapies in Health and Medicine (Q2)	RCT, DB	50 mg neem naponta kétszer	placebo kapszula	n = 190 (1:1), kórházi dolgozók és Covid-19-betegek hozzátartozói	kezelés: 28 nap, követés: 56 nap	SARS-CoV-2-fertőzések aránya
Nursilawati Syamsi, Indonézia (20)	European Journal of Molecular & Clinical Medicine (Q4)	RCT, SB	Onoiwa MX (5100 mg Channa striata kivonat, 240 mg Curcuma xanthorrhiza, 240 mg Moringa oleifera) naponta háromszor 240mg + standard kezelés	5100 mg Channa striata-kivonat naponta háromszor + standard kezelés	n = 48 (1:1), igazolt (PCR) fertőzés	kezelés: 7 nap	nincs megjelölve

RCT: randomizált, kontrollos vizsgálat, SB: egyszeresen vak, DB: kettős vak, O: nyílt

vizsgált készítmény fertőzést megelőző hatását tanulmányozták. Egyetlen készítményt sem vizsgáltak egynél több vizsgálatban, egyedül a propoliszt tanulmányozták két vizsgálatban (de eltérő összetételű készítmények komponenseként), valamint a sokkomponensű kínai készí-

mények összetevői között van néhány átfedés. A legtöbb vizsgálatot (5-5) Kínában és Indiában végezték, ezt követte Irán (4). Mindegyik vizsgálatot Európán kívül végezték, 16-ot Ázsiában, egyet Dél-Amerikában. A közlemények zöme rangos lapokban jelent meg: 7 közlemény a Sci-

mago rangsorolása szerinti Q1-es lapban, 6 cikk Q2-esben. Három vizsgálat eredményeit Q4-es besorolású lapban jelentették meg.

Természetes anyagok „újrahasznosítása”

A klinikai vizsgálatok célja egyes esetekben az volt, hogy a más vírusok okozta légúti fertőzésekben hatásosnak vélt növények hatásosságát Covid-19 esetén is tanulmányozzák. Ez történt abban a vizsgálatban is, amelyben kasvirág (*Echinacea* sp.) és gyömbér (*Zingiber officinale*) kombinációjának hatását vizsgálták. A kasvirágfajokat Európában elterjedten alkalmazzák (gyógyszerként is) vírusos légúti megbetegedések tüneti kezelésére. Immunrendszeri és vírusellenes hatásait, hatásmódjukat és hatóanyagait napjainkban is intenzíven vizsgálják. A gyömbért a népi gyógyászatban megfázás kezelésére is alkalmazzák, gyulladáscsökkentő (gyulladáskeltő citokinek termelését gátló) hatása kísérletesen igazolt. A cikkben ugyanakkor nem ismertetik a felhasznált termékek pontos összetételét, adagolását (a kasvirág esetén még azt sem, hogy az a gyógyászatilag használt *Echinacea* fajok melyikének kivonatát tartalmazta) (2). A klinikai tüneteket (láz, köhögés, izomfájdalom, légszomj, torokfájás) és a hospitalizáció arányát hétnapos kezelés után vizsgálták (az utóbbit 14 nap után is). A köhögés, az izomfájdalom és a légszomj esetén a növényi termékkel kezelték körében szignifikánsan magasabb volt a javulást tapasztalók aránya, míg a többi tünet esetén nem tapasztaltak különbséget. A hospitalizáció aránya jobb volt a gyömbér-kasvirág kezelés esetén (2% vs. 6%), de az eltérés statisztikailag nem volt szignifikáns (2).

Ugyanígy megfontolások alapján kezdeményezték azt a vizsgálatot, amelyben a kakukkfű-illóolaj hatásosságát elemezték. A közönséges kakukkfű (*Thymus vulgaris*) az európai népi gyógyászatban felső légúti betegségek kezelésére alkalmazott növény, amelynek alkalmazását hagyományos növényi gyógyszerként az Európai Gyógyszerügynökség is elismeri. Vírusellenes, köptető hatása igazolt, a rendelkezésre álló preklinikai vizsgálatok és humán gyógyászati tapasztalatok alapján tanulmányozása Covid-19-ben indokoltnak tűnik. Erre egy iráni kutatók által kezdeményezett vizsgálatban került sor, amelyben a betegség tüneteinek enyhítését dokumentálták (3). Ebben a vizsgálatban az alkalmazott dózis meglepően magas volt: napi 15 ml, ami több mint tízszerese az Európai Gyógyszerügynökség által elfogadott adagnak (1,25 ml). Ez biztonságossági aggályokat vet fel, és ezeket a

cikk sem oszlatja el (ugyanis a szerzők nem tesznek említést a nemkívánatos hatásokról). A hatásosságot tekintve az összkép kedvező: a fejfájás, torokfájás, étvágytalanság, levertség, fáradékonyság és mellkasi fájdalom szempontjából a kakukkfűolajjal kiegészített kezelés szignifikánsan hatásosabb, mint az önmagában alkalmazott standard terápia. A köpetürítés és a hasmenés szempontjából nem volt kimutatható különbség (3).

