

# The efficiency of the chronic obstructive bronchitis treatment with acetylcysteine, the dry extract of ivy leaves and a combination of the both

A. Tcaciuc

Department of Internal Medicine, Medical clinic No 3

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: angela\_tcaciuc@yahoo.com. Manuscript received September 25, 2013; accepted October 10, 2013

## Abstract

The data on the effectiveness of mucolytic and expectorant drugs in the treatment of patients with chronic obstructive bronchitis are controversial. A lot of studies have established that acetylcysteine has mucolytic and antioxidant action, leading to a decrease in the frequency of exacerbations. The expectorant drugs haven't been sufficiently used in the treatment of patients with chronic obstructive bronchitis. Hyper secretion of mucus is one of the main factors contributing to the restriction of air flow while breathing in these patients. In this clinical study 120 patients with the exacerbation of chronic obstructive bronchitis have been involved. They have been divided into four groups. The first group (n = 31) has received a standard treatment along with acetylcysteine (200 mg three times per day). The second group (n = 29) has taken a standard treatment along with a dry extract of ivy leaves (50.4 mg per day). The third group (n = 30) has received a standard treatment along with acetylcysteine and dry extract of ivy leaves. The fourth group (n = 30) has taken only a standard treatment (salbutamol + amoxicillin/clavulanic acid). The patients have been examined before and after a 10-day treatment. Before and after the treatment the character, viscosity and adhesion of the sputum have been examined as well. The study has found that the use of acetylcysteine, dry extract of ivy leaves or their combination in the treatment of the exacerbations of chronic obstructive bronchitis significantly reduces the adhesion and viscosity of sputum, the fact that contributes to the effective expectoration. The best effect has been achieved through the administration of acetylcysteine and, especially, by its combination with dry extract of ivy leaves.

**Key words:** chronic obstructive bronchitis, treatment, mucolytics, expectorants.

## Eficiența tratamentului bronșitei cronice obstructive cu acetilcisteină, extract uscat de frunze de iederă și combinarea lor

### Introducere

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este una din cauzele principale de morbiditate și mortalitate în toată lumea. Prevalența acestei patologii în populația generală este de  $\approx 1\%$ , iar în populația matură (40 de ani și mai mult) depășește valoarea de 10% (4-6% din populația adultă masculină și 1-3% - la cea feminină), aflându-se în creștere continuă. În Europa, mortalitatea cauzată de bronhopneumopatia cronică obstructivă, variază de la 2,3 (Grecia) până la 41,4 (Ungaria) cazuri/100 000 populație. BPOC este larg răspândită în toată lumea, inclusiv și la noi în țară. Această maladie cauzează invalidizarea precoce a bolnavilor, constituind frecvent și cauza deceselor. Deaceea, bronșita cronică obstructivă (BCO) (tipul B de BPOC) este o problemă majoră medicală și socială.

Dacă în prezent, BPOC este a 5-a cauză de mortalitate în lume, apoi se prognozează că în 2020 această afecțiune va deveni a treia cauză majoră de deces și se va situa pe locul cinci din punct de vedere al costurilor la nivel mondial.

În ceea ce privește patogeniza BPOC, este pusă în discuție „Ipoteza Britanică” cu rolul hipersecreției cronice de mucus. În fenotipul clasic al bronșitei cronice, hipersecreția de mucus este simptomul-cheie, iar contribuția sa la obstrucția căilor respiratorii a fost un subiect de dezbateri pentru o lungă perioadă de timp [1]. Chiar dacă producția de mucus pare a fi deosebit de importantă în BPOC, rolul său precis în dezvoltarea și progresarea bolii nu este complet înțeles. Hogg J. C. și colab. [2] au presupus, că producerea de mucus în căile respiratorii mici poate crește, fie pentru că el este produs în exces de celule caliciforme, stimulate de elastaza neutrofilelor sau de radicalii liberi de oxigen, sau pentru că este dereglat

*clearance*-ul mucusului. De asemenea, mucusul poate adera de pereții căilor respiratorii, ținând cont de vâscozitatea sa mărită, contribuind astfel la obstrucția bronșică și deteriorarea funcției pulmonare.

