

EFICACITATEA TRATAMENTULUI CU ACETILCISTEINĂ ȘI EXTRACT USCAT DE FRUNZĂ DE IEDERĂ (*HEDERAE HELIX*) ÎN BRONȘITA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

Angela Tcaciuc

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

Summary

The efficiency of the treatment with acetylcysteine and dry extract of ivy leaf in chronic obstructive bronchitis

In this clinical study were involved 60 patients with chronic obstructive bronchitis in exacerbations, that were divided in two groups. The first group (n=30) received standard treatment in association with acetylcysteine 200 mg three times per day and dry extract of ivy leaf (50,4 mg). The second group (n=30) used only standard treatment during a period of 10 days. The association of acetylcysteine with dry extract of ivy leaf in the treatment of the chronic obstructive bronchitis in exacerbation significantly contributed to the decreasing of the adhesion and viscosity of sputum, as well it contributed to the expectoration efficiency. It is important to mention that the treatment with this mucolytic and expectorant didn't influence other clinical and paraclinical parameters like cough and dyspnoea.

Rezumat

Studiul dat a inclus 60 de pacienți cu bronșită cronică obstructivă în fază de exacerbare. Pacienții au fost divizați în 2 loturi: lotul nr. 1 (n=30), unde la tratamentul standard s-a asociat acetilcisteină câte 200 mg de 3 ori/zi 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. Asocierea acetilcisteinei și extractului uscat din frunză de iederă în tratamentul bolnavilor cu bronșită cronică obstructivă în acutizare a micșorat adeziunea și vâscozitatea sputei, contribuind la eficientizarea expectorației. Este important de menționat că terapia cu mucolitice și expectorante nu a influențat alți parametri clinici și paraclinici examinați, precum sunt tusea și dispneea.

Actualitatea

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o patologie ce se manifestă prin 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 [6]. BPOC și BCO, partea componentă a BPOC [12, 13, 16, 22], a devenit o problemă importantă medicală, socială și economică la nivel mondial, prin creșterea foarte rapidă atât a prevalenței, cât și a morbidității și mortalității [5, 9, 18, 19]. În patogeneza BPOC este discutată și „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 dezbatere pentru o lungă perioadă de timp [24]. Chiar dacă producția de mucus pare a fi deosebit de importantă în BPOC, rolul său precis în dezvoltarea și progresia bolii nu este complet înțeles. Hogg J.C. și col. [10] 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 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 mucociliar este foarte larg [25]. 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: mucoreglatoare și mucochinetice [3, 23, 25, 26, 28].

Expectorantele pot fi caracterizate ca medicamente care induc eliberarea căilor respiratorii de mucus. Conform Oxford Dicționar de Medicină [15], 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 când mucusul produce obstrucție a căilor respiratorii mari, mijlocii sau mici. 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. 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 (*Hedera helix*). Frunza de Iederă conține saponine, care sunt considerate că au efecte spasmolitice, mucolitice, bronhodilatatoare și antibacteriene [4, 8, 21]. În ciuda utilizării pe scară largă a extractelor din frunze de Iederă, eficacitatea pentru tratamentul tusei acute nu este bine stabilită [11]. Acțiunea mucolitică a acetilcisteinei se explică prin scindarea legăturilor dintre grupele sulfhidrice ale mucoproteinelor mucusului bronșic și reducerea vâscozității acestuia. Acțiunea este mai exprimată în mediul alcalin [14].

Obiectivul studiului

Investigarea acțiunii combinației Acetilcisteinei cu Extractul uscat de frunză de Iederă (*Hedera helix*) 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 60 pacienți cu BCO în acutizare. Vârsta bolnavilor a variat de la 38 până la 80 ani (vârsta medie a fost 58.1 ± 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;
- 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, suprarăceala, umiditatea sporită etc.), examenul obiectiv.

Estimarea cantitativă a simptomelor și semnelor clinice ale BCO a fost efectuată după o scală folosită de unii autori [2], 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”) [1].

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 [17]. 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 greutatea 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 [27]:

$$A = F : S.$$

Notă. A – valoarea adeziunii în N/m².

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 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.

Eficacitatea combinației acetilcisteinei cu extractul uscat de frunză de iederă (*Hedera helix*) în tratamentul BCO a fost studiată prin compararea a 2 loturi. Lotul esențial de studiu (lotul 1; n=30 subiecți) a primit acetilcisteină în doză de 200 mg de 3 ori/zi (administrată per os), „Prospan sirop pentru tuse” (de asemenea administrat enteral) câte 24 picături de 3 ori pe zi (ce corespunde dozei de 50,4 mg de extract uscat din *Hederae folium* - frunză de iederă), de rând cu tratamentul standard. Lotului martor (lotul 2; n=30 subiecți) i s-a administrat doar tratament standard, ce nu conținea preparate mucolitice și/sau expectorante. Grupurile de bolnavi au fost comparabile în ceea ce privește majoritatea covârșitoare a parametrilor înregistrați la debutul studiului.

