

EXTRACTUL USCAT DIN IEDERĂ ÎN TRATAMENTUL BRONȘITEI CRONICE OBSTRUCTIVE

Angela Tcaciuc

Clinica Medicală nr. 3, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Dry extract of ivy in treatment of chronic obstructive bronchitis

The clinical study included 59 patients with chronic obstructive bronchitis in exacerbations, that were divided in two groups. Group Nr. 1 (n=29) received standard treatment in association with dry extract of ivy leaf (*Hederae folium*) and group Nr. 2 (n=30) used only standard treatment during a period of 10 days. The treatment of patients from group Nr. 1 with dry extract of ivy leaf significantly decreased the adhesion and viscosity of sputum, contributing to the expectoration efficiency. At the same time the treatment with this expectorant didn't influence other clinical and paraclinical parameters like cough and dyspnoea.

Rezumat

Au fost cercetați 59 de pacienți cu bronșită cronică obstructivă în fază de exacerbare, care au fost divizați în 2 loturi: lotul nr. 1 (n=29) unde a fost administrat tratament standard plus 50,4 mg de extract uscat din frunză de iederă (*Hederae folium*) și lotul nr. 2 (n=30), unde a fost administrat numai tratament standard timp de 10 zile. Tratamentul pacienților din lotul nr.1 cu includerea extractului uscat din frunză de iederă a micșorat adeziunea și vâscozitatea sputei, contribuind la eficientizarea expectorației. În același timp, terapia cu acest expectorant nu a influențat alți parametri clinici și paraclinici examinați, precum sunt tusea și dispneea.

Actualitatea

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) reprezintă o stare patologică particularitatea care este obstrucția ireversibilă sau numai parțial reversibilă a bronhiilor, de obicei progresivă, care are drept cauză bronșita cronică obstructivă (BCO) și/sau emfizemul pulmonar, condiționată de răspunsul inflamator anormal al plămânului la particule și gaze nocive [5].

BPOC a devenit un subiect important medical, social și economic pentru societate la nivel mondial, prin creșterea vertiginoasă atât a prevalenței, cât și a morbidității și mortalității [4, 6, 14, 15]. Farmacoterapia BPOC include mai multe ținte (bronhodilatația, reducerea inflamației, ușurarea expectorației, combaterea infecției) în funcție de severitatea bolii și toleranța la medicamente, țelul major al ei fiind ameliorarea permeabilității bronhiilor și, prin aceasta, a ventilației pulmonare. Pentru creșterea permeabilității bronhiilor se recurge la bronhodilatatoare (metilxantine, β_2 -adrenomimetice și anticolinergice), mucolitice și expectorante [8, 17, 19]. În prezent nu există un consens în privința raționalității utilizării mucolicelor și expectorantelor în tratamentul pacienților cu BPOC și BCO, deși aceste medicamente sunt folosite pe larg în majoritatea țărilor din Europa Occidentală și de Est, iar încă 10–15 ani în urmă nu erau recunoscute și practic nu erau utilizate (în deosebi expectorantele) în tratamentul acestei categorii de bolnavi în Marea Britanie, SUA, Australia și Noua Zeelandă [12, 21, 22], deoarece în aceste țări erau considerate inefective. Medicamentele care au menirea de a modifica proprietățile vâscoelastice a 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 [20]. Nu există o clasificare a medicamentelor cu acțiune mucoactivă. Cel mai frecvent ele sunt împărțite în 2 grupuri în dependență de mecanismul de acțiune: expectorante (sau secretomotorii) și mucolitice. Expectorantele pot fi caracterizate ca medicamente care induc eliberarea căilor

respiratorii de mucus. Conform Oxford Dicționar de Medicină [11], expectorantele sunt medicamente care contribuie la sedarea tusei prin fluidificarea mucusului bronșic favorizând eliminarea acestuia.

În pofida faptului că de zeci și sute de ani expectorantele perorale se consideră eficiente în tratamentul anumitor contingente de pacienți, rezultatele unor studii randomizate, placebo controlate, nu au putut confirma beneficiul lor în terapia pacienților cu BPOC [9, 16].

