

Potek zdravljenja akutne okužbe dihal pri slovenskih otrocih s sirupom, ki vsebuje izvleček listov bršljana

Treatment of acute respiratory infections in Slovenian children with ivy leaf extract syrup

Andreja Borinc Beden,¹ Jure Perko,² Robert Terčelj,² Samo Kreft³

¹ *Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center, Ljubljana*

² *Farmedica d. o. o., Ljubljana*

³ *Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana*

Korespondenca/ Correspondence:

asist. mag. Andreja Borinc Beden, dr. med, Pediatrična klinika Ljubljana, Bohoričeva 20, Ljubljana
E-pošta: andreja.borinc@kclj.si

Ključne besede:

izvleček listov bršljana, akutna okužba dihal, otroci

Key words:

ivy leaf extract, acute airway disease, children

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011; 80: 276–84

Prispelo: 07. dec. 2009,
Sprejeto: 14. feb. 2011

Raziskavo je sponzoriralo podjetje Farmedica d. o. o. Vsakršna nasprotja interesov sodelujočih zdravnikov so izključena.

Izvleček

Izhodišča: Izvleček listov bršljana je naravna zdravilna učinkovina s sekretolitičnim delovanjem. Njegovo učinkovitost in varnost so preverili v več randomiziranih, dvojno slepih s placebo kontroliranih raziskavah. Z našo raziskavo smo želeli potrditi varnost sirupa z izvlečkom listov bršljana pri slovenskih otrocih z akutno okužbo dihal, pri kateri je prisotno vnetje s povečano tvorbo izločkov v dihalnih poteh, ter ugotoviti potek zdravljenja.

Metode: V prospektivno, neinterventno raziskavo smo vključili 193 otrok, starih od 2 do 14 let, ki so zboleli za znaki akutne okužbe dihal. Otroci so bili 7 dni zdravljeni s sirupom z izvlečkom listov bršljana, ki že ima dovoljenje za promet v R Sloveniji kot zdravilo (postmarketinška raziskava).

Rezultati: Zdravljenje je bilo učinkovito pri 93,7 % otrok, pri katerih je prišlo do izboljšanja kliničnih simptomov. Delež otrok s produktivnim kašljem je pri prvem obisku znašal 43,6 %, pri drugem pa 84,9 %. Pri enem od otrok se je kot neželeni pojav razvila koprivnica.

Zaključki: Z raziskavo smo potrdili, da je zdravljenje s sirupom, ki vsebuje izvleček listov bršljana, pri otrocih z akutno okužbo dihal in povečano tvorbo sluzi varno, med zdravljenjem pa se je spremenila kakovost izmečka, pogostost izkašljevanja in drugih simptomov akutne okužbe, kar so zdravniki in otroci oziroma njihovi starši ocenili kot učinkovito v primerjavi s predhodnimi znaki bolezni, ko sirupa niso prejeli.

Abstract

Background: The ivy leaf extract is a natural substance with secretolytic effect. Its efficacy and safety have been documented in several randomized, double-blind placebo-controlled trials. The aim of our study was to confirm the safety of ivy leaf extract in Slovenian children with acute inflammatory airway disease and to investigate the course of treatment.

Methods: 193 children with clinical signs of acute airway disease, aged 2 to 14 years were included in a prospective postmarketing study. At the beginning of the study, 7-day treatment with syrup of ivy leaf extract was started.

Results: The treatment was effective in 93.7 % of children, who showed an improvement of clinical symptoms. The proportion of children with productive cough was 43.6 % at first visit and 84.9 % at second visit. Skin allergy as a side effect was reported in one child.

Conclusions: The study demonstrated that the treatment with ivy leaf extract is safe in children with acute inflammatory airway disease. The quality of sputum and frequency of cough changed during the treatment, and the majority of physicians and patients estimated that the treatment was more effective than in previous episodes of the disease when they had not received this drug.

Uvod

Kašelj je nedvomno eden najpogostejših simptomov, s katerim se pediatri srečujejo na vseh ravneh zdravstvene službe. Za starše je izredno skrb vzbujajoč, moteč in lahko močno vpliva na kakovost družinskega življenja.