Remediile, care au menirea de a schimba proprietățile vâscoelastice ale mucusului pentru a ameliora *clearance*-ul secreției bronșice, sunt caracterizate ca „mucoactive”. În prezent, spectrul de medicamente cu acțiune mucoactivă, ce influențează diverse verigi ale *clearance*-ului muco-ciliar este foarte larg. Nu există o clasificare a medicamentelor cu acțiune mucoactivă. De cele mai multe ori, ele sunt divizate în 2 grupuri, în dependență de mecanismul de acțiune: expectorante (sau secretomotorii) și mucolitice. Unii autori mai evidențiază încă 2 grupuri: mucoregulatorie și mucochinetice [3].

Expectorantele pot fi caracterizate ca medicamente, care induc eliberarea căilor respiratorii de mucus. Conform Oxford Dicționar de Medicină, expectorantele sunt medicamente care contribuie la calmarea tusei prin fluidificarea mucusului bronșic, facilitând eliminarea acestuia. Această acțiune necesită, de obicei, producerea tusei pentru a aduna și expulza mucusul din plămâni și căile respiratorii. Această acțiune poate fi benefică atunci, când mucusul produce obstrucția căilor respiratorii mari, mijlocii sau mici. Efectele produse de expectorante pot îmbunătăți aerația alveolară și micșora iritarea neuronală, declanșată de acțiunea mecanică a dopurilor de mucus sau efectele componentelor lor care mențin inflamația. În ansamblu, acestea pot reduce travaliul respirator și dispneea. Din toate remediile de origine vegetală cu acțiune expectorantă, probabil, unul din cele mai efective medicamente indicate în tratamentul bolilor inflamatorii ale

căilor respiratorii, de o siguranță și inofensivitate incontestabilă, bine dozat, și care a primit o răspândire foarte largă în toată lumea, este preparatul Prospan, obținut din frunze de iederă (*Hedera helix*). Frunza de iederă conține saponine, care au efecte spasmolitice, mucolitice, bronhodilatatoare și antibacteriene [4, 5, 6]. În pofida utilizării pe scară largă a extractelor din frunze de iederă, eficacitatea tratamentului tusei acute nu este confirmată [7]. Acțiunea mucolică a acetilcisteinei se explică prin scindarea legăturilor dintre grupurile sulfhidrice ale mucoproteinelor mucusului bronșic și reducerea vâscozității acestuia. Acțiunea este mai exprimată în mediul alcalin.

### Obiectivul studiului

Aprecierea efectului comparativ al tratamentului cu acetilcisteină, extract uscat de frunze de iederă (*Hedera helix*) și combinarea lor, asupra producerii sputei, calităților ei (cantitatea, adeziunea) și eficacității expectorației la pacienții cu bronșită cronică obstructivă.

### Material și metode

Materialul clinic a fost selectat în cadrul secției Ftizio-pneumologie nr. 3 a Institutului Ftizio-pneumologie „Chiril Draganiuc”, în perioada 2004-2007. În studiu au fost incluși 120 de pacienți cu BCO în acutizare. Vârsta bolnavilor a variat de la 38 până la 80 de ani (vârsta medie a fost de  $58,1 \pm 0,69$  ani). Diagnosticul de BCO a fost stabilit în baza datelor clinice și paraclinice: tuse cronică și expectorație timp de cel puțin 3 luni pe an, timp de cel puțin 2 ani consecutiv; dispnee expiratorie; prezența obstrucției bronșice ireversibile sau numai parțial reversibile, confirmată prin spirometrie ( $VEMS < 80\%$  din valoarea teoretică și  $VEMS/CV < 70\%$  după testul cu bronhodilatator), istoric de expunere la factori de risc.