Din toate remediile de origine vegetală cu acțiune expectorantă, probabil că unul din cel mai efectiv medicament în tratamentul bolilor inflamatorii ale căilor respiratorii, de o siguranță și inofensivitate mare, bine dozat, ce a primit o răspândire foarte largă în toată lumea este preparatul Prospan, obținut din frunza de Iederă (*Hederae helix*).

În unele lucrări s-a demonstrat, că proprietățile secretolitice și bronhodilatatoare ale extractului obținut din *Hederae helix* se datorează conținutului său în saponine, în special a alfa hederinei [3, 18]

Guo R. și col. [7], au analizat rezultatele a mai multor studii și au ajuns la concluzia, că eficacitatea medicamentelor obținute din plante pentru tratarea BPOC nu este ferm stabilită. În prezent, sunt puține studii clinice randomizate ce conțin dovezi certe referitor la eficiența acestor medicamente. Având în vedere popularitatea fitoterapiei la pacienții cu BPOC, pare a fi justificată continuarea studiilor în acest domeniu.

Obiectivul studiului

Determinarea acțiunii Extractului uscat de frunză de Iederă (*Hederae helix*), preparat cu acțiune expectorantă, 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 baza secției Ftiziopneumologie nr. 3 a Institutului Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, în perioada anilor 2004–2007. În studiu au fost incluși 59 pacienți cu BCO în acutizare. Vârsta bolnavilor a variat de la 38 până la 80 ani (vârsta medie a fost 56.9 ± 0.88 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;
- pacienții 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 ($200 \mu g$) $\leq 15\%$ sau 200 ml.

Criteriile de excludere a pacienților din studiu au fost:

- pacienții necooperanți;
- pacienții care au primit expectorante și/sau mucolitice timp de cel puțin 1 lună înainte de debutul studiului;
- pacienții cu astm bronșic sau cu obstrucție bronșică reversibilă;
- pacienții suferinzi de alcoolism;
- pacienții cu boli concomitente cronice decompensate sau acute;
- pacienții care nu au putut să efectueze testul de mers de 6 minute;

- pacienții care nu au fost în stare să efectueze spirometria;
- femeile 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 anamnestice (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, precum sunt substanțele chimice, prafurile, suprarăceală, umiditatea sporită etc.), examenul obiectiv.

Estimarea cantitativă a simptomelor și semnelor clinice ale BCO a fost efectuată după o scală folosită de unii autori [1, 10], adaptată pentru actualul studiu, care variază de la 0 până la 3 puncte. Eficacitatea clinică a tratamentului a fost apreciată în baza modificării simptomelor și semnelor.

Tabelul 1

Estimarea cantitativă a simptomelor și semnelor BCO

Criteriu estimat	Puncte
Tusea	0 - lipsa tusei, 1 - tuse rară, 2 - tuse periodică, 3 – tuse permanentă
Expectorația	0 - absentă, 1 - ușoară, 2 - dificilă, 3 - foarte dificilă
Volumul de spută expectorată	0 - absentă, 1 - expectorații unice, 2 - până la 50 ml, 3 - mai mult de 50 ml
Aspectul sputei	0 - absentă, 1 - mucoasă, 2 - muco-purulentă, 3 - purulentă
Dispnea	0 - absentă, 1 - la efort fizic mare (mers rapid sau mers în pantă), 2 - la efort fizic mediu (face opriri la mers obișnuit), 3 - la efort fizic minim sau în repaus
Ralurile	0 - absente, 1 - la expir forțat, 2 - unice difuze, 3 - multiple difuze

Severitatea dispneei a fost cuantificată de asemenea și 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”) [2].