Ker je kašelj čistilni mehanizem v dihalnih poteh, kašljajo tudi vsi zdravi otroci. Epidemiološke študije opredeljujejo pre-

valenco kašlja brez piskanja v prsnem košu pri sicer zdravih otrocih brez znakov kronične pljučne bolezni na 10–20 odstotkov.¹ Raziskava, opravljena pri zdravih otrocih z normalno pljučno funkcijo in brez znakov akutne okužbe dihal, je pokazala, da lahko pri otrocih v povprečju zabeležimo 10 epizod kašljanja dnevno (od 1 do 34). Seveda pa število teh epizod močno naraste ob prebolevanju akutnih okužb dihal.⁴ Akutna okužba dihal je vnetno obolenje sluznice zgor-

Tabela 1: Klinični znaki in simptomi pred zdravljenjem in po njem.

	Pred zdravljenjem	Po zdravljenju	p (hi-kvadrat)
Značilnosti kašlja n (%)	n (%)		< 0,001
Produktivni	75 (43,6 %)	146 (84,9 %)	
Neproduktivni	97 (56,4 %)	22 (12,8 %)	
Čas pojavljanja kašlja n (%)			< 0,001
Dnevni	36 (20,9 %)	129 (75 %)	
Nočni	21 (12,2 %)	14 (8,1 %)	
dnevni in nočni	115 (66,9 %)	17 (9,9 %)	
Pogostost kašlja n (%)			< 0,001
Zmeren	35 (20,3 %)	134 (77,9 %)	
Pogost	88 (51,2 %)	22 (12,8 %)	
zelo pogost	49 (28,5 %)	3 (1,7 %)	
Intenzivnost izkašljevanja n (%)			0,063
ga ni	55 (32,0 %)	42 (24 %)	
rahlo	77 (44,8 %)	67 (39,0 %)	
zmerno	30 (17,4 %)	48 (27,9 %)	
pogosto	9 (5,2 %)	13 (7,6 %)	
Značilnosti izkašljevanja n (%)			< 0,001
tekoče	28 (16,3 %)	99 (57,6 %)	
polviskozno	52 (30,2 %)	44 (25,6 %)	
viskozno	54 (31,4 %)	9 (5,2 %)	
Težko dihanje n (%)			< 0,001
prisotno	26 (15,1 %)	0	
ni prisotno	146 (84,9 %)	172 (100 %)	
Bolečina n (%)			< 0,001
prisotna	27 (15,7 %)	1 (0,6 %)	
ni prisotna	145 (84,3 %)	170 (98,8 %)	

Tabela 2: Razvoj kliničnih znakov med zdravljenjem.

	Popolno izboljšanje	Delno izboljšanje	Ni sprememb	Poslabšanje
Razvoj kašlja n (%)	85 (49,4 %)	79 (45,9 %)	4 (2,3 %)	4 (2,3 %)
Razvoj izkašljevanja n (%)	97 (56,4 %)	63 (36,6 %)	6 (3,5 %)	3 (1,7 %)
Razvoj tež. dihanja n (%)	14 (8,1 %)	2 (1,2 %)	7 (4,1 %)	0
Razvoj bolečine n (%)	16 (9,3 %)	1 (0,6 %)	4 (2,3 %)	0

njih ali spodnjih dihalnih poti s prisotnostjo povečane tvorbe izločkov v dihalih in kašlja. Pri okužbah spodnjih dihalnih poti (bronhitis) je prisoten tudi bolezenski avskultatorni izvid. Otroci prebolijo pet do osem okužb dihal letno, ki v povprečju trajajo sedem do devet dni.^{2,3}

Med zdravili rastlinskega izvora za zdravljenje boleznih dihal v zadnjem času največ raziskujejo delovanje izvlečkov listov bršljana (*Hedera helix*). Zdravila z izvlečki iz listov bršljana so ekspektoranti, namenjeni zdravljenju akutnih boleznih dihal pri otrocih in odraslih.^{5,6}