Preklinikai adatok alapján perspektivikus anyagok

A vizsgálatok egy részében olyan növényi vagy természetes anyagokat vizsgáltak, amelyek hatásosságát nem a korábbi terápiás alkalmazás alapján feltételezték. Erre példa a kvercetin nevű flavonoid, amely a növényvilágban széles körben előforduló vegyület, specifikus ismert gyógyászati javallat nélkül. Ugyanakkor számítógépes modellezés alapján feltételezték, hogy kölcsönhatásba lép a SARS-CoV-2 proteázaival [3-kimotripsinszerű proteáz (3CLpro), papainszerű proteáz (PLpro)] és a humán angiotenzinkonvertáz 2-vel (hACE2). A kvercetin antioxidáns, gyulladáscsökkentő és immunmoduláns hatásai ismeretek, humán hatásosságát azonban nem tanulmányozták korábban vírusos eredetű betegségekben. A vegyület biohasznosulása nagyon kismértékű, ami terápiás alkalmazásának egyik akadálya lehet. *Di Piero* és munkatársai ezek megfontolásával a kvercetin hatásosságát Covid-19-betegeken olyan formuláció alkalmazásával tanulmányozták, amelyben a kvercetin felszívódásának elősegítésére a vegyületet foszfolipidekkel kombinálva alkalmazták (4).

Hasonló megközelítés alapján választották ki klinikai vizsgálatra az omega-3 zsírsavakat. Ezek a vegyületek [például a növényekben található α -linolénsav (ALA), a halolajban található dokozahexaénsav (DHA) és az eikozapentaénsav (EPA)] és metabolitjaik gyulladáscsökkentő hatásúak, sejtmembrán-stabilizáló és immunműködést reguláló aktivitásuk is van. Alkalmazásuk esetén csökkenhet a szisztémás gyulladós reakció (SIRS) és a többszervi elégtelenség (MODS) kockázata (5). Az omega-3 zsírsavak adagolásának előnyeit több klinikai vizsgálat igazolta, például a gyulladós citokinek koncentrációjának mérésével, de ennél

A klinikai vizsgálatok célja egyes esetekben az volt, hogy a más vírusok okozta légúti fertőzésekben hatásosnak vélt növények hatásosságát Covid-19 esetén is tanulmányozzák.

A tanulmányozott készítmények legtöbbje hatásosnak bizonyult legalább egy végpont (többnyire a tünetek mérséklődése) szempontjából.

relevánsabb végpont (például halálozási arány szeptikus betegekénél) is pozitív hatással volt kimutatható (6). Ennek figyelembevételével súlyos állapotú covidos betegek részvételével azt tanulmányozták, hogy az omega-3 zsírsavak hogyan befolyásolják a betegek állapotát (7). A kezelt csoportban jelentősen magasabb egy hónapos túlélési arányt figyeltek meg (21% vs. 3%), ezenkívül kedvező hatásokat figyeltek meg a veseműködést, a véralvadást, az elektrolit-háztartást jellemző és egyéb laborparaméterek egy részénél. A szerzők jelentősnek ítélték meg a plazma bikarbonátkoncentrációjára, kémhatására és a standard bázisfeleslegre kifejtett kedvező hatást. A vizsgálat gyengesége, hogy a cikkben nem található információ a betegek kezelésében alkalmazott egyéb szerekről és módszerekről (7).

A Covid-19-kezelésre potenciálisan alkalmas vegyületek között gyakran említik a kurkumafajok színanyagát, a kurkumint, tekintve, hogy különböző preklinikai vizsgálatokban igazolt gyulladáscsökkentő, vírusellenes, antithromboticus hatásokkal rendelkezik, ráadásul számítógépes modellezési kísérletek szerint képes lehet megakadályozni a SARS-CoV-2 vírusok kapcsolódását a sejtekhez. A kurkumin biohasznosulása ugyanakkor nagyon rossz, ami gyakorlati akadály lehet terápiás alkalmazásának. Ezért nem önmagában, hanem a felszívódását bizonyítottan fokozó piperinnel kombinációban alkalmazták egy jól tervezett vizsgálatban (gyengeségként talán csak az említhető, hogy célszerűbb lett volna a placeboként egy hatóanyagot nem tartalmazó készítményt alkalmazni a probiotikum helyett). A kezelt csoportba tartozó betegekénél a tünetek (láz, köhögés, légszomj, torokfájás) gyorsabb enyhülését/megszűnését figyelték meg. Ritkábban jelentkeztek figyelmeztető tünetek, az oxigénszaturáció körükben magasabb volt, kevesebb betegnek volt szüksége oxigénterápiára, és a D-dimer szintjének emelkedése is mérsékelt volt (8).