Tabelul 2

Scorul MRC (*Medical Research Council*)

Gradul 0	fără dispnee
Gradul 1	dispnee la eforturi mari
Gradul 2	dispnee la alergat pe suprafețe plane sau la urcarea unui deal cu pantă mică
Gradul 3	mers mai încet decât persoanele de aceeași vârstă pe suprafețe plane
Gradul 4	oprirea pentru a facilita respirația după parcurgerea a 100 m
Gradul 5	dispnee prea marcată pentru a putea părăsi casa sau când se efectuează activități curente

Aprecierea capacității de adeziune a sputei a fost efectuată cu un dispozitiv special, construit la Institutul de Fizică aplicată a Academiei de Știință a Republicii Moldova de către inginerul-fizic Anatol Prepeliță, bazat pe principiul dispozitivului propus de Buchi [13]. Dispozitivul a fost format din 2 discuri din sticlă suprapuse, din care cel inferior este fix, iar cel superior este mobil și suspendat cu o sfoară legată de un scripete. De capătul opus al sfoarei este suspendat un platan pentru greutate.

Determinarea adeziunii a fost efectuată în felul următor: pe discul inferior se plasa 1 ml de spută, peste, 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 [23]:

$$A = F : S.$$

Notă. A - valoarea adeziunii în N/m².

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

1 N = 0,102 kg

S - suprafața de contact a plăcilor în m².

De fiecare dată, pentru fiecare pacient, valoarea adeziunii sputei a fost apreciată de 3 ori, după ce 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 prin metoda randomizării în 2 loturi, în dependență de tratamentul administrat:

- lotul 1 a constat din 29 bolnavi ce au administrat tratament standard + „Prospan sirop pentru tuse” câte 24 picături de 3 ori pe zi (ce corespunde dozei de 50,4 mg de extract uscat din *Hederae folium* - frunză de iederă);

- lotul 2 (lot martor) a constat din 30 bolnavi ce au primit doar tratament standard.

Tratamentul standard a inclus: amoxicilină/acid clavulanic (Augmentin, produs de compania farmaceutică GlaxoSmithKline, Marea Britanie) câte 625 mg de 3 ori pe zi per os și salbutamol (Ventolin, produs de compania farmaceutică GlaxoSmithKline, Marea Britanie), 2 puffuri de 4 ori pe zi.

Rezultate

La internare toți pacienții din ambele loturi acuzau tuse, care în majoritatea cazurilor era permanentă. Gradul mediu de pronunțare a tusei, exprimat în puncte, a fost egal în ambele grupuri (tabelul 3.12).

Tabelul 3

Acțiunea extract uscat de frunză de iederă asupra tusei (evaluate în puncte)

Lotul	Inițial	La a 10-a zi	Dinamica	P
Lotul 1 (esențial)	2,3±0,15	1,0±0,03	- 1,3±0,14	P = 0,0001
Lotul 2 (martor)	2,3±0,11	1,1±0,08	- 1,2±0,08	P = 0,0001
P	> 0,1	> 0,1	> 0,1	

Datele expuse în tabelul 3 demonstrează, că tratamentul administrat, atât cu includerea extractului de iederă, cât și fără acest expectorant, a contribuit la micșorarea considerabilă a intensității tusei, în primul caz cu 56,5%, iar în al doilea – cu 52,2%. Valoarea medie a indicelui ce caracterizează expresia acestui simptom la a 10-a zi a fost practic identică în ambele loturi, diferența fiind statistic neveridică. Deci, scăderea intensității tusei nu a fost cauzată de extractul de iederă.

Altă acțiune a extractului de iederă a fost constatată în ceea ce privește influența ei asupra expectorației. La internare, în lotul 1 (lot esențial de studiu) și lotul 2 (martor), expectorația era dificilă în 86,2% și 86,7%, respectiv, foarte dificilă – în 6,9% și 6,7% și ușoară – în doar 6,9% și 6,6% din cazuri. Valoarea medie a indicelui ce caracterizează expectorația a fost de 2,0±0,07 puncte în lotul 1 și 1,9±0,10 puncte în lotul 2, diferența dintre ele fiind statistic neveridică (P > 0,5). La a 10-a zi de tratament cu extract de iederă, la pacienții din lotul 1, acest indice s-a micșorat până la valoarea egală cu 1,0±0,03 puncte (P = 0,0001), iar la bolnavii tratați standard, fără acest expectorant (lotul martor), acest indice a scăzut, deși statistic veridic (P = 0,0001), dar numai până la valoarea egală cu 1,4±0,07 puncte. La a 10-a zi de tratament diferența dintre loturi în ceea ce privește valoarea medie a indicelui studiat a fost statistic veridică (P < 0,001).