Različne raziskave *in vitro* in raziskave na živih živalih so pokazale, da ima izvleček listov bršljana spazmolitični in bronhodilatatorni učinek⁷⁻¹⁰, sekretolitični učinek,¹¹ protivnetni učinek,^{12,13} protibakterijski učinek^{14,15} in protivirusni učinek.¹⁶ Več dvojno slepih s placebom ali aktivno kontrolo nadzorovanih raziskav je pokazalo, da je izvleček listov bršljana pri astmi statistično in klinič-

no učinkovitejši od placeba. Z eno od raziskav so s telesno plektizmografijo ugotovili, da se je uporaba znižala za 23,6 % (pri placebu za 4,9 %) ($p = 0,036$). Intratorakalni volumen plina se je po zdravljenju znižal za 10,1 %, pri placebu pa povečal za 0,7 % ($p = 0,0007$).¹⁷ V drugi raziskavi na 99 bolnikih s kroničnim bronhitisom so primerjali učinek bršljana in ambroksola. V obeh skupinah so opazili izboljšanje spirometričnih in kliničnih parametrov, razlike med skupinama pa niso bile statistično značilne.¹⁸ Raziskavi, ki sta vključevali 72 otrok, starih od 7 mesecev do 15 let,¹⁹ in 50 otrok, starih 2 do 10 let²⁰ z akutnim bronhitisom, sta pokazali, da je bilo zdravljenje z izvlečkom bršljana statistično značilno učinkovitejše od zdravljenja z ambroksolom oz. acetilcisteinom. Raziskava, v katero je bilo vključenih 20 otrok, starih 9 do 15 let z obstruktivnim bronhitisom, je pokazala, da je izvleček listov bršljana značilno izboljšal FEV₁ v primerjavi z acetilcisteinom.²¹

Tabela 3: Splošna ocena učinkovitosti in prenašanja zdravljenja glede na starost otrok. Učinkovitost in prenašanje zdravljenja ni povezano s starostjo (hi-kvadrat: $p = 0,44$ in $p = 0,42$).

		Starostna kategorija (leta)				celokupna populacija (ITT)
		< 2	vklučno 2 do < 6	vklučno 6 do < 12	vklučno 12 in več	
Učinkovitost (%)	popolno izboljšanje	61,1 %	50,4 %	63,6 %	75,0 %	55,2 %
	delno izboljšanje	38,9 %	43,4 %	27,3 %	16,7 %	38,5 %
	ni sprememb	0,0 %	5,4 %	6,1 %	8,3 %	5,2 %
	poslabšanje	0,0 %	0,8 %	0,0 %	0,0 %	0,5 %
Prenašanje (%)	zelo dobro	88,9 %	84,5 %	81,8 %	83,3 %	84,4 %
	dobro	11,1 %	14,0 %	15,2 %	8,3 %	13,5 %
	zmerno	0,0 %	0,8 %	0,0 %	8,3 %	1,0 %
	slabo	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
	število bolnikov	18	129	33	12	192

Poleg omenjenih kontroliranih raziskav so pred kratkim opravili tudi nekontrolirano raziskavo pri 9657 bolnikih (5181 otrok) v Južni Ameriki.²² V tej raziskavi, ki so jo izvedli v 9 državah Južne Amerike (Argentina, Čile, Kolumbija, Dominikanska Republika, Ekvador, Mehika, Paragvaj, Peru, Urugvaj in Venezuela) so preverjali predvsem varnost (stranske učinke in splošno oceno varnosti) in potek akutne okužbe dihal pri otrocih. Uporabili so isto zdravilo, kot v slovenski raziskavi.

Z našo prospektivno neinterventno klinično raziskavo smo želeli potrditi varnost sirupa z izvlečkom listov bršljana v Sloveniji pri otrocih z akutno okužbo dihal, pri kateri je prisotno vnetje s povečano tvorbo izločkov v dihalnih poteh, in raziskati potek bolezni pri tovrstnem zdravljenju. Zaradi primerjave rezultatov smo uporabili podoben protokol kot pri raziskavi, opravljeni pri bolnikih v Južni Ameriki.

Bolniki in metode

Zaradi primerljivosti rezultatov smo protokol raziskave povzeli po raziskavi iz Južne Amerike.²² V slovensko raziskavo smo za razliko od južnoameriške vključili le otroke z akutno okužbo dihal, medtem ko so v južnoameriški raziskavi vključili tako otroke kot tudi odrasle bolnike z akutnim in kroničnim bronhitisom. Kronični bronhitis se pogosto pojavlja pri odraslih bolnikih, ki pa jih v slovensko raziskavo nismo vključili. V slovenski raziskavi smo vprašanje o učin-

kovitosti zdravljenja opredelili primerjalno glede na potek pri prejšnjih okužbah. Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije na svoji seji februarja 2009. Starši vseh otrok so bili pred vključitvijo v raziskavo seznanjeni z namenom in s potekom raziskave in so podpisali obveščeno soglasje.