Criteriile de includere a pacienților în studiu au fost:

- ♦ pacienți cu BCO în acutizare;
- ♦ acordul informat al bolnavilor;
- ♦ pacienți cooperanți de ambele sexe;
- ♦ vârsta pacienților mai mare de 18 ani;
- ♦  $VEMS < 80\%$  din valoarea teoretică și  $VEMS/CV < 70\%$ ;
- ♦ rezultatul testului bronhodilatator cu salbutamol (200 μg)  $\leq 15\%$  sau 200 ml.

Criteriile de excludere a pacienților din studiu au fost:

- ♦ pacienți necooperanți;
- ♦ pacienți care au administrat expectorante și/sau mucolitice timp de cel puțin 1 lună înainte de debutul studiului;
- ♦ pacienți cu astm bronșic;
- ♦ pacienți suferinzi de alcoolism;
- ♦ pacienți cu boli concomitente cronice decompensate sau acute;
- ♦ pacienți care nu au trecut testul de mers de 6 minute;
- ♦ pacienți care nu au fost în stare să efectueze spirometria;
- ♦ femei gravide sau în perioada de alăptare.

Pentru a obține date omogene și comparabile, toți pacienții au fost investigați după un plan unic, care a inclus acuzele (prezența, caracterul, durata tusei cronice; prezența producției

cronice de spută și caracterul ei; prezența dispneei expiratorii de efort sau în repaus), datele anamnezice (vechimea bolii, durata dispneei, frecvența acutizărilor pe an, durata și caracterul lor sezonier, tratamentul administrat anterior și eficacitatea lui etc.), istoricul vieții cu precizarea factorilor responsabili pentru dezvoltarea BCO (fumatul, în prezent și/sau în trecut; condițiile de muncă – noxe profesionale, cum ar fi substanțele chimice, praful, suprarăceala, umiditatea sporită etc.), examenul obiectiv.

Estimarea cantitativă a simptomelor și semnelor clinice ale BCO a fost efectuată după o scală, care variază de la 0 la 3 puncte [8]. Eficacitatea clinică a tratamentului a fost apreciată în baza modificării simptomelor și semnelor.

Severitatea dispneei a fost cuantificată prin scorul MRC (*Medical Research Council*), un scor al dispneei bazat pe activități simple. El variază de la 0 (fără dispnee) până la 5 (dispnee prea importantă pentru a ieși din casă) [9].

Aprecierea capacității de adeziune a sputei a fost efectuată cu un dispozitiv special, construit la Institutul de Fizică aplicată a Academiei de Științe a Republicii Moldova, bazat pe principiul dispozitivului propus de Buchi. Dispozitivul a fost construit din 2 discuri din sticlă suprapuse, cel inferior fiind fix, iar cel superior fiind mobil și unit cu un platan pentru greutate.

Determinarea adeziunii a fost efectuată în felul următor: pe discul inferior se plasa 1 ml de spută, peste care se aplica discul superior, care se presa ușor pentru aderarea plăcilor. Apoi pe platan se puneau greutăți în ordine crescândă (de 50, 100, 200 g etc.) și se determina greutatea care provoca tracțiunea discului superior (desprinderea lui de cel inferior).

Valoarea adeziunii (A) se calcula după formula:

$$A = F : S.$$

**Notă.** A - valoarea adeziunii în N/m<sup>2</sup>.

F - forța aplicată pentru dezlipirea discului superior, exprimată în Newtoni (N).

$$1 \text{ N} = 0,102 \text{ kg.}$$

S - suprafața de contact a plăcilor în m<sup>2</sup>.

De fiecare dată, pentru fiecare pacient, valoarea adeziunii sputei a fost apreciată de 3 ori, după care se calcula media aritmetică.

La fiecare bolnav, valoarea adeziunii sputei a fost apreciată înainte de tratament și la a zecea zi de terapie.