Egy iráni vizsgálatban a tanulmányozott készítmény propoliszt és bolondító beléndek (*Hyoscyamus niger*) kivonatát tartalmazó szirup volt. A propolisz felhasználását annak kvercetin-tartalmával indokolták, míg a beléndek görcsoldó, asthmaellenes hatását említik. A beléndek kivonata több alkaloidot, köztük atropint is tartalmaz, így valóban rendelkezik paraszimpatolitikus, ebből adódóan görcsoldó és hörgőtágító

hatással, azonban ezt az erős hatású növényt ilyen módon ma már nem alkalmazzák a modern terápiában (9). A kezelés megkezdése után 2, 4 és 6 nappal egyaránt szignifikáns hatásosságot mutattak ki placebohoz képest a köhögés, a légszomj, a hasi fájdalom és a torokfájás súlyossága tekintetében, míg a mellkasi fájdalom, az izomfájdalom és fáradtság esetén csak a 4. és 6. napon bizonyult szignifikánsan hatásosabbnak a növényi kezelés. A fejfájás, hasmenés, étvágytalanság hányinger és hányás esetén nem volt különbség a kezeléseket között. Mellékhatásként a növényi készítménnyel kezelt csoportban egy főnél hőhullám jelentkezett (9).

Szintén a propolisz hatását tanulmányozták egy brazil vizsgálatban, ez azonban sokkal jobban tervezett volt. Az alkalmazott propolisz (EPP-AF[®]) ugyanis kémiaiilag standardizált volt, és monoterápiában, két dózisban alkalmazták. A standardizálás a propolisz esetén különösen fontos, mivel az összetétel nagyon változékony és számos tényezőtől függ. Ebben az esetben a propolisz vizsgálatának indokoltóságát megalapozottabb módon támasztották alá: nemcsak igazolt immunmoduláns és antivirális hatásaira, hanem a Covid-19 szempontjából relevánsabb hatásokra (TMPRSS2-expresszió és ACE-2-kapcsolódás befolyásolása) is hivatkozva (10). A vizsgálatban az egyik elsődleges végpont, a kórházban töltött idő szempontjából az alacsonyabb és a magasabb dózis esetén is szignifikáns hatásosság volt kimutatható a csak standard kezelésben részesülő csoporthoz képest (hospitalizáció átlagos időtartama 9,5 és 8,2 nap vs. 12,6 nap). Az oxigénterápia iránt igény is csökkent mindkét csoportban, de ez esetben a különbség nem volt szignifikáns. A magasabb dózisú kezelésben részesülő csoportban szignifikánsan kisebb arányú volt az akut vesekárosodás, mint a kontrollcsoportban. A nemkívánatos hatások tekintetében nem volt különbség a csoportok között (10).

Hagyományos gyógyászatban gyökerező gyógynövénykészítmények

Hagyományos gyógyászatban gyökerező gyógynövénykészítmények

Egyes vizsgálatokat a hagyományos gyógyászatból származó, olyan összetett készítményekkel végeztek, amelyek esetén az összetétel racionalitása a bizonyítékokon alapuló orvoslás elvei alapján nem ítéltető meg. Ezekben a vizsgálatokban az indiai (ájúrvédikus) vagy a hagyományos kínai orvoslás készítményeit tanulmányozták. Megjegyzendő, hogy napjaink hagyományos kínai és indiai gyógyászatában a sok évezredes hagyományok és az innováció elegyednek. Ennek eredményeként előfordul, hogy a készítmények összetevői (részben) tradicionális növények, ugyanak-