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

În prima zi de 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).

Tabelul 3

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

Lotul	Inițial	La a 10-a zi	Dinamica	P
Lotul 1 (esențial)	2,6±0,10	1,2±0,10	- 1,4±0,10	P = 0,0001
Lotul 2 (martor)	2,3±0,11	1,1±0,08	- 1,2±0,08	P = 0,0001
P	< 0,05	> 0,1	< 0,05	

Indicii prezentați în tabelul 3 demonstrează, că inițial, indicele ce caracterizează intensitatea tusei a fost în lotul 1 veridic mai mare decât în lotul 2, iar la a 10-a zi el era practic egal în ambele loturi. Tratamentul administrat, atât cu includerea mucoliticului și expectorantului, cât și fără aceste preparate, a contribuit la micșorarea considerabilă a intensității tusei, în primul caz cu 1,4±0,10 puncte, iar în al doilea – cu 1,2±0,08 puncte (P < 0,05). Deci, combinarea mucoliticului cu expectorat a diminuat mai efectiv intensitatea tusei decât terapia fără aceste medicamente.

Combinarea studiată de medicamente (acetilcisteină + extract uscat de frunză de iederă) a ameliorat și expectorația. La internare, în lotul 1 (lot esențial de studiu) și lotul 2 (martor), expectorația era dificilă în 80,0% și 86,7%, respectiv, foarte dificilă – în 6,7% și 6,7% și ușoară – în doar 13,3% și 6,6% din cazuri. Valoarea medie a indicelui ce caracterizează expectorația a fost de $2,0 \pm 0,07$ puncte în lotul 1 și $1,9 \pm 0,10$ puncte în lotul 2, diferența dintre ele fiind statistic neveridică ($P > 0,5$). La a 10-a zi de tratament cu acetilcisteină + extract uscat de frunză de iederă, la pacienții din lotul 1, acest indice s-a micșorat până la valoarea egală cu $1,0 \pm 0,08$ 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 $1,4 \pm 0,07$ 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 acetilcisteină + extract uscat de frunză de iederă a ameliorat expectorația cu $1,0 \pm 0,09$ puncte, sau cu 50,0%, iar terapia fără aceste medicamente – 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 $19,4 \pm 3,10$ ml/24 ore (52,9%) 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 acetilcisteinei în combinație cu extract uscat de frunză de iederă asupra cantității de spută (ml/24 ore)

Lotul	Inițial	La a 10-a zi	Dinamica	P
Lotul 1 (esențial)	$36,7 \pm 3,87$	$17,3 \pm 2,14$	$- 19,4 \pm 3,10$	$p = 0,0001$
Lotul 2 (martor)	$42,3 \pm 5,73$	$21,0 \pm 2,82$	$- 21,3 \pm 3,62$	$p = 0,0001$
P	$> 0,1$	$> 0,1$	$> 0,1$	

Înainte de a începe tratamentul indicele caracterului sputei era ceva mai mare (componenta purulentă a sputei mai înaltă) în lotul 1 decât în lotul martor, deși diferența între valorile medii a fost statistic neveridică (tabelul 5). La a zecea zi de tratament calitatea sputei s-a ameliorat veridic ($P < 0,05$) mai mult în lotul 1 (cu 38,9%), în comparație cu lotul martor (doar cu 26,7%), ea pierzându-și mai mult componenta purulentă.

Tabelul 5

Acțiunea acetilcisteinei în combinație cu extract uscat de frunză de iederă asupra caracterului sputei (exprimat în puncte)

Lotul	Inițial	La a 10-a zi	Dinamica	P
Lotul 1 (esențial)	$1,8 \pm 0,11$	$1,1 \pm 0,10$	$- 0,7 \pm 0,10$	$p = 0,0001$
Lotul 2 (martor)	$1,5 \pm 0,11$	$1,1 \pm 0,07$	$- 0,4 \pm 0,09$	$p = 0,0001$
P	$> 0,05$	$> 0,1$	$> 0,1$	

Tratamentul pacienților cu includerea acetilcisteinei și extractului uscat de frunză de iederă a contribuit la micșorarea considerabilă a capacității de adeziune a sputei. Ea a scăzut în lotul 1 cu $0,076 \pm 0,007 \times 10^4$ N/m² (28,0%), de la $0,271 \pm 0,006 \times 10^4$ N/m² până la $0,197 \pm 0,005 \times 10^4$ 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 4,5 ori mai mare decât în lotul martor.

Discuții

Hipersecreția mucusului este semnul distinctiv în BPOC și este considerată că contribuie la limitarea fluxului de aer la acești pacienți. Mucostaza prezentă însoțește patologia sistemului respirator, adeziunea secrețiilor este influențată de preparatele "mucoactive".