După examenul primar clinic și paraclinic, toți pacienții au fost divizați în 4 loturi, în dependență de tratamentul administrat:

- ♦ Lotul 1 a constat din 31 de bolnavi, care au administrat tratament standard + acetilcisteină, *per os*, câte 200 mg, de 3 ori/zi;
- ♦ Lotul 2 a fost format din 29 de subiecți cu terapie standard + extract de iederă (*Hedera helix*) - „Prospan picături pentru tuse”, administrat *per os*, câte 24 de picături, de 3 ori pe zi (ceea ce corespunde dozei de 50,4 mg de extract uscat din *Hederae folium* - frunze de iederă).

În lotul 3 au fost incluși 30 de pacienți, care au administrat tratament standard + acetilcisteină + extract uscat de frunze de iederă.

Lotul 4 (lot martor) a constat din 30 de bolnavi care au administrat doar tratament standard.

Tratamentul standard a inclus: amoxicilină/acid clavulanic, câte 625 mg de 3 ori pe zi, *per os* și salbutamol câte 2 pufuri, de 4 ori pe zi.

### Rezultate și discuții

La începutul tratamentului pacienților cu BCO nu s-a observat nicio diferență ( $p > 0,05$ ) statistic semnificativă între loturi, în ceea ce privește valorile medii ale indicilor care caracterizează expectorația. În loturile 1, 2, 3 și 4 ele au fost egale, respectiv, cu  $2,1 \pm 0,06$ ;  $2,0 \pm 0,07$ ;  $2,0 \pm 0,07$  și  $1,9 \pm 0,10$  puncte. La a 10-a zi, acest indice s-a micșorat în lotul 1, 2 și 3, în aceeași măsură, la pacienții tratați cu acetilcisteină cu  $1,1 \pm 0,06$  puncte (ceea ce a constituit 52,4%), până la valoarea de  $1,0 \pm 0,05$  puncte; la bolnavii tratați cu extract uscat de frunze de iederă - cu  $1,0 \pm 0,06$  puncte (50,0%), până la valoarea de  $1,0 \pm 0,03$  puncte, iar la cei ce au administrat acetilcisteină + extract uscat de frunze de iederă - cu  $1,0 \pm 0,09$  puncte (50,0%), până la valoarea de  $1,0 \pm 0,08$  puncte. În toate cazurile, dinamica a fost statistic semnificativă ( $p = 0,0001$ ). În lotul martor (lotul 4), indicele ce caracterizează expectorația, de asemenea, veridic ( $p = 0,0001$ ) s-a ameliorat, dar reducerea lui a fost aproape de 2 ori mai mică decât la pacienții tratați cu acetilcisteină, extract uscat de frunze de iederă sau cu combinarea acestor medicamente.

Înainte de a începe tratamentul, indicele caracterului sputei era ceva mai mare (componenta purulentă a sputei mai înaltă) în lotul 3 decât în lotul 2 ( $p < 0,05$ ), iar diferența valorilor medii ale acestui indice între restul loturilor a fost statistic nesemnificativă ( $p > 0,05$ ).

La a 10-a zi de tratament, componenta purulentă a sputei s-a micșorat semnificativ în toate loturile, dar nu în aceeași măsură: în lotul 1 - cu  $0,7 \pm 0,118$  puncte (41,2%), de la  $1,7 \pm 0,09$  până la  $1,0 \pm 0,06$  puncte ( $p = 0,0001$ ); în lotul 2 - cu  $0,4 \pm 0,09$  puncte (26,7%), de la  $1,5 \pm 0,09$  până la  $1,1 \pm 0,08$  puncte ( $p = 0,0001$ ); în lotul 3 - cu  $0,7 \pm 0,10$  puncte (38,9%), de la  $1,8 \pm 0,11$  până la  $1,1 \pm 0,10$  puncte ( $p = 0,0001$ ); în lotul 4 - cu  $0,4 \pm 0,09$  puncte (26,7%), de la  $1,5 \pm 0,11$  până la  $1,1 \pm 0,07$  puncte ( $p = 0,0001$ ). După cum se vede, cel mai bun efect a fost înregistrat la pacienții tratați cu acetilcisteină (lotul 1) și la cei ce au administrat acetilcisteină + extract uscat de frunze de iederă (lotul 3). De remarcat faptul, că valorile medii ale dinamicii indicelui studiat în aceste loturi au fost similare ( $p > 0,05$ ) și semnificativ mai mari ( $p < 0,05$ ) decât în lotul martor. În același timp, nu s-a observat nicio diferență în dinamica caracterului sputei la pacienții tratați cu/sau fără administrarea extractului uscat de frunze de iederă.