kor a tanulmányozott termék kvalitatív és kvantitatív összetétele nem ősi receptekből származnak, hanem vadonatúj egyedi kompozíciók. Erre példa a Xuanfei Baidu főzet, amelyet a Covid-19 betegség kínai gyógyászat szerinti jellegzetességei alapján fejlesztettek ki wuhani kutatók. A cikk szerint a Covid-19 a külső őraltalmak sajátjaival rendelkezik, mint amilyen a méregártalom, a nedvességártalom, a hidegártalom. A kínai orvoslásban a Covid-19-re nedves méregártalmi ragályként hivatkoznak, és a kezelésére használt termékeket is ennek megfelelően állítják össze. A készítmény összetétele és pontos adagolása nem található meg a klinikai vizsgálatról beszámoló cikkben, csak az előállítására felhasznált 13 alkotórész felsorolása (11). A tanulmányban a betegség fő tüneteire fókuszáltak, a növényi termékkel kiegészített standard kezelés és a standard kezelés hatásosságát a 7 napos terápiát követően tünetekkel rendelkezők arányával hasonlították össze. A köhögés, láz és fáradtság csökkentése szempontjából a Xuanfei Baidúval kiegészített kezelés szignifikánsan hatásosabb volt. A másodlagos végpontok (például fejfájás, hasmenés, hányinger, hányás, álmatlanság) csökkenésében nem volt kimutatható különbség. A növényi termékkel is kezelteknél nőtt a fehérvérsejtek és lymphocyták száma, csökkent a CRP koncentrációja. Nemkívánatos hatást nem jeleztek fel (11).

Egy (szintén kínaiak által jegyzett) cikkben a szerzők arról tájékoztatnak, hogy virális és bakteriális eredetű betegségek, szepszis és szepikus sokk kezelésével kapcsolatos vizsgálataik eredményeként fejlesztettek ki egy Shenhua Granule nevű készítményt. Bár a termék hatóanyagát tartalmaz, az összetételével kapcsolatban csak arra utalnak, hogy a benne található rebarbara (a kínai orvoslás elméletének megfelelően) csökkenti a forróságot, javítja a vérkeringést, megszünteti a nyirok pangást, a ginzeng pedig növeli az erőt, a vértér fogatot, fiatalító hatású és javítja az étvágyat. A többi összetevővel, illetve a termékkel kapcsolatos preklinikai adatok nem találhatóak a cikkben (12). A Shenhua Granule készítménnyel kezelt betegek körében a klinikai javulás aránya jelentősebb volt, mint azoknál, aki csak standard kezelést kaptak (61,4% vs. 24,1%). A tendencia a kritikus állapotú betegeknél is hasonló volt (44,7% vs. 16,2%), míg a súlyos betegek csoportjának post hoc analízise szerint ebben az alcsoportban a különbség még jelentősebb volt (94,7% vs. 41,2%). A másodlagos végpontok közül a mortalitás kedvezőbb volt a növényi készítménnyel is kezelteknél (38,6% vs. 75,9%), a súlyos betegeknél pedig különösen jelentős volt a különbség

(5,3% vs. 58,8%). A súlyos betegek 88,2%-a kritikus állapotba került a kontrollcsoportban, míg a Shenhua Granule készítménnyel kezelteknél csak 47,4%. A különbség minden esetben statisztikailag szignifikáns volt. A standard kezeléshez képest nem figyeltek meg újabb és nagyobb arányú nemkívánatos hatásokat a növényi terápia hatására (12).

A Lianhuaqingwen nevű sokkomponensű (*Forsythia suspensa*, *Lonicera japonica*, *Ephedra sinica*, *Isatis indigotica*, *Pogostemon cablin*, *Rheum palmatum*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Dryopteris crassirhizoma*, *Rhodiola crenulata*, *Houttuynia cordata*, *Prunus sibirica*, gipsz és mentol) kínai készítményt szintén az ókori hagyományok alapján fejlesztették ki légúti betegségek kezelésére. Ennek hatásosságát a standard kezelés kiegészítéseként tanulmányozták (13). A Lianhuaqingwen kapszulával végzett kiegészítő kezelés esetén a tünetmentessé válók aránya szignifikánsan magasabb volt a kezelés 14. napján (91,5% vs. 82,4%). A felgyógyuláshoz szükséges medián idő is rövidebb volt a növényi készítménnyel is kezelteknél (7 vs. 10 nap). A vírusmentessé válók arányában nem volt kimutatható különbség. A vizsgálat során nem figyeltek meg súlyos nemkívánatos hatást, és a mellékhatások gyakorisága a két csoportban azonos volt (13).