Tratamentul cu extract de iederă a ameliorat expectorația cu $1,0 \pm 0,06$ puncte, sau cu 50,0%, iar terapia fără acest expectorant – doar cu $0,5 \pm 0,10$ puncte, ceea ce constituie 26,3% (diferența fiind statistic veridică; $P < 0,001$).

La începutul cercetării, pacienții din lotul 1 (esențial) și lotul 2 (martor) expectorau o cantitate aproape egală de spută (tabelul 4). La a 10-a zi de tratament, cantitatea de spută expectorată s-a micșorat în ambele loturi în aceeași măsură, cu $22,8 \pm 3,15$ ml/24 ore (61,0%) în lotul 1 și cu $21,3 \pm 3,62$ ml/24 ore (50,3%) în lotul 2 ($P > 0,1$). Diferența dintre loturi în valorile medii ale cantității de spută expectorată la a 10-a zi de terapie a fost statistic neveridică ($P > 0,1$).

Tabelul 4

Acțiunea extractului de iederă asupra cantității de spută (ml/24 ore)

Lotul	Inițial	La a 10-a zi	Dinamica	P
Lotul 1 (esențial)	$37,4 \pm 3,80$	$14,6 \pm 1,44$	$- 22,8 \pm 3,15$	$p = 0,0001$
Lotul 2 (martor)	$42,3 \pm 5,73$	$21,0 \pm 2,82$	$- 21,3 \pm 3,62$	$p = 0,0001$
P	$> 0,1$	$> 0,1$	$> 0,1$	

La internarea pacienților valoarea medie a indicelui caracterului sputei în lotul 1 și lotul 2 era identic (tabelul 5). La a zecea zi de tratament calitatea sputei s-a ameliorat veridic ($P = 0,0001$) în ambele loturi în aceeași măsură, cu $0,4 \pm 0,09$ puncte în lotul 1 (cu 26,7%) și cu $0,4 \pm 0,09$ puncte în lotul 2 (cu 26,7%), diferența dintre loturi în dinamica schimbării caracterului sputei fiind statistic neveridică ($P > 0,1$).

Tabelul 5

Acțiunea extractului de iederă asupra caracterului sputei (exprimat în puncte)

Lotul	Inițial	La a 10-a zi	Dinamica	P
Lotul 1 (esențial)	$1,5 \pm 0,09$	$1,1 \pm 0,08$	$- 0,4 \pm 0,09$	$p = 0,0001$
Lotul 2 (martor)	$1,5 \pm 0,11$	$1,1 \pm 0,07$	$- 0,4 \pm 0,09$	$p = 0,0001$
P	$> 0,1$	$> 0,1$	$> 0,1$	

Tratamentul bolnavilor cu includerea extractului de iederă a contribuit la micșorarea considerabilă a capacității de adeziune a sputei. Ea a scăzut în lotul 1 cu $0,043 \pm 0,006 \times 10^4$ N/m² (ceea ce a constituit 18,1%), de la $0,237 \pm 0,011 \times 10^4$ N/m² până la $0,194 \pm 0,008 \times 10^4$ N/m² ($P = 0,0001$), în timp ce în lotul martor s-a diminuat doar cu $0,017 \pm 0,006 \times 10^4$ N/m² (sau cu 7,8%), de la $0,219 \pm 0,010 \times 10^4$ N/m² până la $0,202 \pm 0,010 \times 10^4$ N/m² ($P = 0,0109$). Gradul de micșorare a indicelui studiat în lotul 1 a fost de 2,3 ori mai mare decât în lotul martor.