Tratamentul aplicat pacienților cu BCO a contribuit la reducerea capacității de adeziune a sputei, dar într-un grad diferit. Ea a scăzut cel mai mult la bolnavii care au administrat acetilcisteină (lotul 1) - cu  $0,079 \pm 0,012 \times 10^4$  N/m<sup>2</sup> (ceea ce a constituit 29,2%), de la  $0,270 \pm 0,019 \times 10^4$  N/m<sup>2</sup> până la  $0,191 \pm 0,011 \times 10^4$  N/m<sup>2</sup> ( $p = 0,0001$ ) și la cei ce au administrat acetilcisteină + extract uscat de frunze de iederă - cu  $0,076 \pm 0,007 \times 10^4$  N/m<sup>2</sup> (28,0%), de la  $0,271 \pm 0,006 \times$

$10^4$  N/m<sup>2</sup> până la  $0,197 \pm 0,005 \times 10^4$  N/m<sup>2</sup> ( $p = 0,0001$ ), în timp ce în lotul martor s-a diminuat doar cu  $0,017 \pm 0,006 \times 10^4$  N/m<sup>2</sup> (sau cu 7,8%), de la  $0,219 \pm 0,010 \times 10^4$  N/m<sup>2</sup> până la  $0,202 \pm 0,010 \times 10^4$  N/m<sup>2</sup> ( $p = 0,0109$ ). În lotul 2 (pacienții tratați cu extract uscat de frunze de iederă) adeziunea sputei a scăzut mai puțin, cu  $0,043 \pm 0,006 \times 10^4$  N/m<sup>2</sup> (18,1%), de la  $0,237 \pm 0,011 \times 10^4$  N/m<sup>2</sup> până la  $0,194 \pm 0,008 \times 10^4$  N/m<sup>2</sup> ( $p = 0,0001$ ), dar semnificativ ( $p < 0,01$ ) mai considerabil decât în lotul martor.

Gradul de micșorare a adeziunii sputei la pacienții tratați cu acetilcisteină (lotul 1) a fost de 3,7 ori mai mare, iar la cei ce au administrat acetilcisteină + extract uscat de frunze de iederă (lotul 3) - de 3,6 ori mai mare decât în lotul martor (lotul 4). La bolnavii tratați cu extract uscat de frunze de iederă diminuarea indicelui studiat a fost mai mică decât în lotul 1 și 3, dar de 2,3 ori mai mare decât în lotul martor.

Tratamentul bolnavilor cu BCO în acutizare a diminuat veridic vâscozitatea sputei în lotul 1 (tratament cu acetilcisteină) cu  $0,333 \pm 0,111$  puncte ( $p = 0,0054$ ), în lotul 2 (tratament cu extract de frunze uscate de iederă) - în aceeași măsură, cu  $0,310 \pm 0,112$  puncte ( $p = 0,0099$ ), iar în lotul 3 (tratament cu acetilcisteină + extract de frunze uscate de iederă) - cu  $0,630 \pm 0,121$  puncte ( $p = 0,0001$ ). În lotul 4 (martor), acest indice nu s-a schimbat semnificativ, reducerea lui a fost egală cu  $0,103 \pm 0,115$  puncte ( $p = 0,3750$ ). Deși s-ar părea, că scăderea vâscozității sputei în lotul 3 a fost mai mare decât în lotul 1 și 2, diferența dintre loturile 1, 2 și 3 în dinamica acestui indice a fost statistic nesemnificativă.