V prospektivno, neinterventno klinično raziskavo smo vključili 193 otrok. Protokol za vključitev je predvidel starost od 2 do 14 let in diagnozo akutna okužba dihal. Izključitvena merila so bila: prisotnost srčno-žilnih in ledvičnih bolezni; preobčutljivost na izvleček listov bršljana ali fruktozo (pomozno snov v zdravilu); zdravljenje z mukolitikno/sekretolitikno učinkovino, tusisedativi, agonisti beta-2, ksantinskimi derivati, antihistaminiki ali levkotrienski zaviralci do tri dni pred vključitvijo ali med potekom raziskave; peroralno zdravljenje z glukokortikoidi 14 dni pred vključitvijo ali med potekom raziskave. Izključeni so bili tudi otroci, ki so med potekom raziskave uporabljali inhalatorje in otroci s hudo boleznijo dihal.

Pri prvem pregledu je zdravnik otroka pregledal, starše seznanil s potekom raziskave ter jim izročil stekleničko z 200 ml sirupa (Prospan®), ki vsebuje 7 mg/ml suhega ekstrakta listov bršljana (*Hedera helix* (L.); *folium; extractum siccum*). Ekstrakcijsko topilo je 30-odstotni V/V etanol, ki pa je pri proizvodnem postopku popolnoma odstranjen. Razmerje med rastlinsko drogo in suhim ekstraktom je 5 do 7,5 : 1. Zdravnik je otroka

Tabela 4: Zdravnikova in bolnikova ocena uspešnosti zdravljenja glede na podobne klinične znake v preteklosti pri bolnikih različne starosti. Ocen nista značilno povezani s starostjo (hi-kvadrat: $p = 0,082$ in $p = 0,57$).

		Starostna kategorija (leta)				celokupna populacija (ITT)
		< 2	vključno 2 do < 6	vključno 6 do < 12	vključno 12 in več	
Zdravnikova ocena	uspešneje	83,3 %	71,3 %	81,8 %	91,7 %	75,5 %
	enako uspešno	11,1 %	25,6 %	6,1 %	8,3 %	19,8 %
	manj uspešno	0,0 %	1,6 %	9,1 %	0,0 %	2,6 %
Bolnikova ocena	uspešneje	72,2 %	78,3 %	81,8 %	91,7 %	79,2 %
	enako uspešno	16,7 %	17,1 %	6,1 %	8,3 %	14,6 %
	manj uspešno	5,6 %	3,1 %	9,1 %	0,0 %	4,2 %
število bolnikov		18	129	33	12	192

Tabela 5: Učinkovitost in prenašanje zdravljenja v odvisnosti od sočasne uporabe antibiotikov. Sočasna uporaba antibiotikov je značilno obratno povezana z uspešnostjo zdravljenja ($p = 0,047$), s prenašanjem zdravljenja pa ni povezana ($p = 0,52$).

		Brez antibiotikov	Z antibiotiki
Učinkovitost zdravljenja	popolno izboljšanje	59,9 %	33,3 %
	delno izboljšanje	33,8 %	61,1 %
	ni sprememb	5,1 %	5,6 %
	poslabšanje	0,6 %	0,0 %
Prenašanje zdravljenja	zelo dobro	85,4 %	80,6 %
	dobro	12,1 %	19,4 %
	zmerno	1,3 %	0,0 %
	slabo	0,0 %	0,0 %
Število bolnikov		36	136

naročil na ponovni pregled čez 7 dni in odmerjanje sirupa določil v skladu s klinično sliko posameznika in v skladu s potekom bolezni.

Merila učinkovitosti

Značilnosti posameznih bolezenskih znakov (kašelj, izkašljevanje, težko dihanje in bolečina pri dihanju) so bile ocenjene pred zdravljenjem in po njem.