Cercetările efectuate de noi a confirmat datele altor studii efectuate anterior (7, 12), conform cărora tusea cu expectorații a precedat cu mult timp înainte dispneea, fiind un marker precoce a BPOC. Tratamentul cu mucolitice și expectorante ameliorează expectorația și starea clinică a pacienților. Studiul nostru a demonstrat că administrarea acetilcisteinei combinate cu extract uscat de frunză de iederă a micșorat expectorația, capacitatea de adeziune a sputei, componenta purulentă a sputei, însă nu a influențat intensitatea tusei și gradul de intensitate a dispneei.

Concluzii

Includerea acetilcisteinei în combinație cu 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. Ambrosino N., Scano G. Dyspnoea and its measurement. *Breathe* 2004; 1: 101-107.
2. 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.
3. Balsamo R., Lanata L., Egan C.G. Mucoactive drugs. *Eur Respir Rev* 2010; 19(116): 127-133.
4. Behice Erci. Medical Herbalism and Frequency of Use, A Compendium of Essays on Alternative Therapy, Dr. Arup Bhattacharya (Ed.), ISBN: 978-953-307-863-2, InTech, 2012: p. 195-206. Available from: <http://www.intechopen.com/books/a-compendium-of-essays-on-alternative-therapy/medical-herbalism-andfrequency-of-use>
5. Botnaru V. Pneumologie. – Ch.: F.E.-P. „Tipografia Centrală”, 2009. – 732 p.
6. Bronhopneumopatia obstructivă cronică (Protocol clinic național). Chișinău, 2011, 67
7. Demedts I.K., Demoor T., Bracke K.R., Joos G.F., Brusselle G.G. 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>.
8. Gepdiremen A., Mshvildadze V., Süleyman H., Elias, R. 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.
9. GOLD - Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic obstructive Pulmonary Disease - updated version 2013, 80 p. (www.goldcopd.org).
10. Hogg J.C., Chu F.S., Tan W.C., 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.
11. Holzinger F., Chenot J.O. 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: Vol. 2011, Article ID 382789, 9 pages, doi:10.1155/2011/382789.
12. Kim V., Criner G.J. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(3): 228-237.

13. Kim V., Han M.K., Vance G.B., et al. The Chronic Bronchitic Phenotype of COPD. An Analysis of the COPD Gene Study. *Chest* 2011; 140(3): 626-633.
14. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic. – Chișinău; „Tipografia Centrală”, 2006. – 1424 p.
15. Oxford Dicționar de Medicină/Elizabeth A. Martin; trad. Gheorghe Vasilescu - Ed. a 6-a, rev. - București: ALL, 2010, 880 p.
16. Pahwa R., Alawadhi N., Sharma O.P., Soni V., Sharma P.C. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Challenge to the Healthcare System. *International Journal of Toxicological and Pharmacological Research* 2012; 4(3): 62-70.
17. Popovici A., Tokes B., Popp I., Suci G. Reologia formelor farmaceutice. Ed. Medicală, 1985. - 349 p.
18. Raheison C. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Prat* 2011; 61(6): 769-773.
19. Raheison C., Girodet P-O. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009; 18 (114): 213-221.
20. Rubin B.K. The pharmacologic approach to airway clearance: mucoactive agents. *Respir Care* 2002; 47: 818-822.
21. Sieben A., Prenner L., Sorkalla T., Wolf A., Jakobs D., Runkel F., Haberlein H. α -Hederin, but not hederacoside c and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behavior, dynamics, and regulation of β 2- adrenergic receptors. *Biochemistry* 2009 48; 15: 3477-3482.
22. Strâmbu I. Blue bloater. Pink puffer și alte fenotipuri de BPOC. *Pneumologia* 2011; 60(4): 196-197.
23. Stroescu V. Bazele farmacologice ale practicii medicale. Ediția a VI-a. București, Ed. Medicală, 1999. - 1448 p.
24. Vesbo J., Hogg J.C. Convergence of the epidemiology and pathology of COPD. *Thorax* 2006; 61: 86-88.
25. 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.
26. Малахов А.Б., Елкина Т.Н., Кондюрина Е.Г., Малахова-Капанадзе М.А., Грибанова О.А. Муколитические средства в клинической практике педиатра. *Consilium Medicum. Педиатрия* 2011; № 3: 39-43.
27. Пунин А.А. Методика определения адгезионных свойств мокроты. *Лаб. дело* 1991; № 5: 29-31.
28. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Муколитическая терапия при хроническом обструктивном бронхите. În: Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ, 1998; с. 275-290.
29. Черняк Б.А. Муколитическая терапия при заболеваниях легких. *Consilium Medicum. Пульмонология* 2009; № 3: 17-20.