Studiul a implicat patru loturi de pacienți cu BCO, comparabile după majoritatea parametrilor studiați: vârstă, sex, ponderea de fumători și ex-fumători, vârsta de debut al fumatului, vechimea bolii și dispneei, numărul de acutizări pe an ale maladiei, indicii ce caracterizează tusea, expectorația, caracterul sputei, dispneea, semnele clinice și paraclinice esențiale (hemoleucograma, ventilația pulmonară, caracterul inflamației bronșice etc.), indicele BODE, scorul HADO, testul de mers de 6 minute, gazele sanguine și balanța acido-bazică etc.

Hipersecreția mucusului este semnul dinstinctiv în BCO și este considerată că contribuie la limitarea fluxului de aer la acești pacienți. Mucostaza prezintă însoțește patologia sistemului respirator, adeziunea secrețiilor este influențată de preparatele „mucoactive”.

Cercetările efectuate de noi au confirmat datele altor studii efectuate anterior (10, 11), conform cărora tusea cu expectorații a precedat cu mult timp înainte dispneea, fiind un marker precoce al BCO. Tratamentul cu mucolitice și expectorante ameliorează expectorația și starea clinică a pacienților. Studiul nostru a demonstrat că administrarea acetilcisteinei combinate cu extract uscat de frunze de iederă a redus expectorația, capacitatea de adeziune a sputei, componenta ei purulentă.

### Concluzii

Includerea acetilcisteinei (preparat cu acțiune mucolitică), extractului uscat de frunze de iederă (preparat cu acțiune expectorantă) sau a ambelor medicamente în tratamentul

bolnavilor cu BCO în acutizare contribuie la micșorarea adeziunii, vâscozității și componenteii purulente a sputei, contribuind la eficientizarea expectorației.

Cel mai efectiv s-a dovedit a fi tratamentul cu acetilcisteină și cel cu acetilcisteină în combinație cu extract uscat de frunze de iederă (eficacitate comparabilă), urmat de terapia cu extract uscat de frunze de iederă, toate fiind superioare tratamentului fără recurgerea la mucolitice și/sau expectorante.

### References

1. Vesbo J, Hogg JC. Convergence of the epidemiology and pathology of COPD. *Thorax*. 2006;61:86-88.
2. Hogg JC, Chu FS, Tan WC, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airways pathology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:454-459.
3. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *Eur Respir Rev*. 2010;19(116):127-133.
4. Behice Erçi. Medical Herbalism and Frequency of Use, A Compendium of Essays on Alternative Therapy. Dr. Arup Bhattacharya (Ed.). In: *Tech*. 2012;195-206. Available from: <http://www.intechopen.com/books/a-compendium-of-essays-on-alternative-therapy/medical-herbalism-and-frequency-of-use>.
5. Gepdiremen A, Mshvildadze V, Süleyman H, et al. Acute anti-inflammatory activity of four saponins isolated from ivy: alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F in carrageenan-induced rat paw edema. *Phytomedicine*. 2005;12(6-7):440-444.
6. 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(15):3477-3482.
7. Holzinger F, Chenot JO. Systematic Review of Clinical Trials Assessing the Effectiveness of Ivy Leaf (*Hedera Helix*) for Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011; Article ID 382789, 9 pages, doi:10.1155/2011/382789.
8. Akoun G, Arnaud F, Blanchon F, et al. Effects of fenspiride on airway function and blood gases in stable COPD patients. *Eur Respir Rev*. 1991;1:111-125.
9. Ambrosino N, Scano G. Dyspnoea and its measurement. *Breathe*. 2004;1:101-107.
10. Demedts IK, Demoor T, Bracke KR, et al. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. *Respiratory Research*. 2006;7:53. doi:10.1186/1465-9921-7-53. This article is available from: <http://respiratory-research.com/content/7/1/53>.
11. Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(3):228-237.