Razvoj bolezenskih znakov smo ugotovljali v skladu z naslednjo kategorizacijo:

- popolno izboljšanje: simptomi (kašelj, izkašljevanje, težko dihanje in bolečina pri dihanju) niso več prisotni najkasneje po zaključku enotedenskega zdravljenja;
- delno izboljšanje: simptomi so še vedno prisotni, vendar manj pogosti/resni;
- ni sprememb: simptomi so po zaključku enotedenskega zdravljenja enaki kot pri prvem posvetu z zdravnikom;
- poslabšanje: simptomi so se med enotedenskim zdravljenjem ali po njem poslabšali.

Ker raziskava ni bila kontrolirana s placebom, smo kot nadomestno kontrolo uporabili t. i. historično kontrolo. Kot dodatno merilo učinkovitosti smo uporabili oceni zdravnika in bolnika o tem, ali je zdravljenje potekalo uspešneje, enako uspešno ali manj uspešno kot v preteklih primerih, ko se bol-

nik ni zdravil z zdravili, ki vsebujejo izvleček listov bršljana.

Merila za prenašanje

Prenašanje in varnost zdravljenja smo dokumentirali s popisom vseh nastalih neželenih sopojavov, njihove jakosti (0 – sopojava ni; 1 – sopojav je prisoten, vendar ni moteč; 2 – sopojav nekoliko moti vsakodnevne dejavnosti in/ali spanje; 3 – sopojav zelo moti vsakodnevne dejavnosti in/ali spanje) ter njihove povezave z zdravljenjem v skladu z izsledki Karch & Lasagna.²³

Statistična analiza

Statistično analizo smo opravili z računalniškim programom SPSS 17.0. Pri atributivnih spremenljivkah smo izračunali frekvenco v odstotkih. Medsebojno povezanost dveh atributivnih spremenljivk smo preverjali s testom hi-kvadrat. Statistično smo analizirali vse v raziskavo vključene bolnike (*angl.* »intention to treat« set, ITT) in ločeno še bolnike, pri katerih smo v celoti upoštevali protokol raziskave (*angl.* »per protocol« set, PP). Rezultati analize ITT in PP se medsebojno niso bistveno razlikovali. V nadaljevanju povsod podajamo rezultate za set PP. V Tabelah 3 in 4 ter na Sliki 1 pa ločeno prikazujemo tudi podatke za otroke, mlajše od 2 let.

Rezultati

V raziskavo je bilo vključenih 193 otrok, 90 dečkov (47,1 %) in 101 deklica (52,9 %), ki so se zdravili pri 19 zdravnikih. Pri dveh otrocih podatke o spolu ni bil zabeležen. Raziskava je potekala od februarja do aprila 2009. Od nastopa akutne bolezni do vključitve v raziskavo je minilo 1 do 35 dni (mediana 3 dni). 21 otrok smo iz raziskave izključili zaradi neupoštevanja vključitvenega merila starosti in hkratnega zdravljenja z butamiratom. Po protokolu naj bi v raziskavo vključili otroke stare od 2 do 14 let, vendar nekaj izvajalcev tega navodila ni upoštevalo. 18 otrok, mlajših od 2 let, smo izločili iz vseh statističnih analiz, kljub temu pa za primerjavo njihove rezultate prikazujemo v Tabelah 3 in 4.

Tabela 6: Zdravnikova in bolnikova ocena uspešnosti zdravljenja v odvisnosti od sočasnega zdravljenja z antibiotiki. Oceni nista bili značilno povezani s sočasno uporabo antibiotikov ($p = 0,638$ in $p = 0,091$).

		Brez antibiotikov	Z antibiotiki
Zdravnikova ocena	uspešneje	77,1 %	69,4 %
	enako uspešno	19,1 %	22,2 %
	manj uspešno	1,9 %	5,6 %
Bolnikova ocena	uspešneje	77,7 %	86,1 %
	enako uspešno	17,2 %	2,8 %
	manj uspešno	3,2 %	8,3 %
Število bolnikov		36	136

Značilnost kašlja

Simptome in znake bolezni pred zdravljenjem in po njem prikazujemo v Tabeli 1. Z izjemo intenzivnosti izkašljevanja so se vsi ostali simptomi in znaki kašlja statistično značilno zmanjšali.