Discuții

BPOC este o patologie pe larg studiată la momentul actual din cauza răspândirii vaste a ei printre populația aptă de muncă. La nivel european această maladie afectează 2,5% din populația cu vârsta de peste 30 de ani. Este o maladie primar cronică și tabloul clinic desfășurat al căreia la fumători se instalează peste 20 – 40 ani de la debutul fumatului. Marcherul precoce al BPOC este tusea, care apare ca rezultat al modificării secreției bronșice, mucostazei care înrăutățește permeabilitatea bronșică. Efectele produse de expectorante pot îmbunătăți aerația alveolară și să micșoreze iritarea neuronală declanșată de acțiunea mecanică ale dopurilor de mucus sau efectele componentelor lor ce mențin inflamația. În ansamblu, acestea pot reduce travaliul respirator și dispneea. Studiul nostru a demonstrat că administrarea extractului uscat de frunză de iederă a micșorat expectorația și gradul de adeziune a sputei.

Concluzii

Extractul uscat de frunză de iederă în terapia pacienților cu BCO în acutizare duce la micșorarea adeziunii și vâscozității contribuind la eficientizarea expectorației. În același timp, terapia cu acest expectorant nu a influențat alți parametri clinici examinați, precum sunt tusea și dispneea.

Bibliografie

1. 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.
2. Ambrosino N., Scano G. Dyspnoea and its measurement. *Breathe* 2004; 1: 101-107.
3. Bedir E., Kirmizipekmez H., Sticher O., Calis I. Triterpene saponins from the fruits of *Hedera helix*. *Phytochemistry* 2000; 53(8): 905-909.
4. Botnaru V. Pneumologie. – Ch.: F.E.-P. „Tipografia Centrală”, 2009. – 732 p.
5. Bronhopneumopatia obstructivă cronică (Protocol clinic național). Chișinău, 2011, 67 p.
6. GOLD - Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic obstructive Pulmonary Disease - updated version 2013, 80 p. (www.goldcopd.org).
7. Guo R., Pittler M.H., Ernst E. Herbal medicines for the treatment of COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2006; 28: 330-338.
8. Jonesa R., Østrem A. Optimising pharmacological maintenance treatment for COPD in primary care. *Primary Care Respiratory Journal* 2011; 20(1): 33-45.
9. Kuhn J.J., Hendley J.O., Adams K.F. et al. Antitussive effect of guaifenesin in young adults with natural colds. *Chest* 1982; 82: 713-718.
10. Lirsac B., Benezet O., Dansin E., Nouvet G., Stach B., Voisin C. Evaluation du traitement symptomatique des poussées de surinfection de BPCO: étude préliminaire Pneumorel 80 mg versus placebo en association avec une antibiothérapie. *Revue de pneumologie clinique* 2000; 56: 17-24.
11. Oxford Dicționar de Medicină/Elizabeth A. Martin; trad. Gheorghe Vasilescu - Ed. a 6-a, rev. - București: ALL, 2010, 880 p.
12. Poole Ph.J., Bleck P.N. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 1271-1274.
13. Popovici A., Tokes B., Popp I., Suci G. Reologia formelor farmaceutice. Ed. Medicală, 1985. - 349 p.
14. Raheison C. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Prat* 2011; 61(6): 769-773.
15. Raheison C., Girodet P-O. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009; 18 (114): 213-221.
16. Rubin B.K. The pharmacologic approach to airway clearance: mucoactive agents. *Respir Care* 2002; 47: 818-822.
17. Stockley R.A., Rennard S.I., Rabe K., Celli B. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Victoria: Blackwell Publishing Ltd., 2009. - 892 p.
18. Trute A., Gross J., Mutschler E., Nahrstedt A. In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from *Hedera helix*. *PlantaMed* 1997; 63(2): 125-129.
19. Weinberger S.E. Principles of pulmonary medicine / Steven E. Weinberger, Barbara A. Cockrill, Jess Mandel. – 5th ed. Saunders, an imprint of Elsevier Inc. 2008. – 386 p.
20. Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский С.А., Романова Л.К. и др. Мукоактивная терапия/Под ред. Чучалина А.Г., Белевского А.С. - М.: Издательский дом "Атмосфера", 2006. - 128 с.
21. Куценко М.А., Новиков Ю.К. Лечение хронического бронхита. РМЖ, 2001, Том 9, № 5. (<http://http://www.rmj.ru/main.htm/rmj/t9/n5/173.htm>).