Egy vizsgálatban a hagyományos indiai gyógy-növénykincsen alapuló két készítményt tanulmányoztak. Az egyik készítmény, a Chyawanprash Sugar Free esetén nemhogy a pontos összetételt, de még a komponensek számát sem közlik. Mindössze annyit derül ki a cikkből, hogy mintegy 50 növényt tartalmaz, és fő komponense az amla (*Phyllanthus emblica*). A másik vizsgált termék, a Polyherbal Immune Booster formulation (ICB03) 11 összetevőből áll, ezek közül csak a „kulcs összetevőket” ismertetik a cikkben (bugás andrográfisz – *Andrographis paniculata*, kurkuma – *Curcuma longa*, édesgyökér – *Glycyrrhiza glabra*, tulsi – *Ocimum sanctum*). A cikk szerint ezeket a termékeket az immunrendszer modulálásának céljával dolgozták ki, a Covid-19 gyógyításának elősegítésére (14). A két kombinációs újvívedikus eredetű készítményt tanulmányozó vizsgálat eredményeit nehéz értelmezni, mivel az adatok közlése következetlen, és felvetődik a manipuláció szándéka is. Bár a vizsgálatban volt kontrollcsoport, egyes végpontoknál (például immunológiai paraméterek) a két termékkel nyert eredményeket hasonlították össze, a

Ahhoz, hogy a természetes anyagok helyet kapjanak a Covid-19 terápiajában, több és jobban tervezett kutatásra lenne szükség.

gyulladásos markerek esetén pedig az időbeli változásokat csak csoporton belül vizsgálják. A tünetek súlyossága esetén szignifikanciavizsgálatot nem is végeztek. A cikk alapján nem lehet megítélni a beavatkozások hasznosságát, de a nemkívánatos hatások jelentése sem megfelelő módon történt (14).

A Shuanghuanglian nevű kínai készítmény három növény, a japán lonc (*Lonicera japonica*), a bajkái csukóka (*Scutellaria baicalensis*) és a bókóló aranyfa (*Forsythia suspense*) kivonatát tartalmazza. Ezt a készítményt Kínában régóta alkalmazzák megfázás, torokfájás és lázzal járó köhögés kezelésére. Vírusellenes hatását több patogénnel [például SARS (H7N9, H1N1 és H5N1 influenzavírusok)] szemben kimutatták, és a hagyományos kínai orvoslás széles spektrumú vírusellenes szerének tartják. A vizsgálat előzménye az az esetleírás, amely szerint a termék hatásosnak bizonyult a Covid-19-kezelésben három betegnél. A Shuanghuanglian oldattal végzett vizsgálat nem találta hatásosnak a készítményt a standard kezeléshez viszonyítva. Azok körében, akik a készítményt alacsony/közepes/magas dózisban kapták a standard kezelés kiegészítésére, nem volt szignifikáns különbség a gyógyultak arányában a kontrollhoz viszonyítva, és a tünetekben sem volt kimutatható eltérés. Ugyanakkor a kezelés 14. napján a negatív PCR-tesztet produkáló aránya a kezelt csoportokban magasabb volt, mint a kontrollcsoportban (93,4% vs. 73,9%). A nemkívánatos hatások súlyossága és gyakorisága nem volt nagyobb, mint a kontrollcsoportban (15).

A Xiyanping injekciót több évtizede alkalmazzák Kínában felső légúti fertőzések, virális pneumonia, influenza és bronchitis kezelésére. A termék fő összetevői andrografolidok, amelyek a bugás andrográfisz (*Andrographis paniculata*) hatóanyagai. Az andrografolidok széles spektrumú antivirális hatású anyagok, amelyeknek gyulladásos citokinek termelését csökkentő hatását is kimutatták. Újabban pedig számítógépes modellezés alapján feltételezik, hogy az andrografolidok a SARS-Cov-1 vírus proteázaihoz kapcsolódva gátolják annak fertőzőképességét. A Xiyanping injekció hatásosságát vizsgáló tanulmányban a tünetek teljes megszűnéséhez szükséges idő szignifikánsan rövidebb a növényi eredetű injekcióval is kezeltéknél (átlagosan 8,33 nap vs. 11,86 nap). A kezelés lerövidítette a vírusmentessé váláshoz átlagosan szükséges időt (7,97 nap vs. 12,23 nap). A kontrollcsoport mintegy 9%-a esetén a betegség progrediált, míg az injekcióval is kezelték egyikénél sem volt megfigyelhető súlyosbodás. A nemkívánatos hatások

zöme enyhe és átmeneti volt, és nem volt jelentős különbség a két csoport között (16).

Egy vizsgálatban egy újúrvédikus eredetű komplex gyógynövénykészítmény hatását tanulmányozták a standard kezelés kiegészítőjeként. Ez a termék 21 növényi anyagot tartalmazott (18 illóolaj és 3 növényi kivonat), és egy *in vitro* vizsgálatban H1N1 vírus elleni hatását figyelték meg. Egy hét kezelés esetén a növényi kezeléssel kiegészített standard kezelés és a standard kezelés hatásosságában nem volt kimutatható különbség a kórházban töltött napok száma, a légszomj, a köhögés súlyossága tekintetében (az utóbbi mutató mindkét csoportban szignifikánsan javult). A 14 napos kezelési időszak végére a növényi szerrel is kezelték mindegyike felgyógyult (negatív PCR-teszt), míg a kontrollcsoportban ez az arány 85% volt (statisztikailag szignifikáns különbség, $p < 0,01$). A növényi termék alkalmazása esetén nemkívánatos hatást nem figyeltek meg (17).