Uspešnost zdravljenja

Pri veliki večini bolnikov je v enem tednu zdravljenja prišlo do popolnega ali delnega izboljšanja kašlja in izkašljevanja. Težko dihanje in bolečina sta bila prisotna pri majhnem deležu bolnikov, vendar je tudi pri njih v večini primerov prišlo do popolnega izboljšanja (Tabela 2). Splošno oceno učinkovitosti in prenašanja zdravljenja prikazujemo v Tabeli 3. Čeprav v Tabeli 3 lahko opazimo trend naraščanja učinkovitosti zdravljenja s starostjo, so rezultati testa hi-kvadrat pokazali, da učinkovitost in prenašanje zdravljenja nista povezana s starostjo ($p = 0,44$ in $p = 0,42$).

Rezultati ocenjevanja uspešnosti zdravljenja v primerjavi s preteklim zdravljenjem brez uporabe zdravil z bršljanom prikazujemo v Tabeli 4. Primerjava s historično kontrolo omogoča analizo uspešnosti zdravljenja brez vpliva spontanega izboljšanja, ne omogoča pa upoštevanja učinka placeba. Čeprav je tudi tu opaziti, da ocena uspešnosti s starostjo narašča, so rezultati testa hi-kvadrat pokazali, da oceni nista značilno povezani s starostjo ($p = 0,082$ in $p = 0,57$). Po ocenah zdravnika ugotavljamo, da je statistična značilnost na meji.

Prenašanje zdravljenja

Prenašanje zdravljenja je bilo ocenjeno kot »zelo dobro« pri 84,4 % preiskovancev, kot »dobro« pa 13,5 % preiskovancev (skupno 97,9 %). Neželeni sopojavi so se pojavili samo pri 4-letnem fantku, pri katerem se je pojavila nežna srbeča koprivnica. Zdravljenje so predčasno prekinili 3 bolniki (1,55 %), eden zaradi pojava koprivnice, eden zaradi poslabšanja bolezni, eden pa zato, ker so starši menili, da zdravilo ni dovolj učinkovito.

Sočasno zdravljenje

114 bolnikov (66,3 %) se je zdravilo izključno z izvlečkom listov bršljana, 58 bolnikov (33,7 %) pa je hkrati prejelo še druga zdravila. Največ bolnikov je prejelo antibiotike in analgetike/antipiretike (amoksicilin (14), tobramicin (10), amoksicilin in klavulanska kislina (6), azitromicin (6), cefuroksim (3), klaritromicin (3), ciprofloksacin (1), cefepim (1), sulfametoksazol in trimetoprim (1), paracetamol (6)). Skupno število bolnikov, ki se je hkrati zdravilo z antibiotiki (brez upoštevanja lokalnih antibiogramov), je 36.

Tabela 5 prikazuje potek zdravljenja glede na hkratno zdravljenje z antibiotiki. Statistična analiza je pokazala, da je sočasna uporaba antibiotikov značilno obratno povezana ($p = 0,047$) z uspešnostjo zdravljenja, medtem ko s prenašanjem zdravljenja ni povezana ($p = 0,52$).

Zaradi neujemanja zdravnikove in bolnikove ocene glede uspešnosti zdravljenja, ki jo prikazuje Tabela 6, smo naredili še posebno analizo splošnega ujemanja obeh ocen (Tabela 7). Razvidno je visoko ujemanje ocen (hi-kvadrat: $p < 0,0001$). Od 193 bolnikov jih je le 9 (6 + 3) zdravljenje ocenilo s slabšo oceno kot zdravnik, 13 bolnikov pa z boljšo. Od 9 bolnikov, ki so zdravljenje ocenili slabše kod bolnik, je le 1 prejemal antibiotike, medtem, ko jih je v skupini 13 bolnikov, ki so zdravljenje ocenili boljše kot zdravnik, kar 6 prejemalo antibiotike. Razlika je statistično značilna (hi-kvadrat: $p < 0,024$).

Tabela 7: Primerjava zdravnikove in bolnikove ocene zdravljenja.