A távol-keleti hagyományos gyógyászati rendszerekben jellemző a több készítmény együttes alkalmazása. Erre példa az a vizsgálat, amelyben három gyógynövényt és egy összetett, ásványi anyagokat is tartalmazó készítményt szájon át alkalmaztak, valamint a betegeket egy növényi alapú orrcseppel is kezelték. Ezt a kombinációs kezelést az újúrvédikus orvoslás elvei alapján, a Covid-19 tüneti kezelésének céljával dolgozták ki (18). A kombinációs újúrvédikus kezelés hatására a vizsgálat 3. napján a kezelt csoport 71,1%-a vált PCR-negatívvá, míg a placebo csoportban ugyanez az arány 50% volt. A hetedik napon az arány 100%, illetve 60% volt. A kezelés mindkét időpontban szignifikánsan hatásosnak bizonyult a placebohoz képest. A vizsgálat során nemkívánatos hatásokat nem figyeltek meg (18).

A hagyományos keleti gyógyászat gyógynövényeit nemcsak kombinációs készítmények részeként alkalmazhatják. Erre példa az a vizsgálat, amelyben az indiai orgona (más néven neem, *Azadirachta indica*) hatását tanulmányozták. A kiindulási alap nemcsak az volt, hogy ezt a növényt az újúrvédikus gyógyászatban lázzal járó betegségek kezelésére alkalmazzák, hanem az is, hogy kivonatát modern vizsgálatokban számos vírus ellen hatásosnak találták *in vitro*, és gyulladáscsökkentő hatását is kimutatták. Ez a vizsgálat némiképp kakukktojás a többi között, mivel ebben nem gyógyhatást, hanem preventív, a fertőzés kialakulását meggátoló hatást tanulmányoztak Covid-19-fertőzött betegeket ellátó kórházi alkalmazottak és a betegek hozzátartozói körében. Bár a vizsgálat kezdetén és során PCR-teszttel vizsgálták fertőzés jelenlétét, a már eset-

legesen korábban (tünetmentesen) lezajlott betegséget nem vizsgálták, ami torzíthatja az eredményeket. A bevont 190 betegből végül 154-en fejezték be a vizsgálatot. A kezelt csoportban a követési időszakon belül 4,3% volt a fertőzöttek aránya, míg a placebo csoportban 9,5% – ebből következően a kezelés esetén a relatív kockázat 0,45 volt a placebokezelésben részesülőkhöz képest. A nemkívánatos hatásokat tekintve nem volt különbség a két csoport között (19).

Az elemzés alá vont vizsgálatok között volt olyan, amelynél az alkalmazott készítmény összetételének racionalitását nehéz alátámasztani. Egy indonéz kutatócsoport a sávós kígyófejű hal, a kurkuma (*Curcuma xanthorrhiza*) és a lóretekfa (*Moringa oleifera*) kivonatának hatásosságát vetette össze a sávós kígyófejű hal (*Channa striata*) placebóként alkalmazott extraktumával. A szerzők szerint ez a kombináció antimikrobás, vírusellenes, antioxidáns, májvédő, metabolikus szindrómát és dyslipidaemiát mérséklő hatással bír, az ennek alátámasztására hivatkozott cikk azonban nem tartalmaz ezzel kapcsolatos bizonyítékokat azon túl, hogy a lóretekfa flavonoidjai és a kurkumin *in silico* vagy *in vitro* vizsgálatok alapján a vírus ellen hathatnak (20). A hatástosságot tanulmányozó vizsgálat eredményei alátámasztják azt a megállapításunkat, miszerint a vizsgálati készítmény összetétele kevésbé tűnik megalapozottnak. A kórházi tartózkodás idejében nem volt eltérés, és ugyanez mondható el a gyulladási folyamatok jellemzésére használt C-reaktív proteínről (mindkét csoportban csökkent, de a csökkenés mértéke nem volt szignifikánsan különböző). A célkitűzések között szerepelt a D-dimer mérése is, de ezt később nem vizsgálták a szerzők – feltehetőleg azért, mert a két vizsgált csoportban a kiindulási átlagos értékek olyan nagy mértékben különböztek, hogy ez nem tett lehetővé további vizsgálódást. Mindezt figyelembe véve súlyosan félrevezető és etikátlan az a megállapítás, amit a cikk utolsó mondatában tesznek a szerzők: „*Onoiwa MX (...) is an effective adjuvant therapy for the treatment of COVID-19*” (20).

Megbeszélés

Ha az elemzés alá vont klinikai vizsgálatok alapján próbálunk képet alkotni arról, hogy milyen céllal alkalmazhatóak az orálisan adott gyógynövények és egyéb természetes anyagok a Covid-19 terápiájában, megállapítható, hogy a kutatások fókusza a tünetek mérséklése. A vizsgálatok zömének ez az elsődleges végpontja, egy vizsgá-

latban pedig a fertőzés megakadályozásában kifejtett hatást tanulmányozták. A hosszú-Covid tüneteinek enyhítésével kapcsolatban ez idáig nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

Kutatásunk limitációja, hogy csak angol nyelvű adatbázisokban végeztünk irodalomkutatást. Tekintve, hogy az azonosított cikkek zöme ázsiai, feltételezhető, hogy jelentős mennyiségű a kínai nyelven megjelent, általunk nem elemzett közlemények száma. Ezt igazolja, hogy egy összefoglaló cikkben 58, kínai gyógynövényt tanulmányozó klinikai vizsgálat, köztük 10 randomizált, kontroll vizsgálat adatait elemzik – ezek zöme kínai lapokban jelent meg (21).

A vizsgálatok zöme nyílt, ami azzal magyarázható, hogy a pandémia által okozott rendkívüli helyzetben prioritás volt a vizsgálatok gyors elvégzése. Célszerű lenne a kedvező eredményre váró kutatásokat kettős vak tervezésű vizsgálatként megismételni a magasabb szintű bizonyítékok érdekében. A legtöbb kutatás alacsony elemszámú, ezekben az esetekben is növelné a megbízhatóságot újabb vizsgálatok elvégzése. Erre már csak azért is szükség lenne, mert egyetlen termék sincs, amelynek hatásosságát két, egymástól független kutatócsoport vizsgálta volna.

A tanulmányozott készítmények legtöbbje hatásosnak bizonyult legalább egy végpont (többnyire a tünetek mérséklődése) szempontjából. Egyes tanulmányokban nem jelöltek meg elsődleges végpontot, ami rontja a megbízhatóságot. Pozitívumként említhető, hogy az alkalmazott végpontok zöme a hasonló célú kutatásokban általánosan elfogadott mutató volt. A vizsgálatokba bevont betegek többségénél PCR-vizsgálattal igazolták a fertőzöttséget, és volt olyan vizsgálat, ahol a vírusmentessé válást ugyanilyen módon bizonyították.

A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján nehéz általánosító következtetéseket levonni, ugyanis a tanulmányozott készítmények nagyon különböző összetételűek, és egyetlen sincs, amelyet legalább két kutatócsoport vizsgált. Szisztematikus hiba, hogy számos vizsgálatban elégtelenül jellemzik a termékek kvalitatív és kvantitatív összetételét, a standardizált készítmények alkalmazása pedig inkább szabályt erősítő kivétel. Ahhoz, hogy a természetes anyagok helyet kapjanak a Covid-19 terápiájában, több és jobban tervezett kutatásra lenne szükség. Az ugyan biztató, hogy egyik vizsgálatban sem figyeltek meg komolyabb nemkívánatos hatásokat, azonban a Covid-19 kezelésében csak a biztonságos, egyúttal bizonyítottan hatásos termékek kaphatnak helyet.