		Zdravnikova ocena		
		uspešnejše	enako uspešno	manj uspešno
Bolnikova ocena	uspešnejše	140	13	
	enako uspešno	6	22	
	manj uspešno		3	5

Odmerjanje zdravila

Sliki 1A in 1B prikazujeta, kolikšne odmerke so zdravniki predpisali otrokom glede na njihovo telesno težo in starost. Razvidno je, da se lečeči zdravniki pogosto odločajo, da otrokom v starostni skupini 2 do 4 leta predpišejo 15 ml sirupa dnevno, torej več, kot priporoča proizvajalec. Nasprotno pa otrokom v starostni skupini od 4 do 6 let pogosto predpišejo 7,5 ml dnevno, torej manj, kot trenutno priporoča proizvajalec.

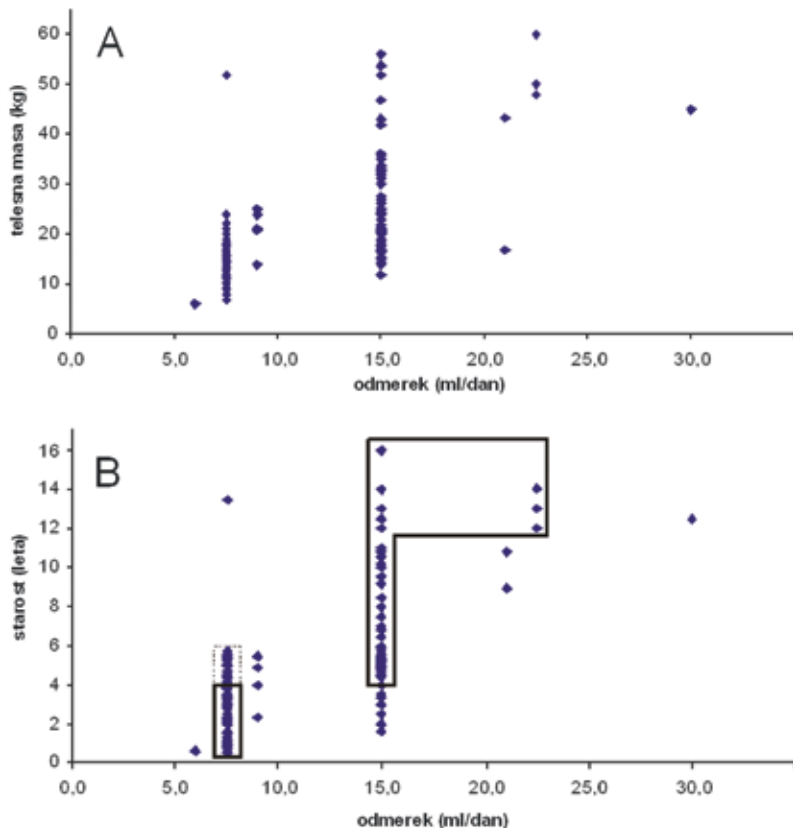
Razpravljanje

Raziskava je pokazala, da je zdravljenje z izvlečkom listov bršljana učinkovito, saj je po 7 dneh zdravljenja prišlo do popolnega izboljšanja ali delnega izboljšanja simptomov bolezni pri 93,7 % otrok, kar je primerljivo z raziskavo v Južni Ameriki, s katero so dokazali izboljšanje pri 95,2 % otrok.²² 97,9 % otrok je zdravilo prenašalo »zelo dobro« ali »dobro«, kar je podobno kot v južnoameriški raziskavi, kjer je enako oceno doseglo 96,3 % otrok. Sirup z izvlečkom listov bršljana se je v raziskavi izkazal kot zdravilo z učinkovitim sekretolitičnim delovanjem, saj se je delež otrok s produktivnim kašljem med prvim in drugim obiskom podvojil. Med zdravljenjem se je močno zmanjšal delež bolnikov, ki so kašljali ponoči, prav tako se je močno zmanjšala pogostost kašlja. Intenzivnost izkašljevanja se v času raziskave ni bistveno spremenila, kar lahko pripišemo starosti otrok, vključenih v raziskavo, saj pri tej starosti otroci še ne znajo izkašljevati in večinoma izmeček pogoltnejo. Izkašljevanje je po zdravljenju postalo bistveno manj viskozno in bolj tekoče. Težko dihanje in bolečina sta bili na začetku prisotni samo pri

15 % bolnikov in sta se med zdravljenjem močno zmanjšali. V južnoameriški raziskavi sta bila težko dihanje in bolečina nekoliko bolj pogosta (vsak 22 %), vendar se ta podatek nanaša na vse bolnike, med katerimi je bilo 5181 starih 2–14 let, 4478 pa starih 15–98 let (mediana 41,9). Razlika v pogostosti obeh simptomov je lahko posledica različne starosti obravnavanih bolnikov.