Irodalom

- Zhao Z, Li Y, Zhou L, et al. Prevention and treatment of COVID-19 using traditional Chinese medicine: A review. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology* 2021;85:153308. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153308>
- Mesri M, Esmaili Saber SS, Godazi M, et al. The effects of combination of *Zingiber officinale* and *Echinacea* on alleviation of clinical symptoms and hospitalization rate of suspected COVID-19 outpatients: A randomized controlled trial. Article in Press. *Journal of Complementary and Integrative Medicine* 2021;18(4):775-84. <https://doi.org/10.1515/jcim-2020-0283>
- Sardari S, Mobaien A, Ghassemifard L, Kamali K, Khavasi N. Therapeutic effect of thyme (*Thymus vulgaris*) essential oil on patients with covid19: A randomized clinical trial. Article. *Journal of Advances in Medical and Biomedical Research* 2021;29(133):83-91. <https://doi.org/10.30699/jams.29.133.83>
- Di Pierro F, Derosa G, Maffioli P, et al. Possible therapeutic effects of adjuvant quercetin supplementation against early-stage covid-19 infection: A prospective, randomized, controlled, and open-label study. Article. *International Journal of General Medicine* 2021;14:2359-66. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S318720>
- Zhao Y, Wang C. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid-supplemented parenteral nutrition on inflammatory and immune function in postoperative patients with gastrointestinal malignancy: A meta-analysis of randomized control trials in China. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(16):e0472. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010472>
- Chen H, Wang W, Hong Y, Zhang H, Hong C, Liu X. Single-blinded, randomized, and controlled clinical trial evaluating the effects of Omega-3 fatty acids among septic patients with intestinal dysfunction: A pilot study. *Exp Ther Med* 2017;14(2):1505-11. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4680>
- Doaei S, Gholami S, Rastgoo S, et al. The effect of omega-3 fatty acid supplementation on clinical and biochemical parameters of critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. Article. *Journal of Translational Medicine* 2021;19(1):121. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02795-5>
- Pawar KS, Mastud RN, Pawar SK, et al. Oral curcumin with piperine as adjuvant therapy for the treatment of COVID-19: A randomized clinical trial. Article. *Frontiers in Pharmacology* 2021;12:1-7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.669362>
- Kosari M, Noureddini M, Khamechi SP, et al. The effect of propolis plus *Hyoscyamus niger* L. methanolic extract on clinical symptoms in patients with acute respiratory syndrome suspected to COVID-19: A clinical trial. Article in Press. *Phytotherapy Research* 2021. <https://doi.org/10.1002/ptr.7116>
- Silveira MAD, De Jong D, Berretta AA, et al. Efficacy of Brazilian green propolis (EPP-AF®) as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: A randomized, controlled clinical trial. Article. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2021;138:111526. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111526>
- Xiong WZ, Wang G, Du J, Ai W. Efficacy of herbal medicine (Xuanfei Baidu decoction) combined with conventional drug in treating COVID-19: A pilot randomized clinical trial. Article. *Integrative Medicine Research* 2020;9(3):100489. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2020.100489>
- Feng J, Zhou S, Xie Q, et al. Traditional Chinese medicine shenhuang granule in patients with severe/critical COVID-19: A randomized controlled multicenter trial. Article. *Phytomedicine* 2021;89:153612. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153612>
- Hu K, Guan WJ, Bi Y, et al. Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: A multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Phytomedicine* 2021;85:153242. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153242>
- Sanger NS, Kankane A, Singh R, Gupta A, Shrikhande B, Ganu G. A randomized controlled clinical trial to evaluate the potential of ayurvedic medicines in patients with mild symptoms of COVID-19. Article. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine* 2021;8(3):3017-27.
- Ni L, Wen Z, Hu X, et al. Effects of Shuanghuanglian oral liquids on patients with COVID-19: a randomized, open-label, parallel-controlled, multicenter clinical trial. Article in Press. *Frontiers of Medicine* 2021;15(5):704-17. <https://doi.org/10.1007/s11684-021-0853-6>
- Zhang XY, Lv L, Zhou YL, et al. Efficacy and safety of Xiyanning injection in the treatment of COVID-19: A multicenter, prospective, open-label and randomized controlled trial. Article in Press. *Phytotherapy Research* 2021;35(8):4401-10. <https://doi.org/10.1002/ptr.7141>
- Dutt J, Ganatra B, Suthar N, et al. A randomized and comparative study to assess safety and efficacy of supplemental treatment of a herbal formulation - Aayudh Advance comprising essential oils in patients with corona virus 2019 (COVID-19). Article. *Contemporary Clinical Trials Communications* 2021;22:100755. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2021.100755>
- Devpura G, Tomar BS, Nathiya D, et al. Randomized placebo-controlled pilot clinical trial on the efficacy of ayurvedic treatment regime on COVID-19 positive patients. *Phytomedicine* 2021;84:153494. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153494>
- Nesari TM, Bhardwaj A, ShriKrishna R, et al. Neem (*Azadirachta Indica* A. Juss) Capsules for prophylaxis of COVID-19 infection: A pilot, double-blind, randomized controlled trial. Article in Press. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 2021;27(S1):196-203.
- Nursilawatisyamsi L, Amin C, Andayani N, Abdillah S. The effectiveness of poly-herbal adjuvants for the standard treatment of COVID 19 in patients with moderate degree. Article. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine* 2021;8(3):2945-57.
- Liang SB, Zhang YY, Shen C, et al. Chinese herbal medicine used with or without conventional western therapy for COVID-19: An evidence review of clinical studies. *Front Pharmacol* 2020;11:583450. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.583450>