Učinkovitost zdravljenja je s starostjo od 2 do 14 let nekoliko naraščala, učinkovitost pri skupini mlajših od 2 let pa je bila večja kot pri skupini 2–6 let, vendar razlike niso bile statistično značilne. Zdravniki in bolniki so v večini primerov ocenili, da je bilo zdravljenje z izvlečkom listov bršljana uspešnejše kot zdravljenje brez tega zdravila kadar koli pred tem ob podobnih znakih bolezni. Tudi ti dve oceni sta s starostjo od 2–14 let naraščali in sta bili pri mlajših od 2 let boljši kot pri otrocih v skupini 2–6 let; razlike niso bile statistično značilne.

V naši raziskavi je sočasno zdravljenje z antibiotikom prejelo 20,9 % otrok, v južnoameriški raziskavi pa se je z antibiotikom sočasno zdravilo kar 36,2 % otrok. Sočasna uporaba antibiotikov je obratno povezana z uspešnostjo zdravljenja, medtem ko s prenašanjem zdravljenja ni povezana. Pri otrocih, ki so se sočasno zdravili z antibiotiki, je redkeje prišlo do popolnega izboljšanja simptomov, bolj pogosto pa le do delnega izboljšanja. Zdravnikova in bolnikova ocena uspešnosti zdravljenja v primerjavi s potekom bolezni v preteklosti nista bili povezani s sočasno uporabo antibiotikov, zanimivo pa je, da je bil trend pri obeh ocenah različen. Po zdravnikovi oceni je zdravljenje potekalo (neznačilno) uspešnejše pri skupini brez sočasne uporabe antibiotikov, po bolnikovi oceni pa je bilo zdravljenje (mejno značilno) uspešnejše ob sočasni uporabi antibiotikov. Pri tolmačenju rezultatov moramo upoštevati, da raziskava ni bila randomizirana in kontrolirana s placebom. Zelo verjetno je, da so antibiotike dobili bolniki s težjimi oblikami bolezni, pri katerih je bil potek bolezni že zaradi tega manj ugoden. Za bolnikovo boljšo oceno ob sočasni uporabi antibiotika je lahko odgovorna subjektivno optimistična ocena kot vrsta učinka placeba.



Slika 1: Odmerjanje zdravila otrokom z različno telesno maso (A) in različno starostjo (B). Okvir na Sliki B prikazuje odmerke, ki jih priporoča proizvajalec. S črtkano črto so prikazana proizvajalčeva stara priporočila.

Zaradi neujemanja zdravnikove in bolnikove ocene glede uspešnosti zdravljenja v Tabeli 6 smo opravili še posebno analizo splošnega ujemanja obeh ocen (Tabela 7). Razvidno je visoko ujemanje ocen (hi-kvadrat: $p < 0,0001$). Od 193 bolnikov jih je le 9 (6 + 3) zdravljenje ocenilo s slabšo oceno kot zdravnik (pesimisti), 13 bolnikov pa z boljšo (optimisti). V skupini, ki je prejela tudi antibiotike, je bil le 1 izmed 9 »pesimist«, kar 6 od 13 pa »optimisti«, kar je značilna razlika (hi-kvadrat: $p < 0,024$).

Pri zdravljenju kašlja ponovni obisk bolnika pri zdravniku ni v navadi, zato zdravnik pogosto nima povratne informacije o poteku bolezni. V okviru naše raziskave smo zaradi sledenja ob ponovnem obisku dobili dodatne klinične informacije o poteku bolezni.

Zaključki

Ker se je neželeni učinek (nežna oblika koprivničnega izpuščaja) pojavil samo pri enem bolniku in ker so skoraj vsi bolniki dobro prenašali zdravljenje s sirupom, ki vsebuje izvleček listov bršljana, lahko za-

ključimo, da je zdravljenje z njim varno. Z raziskavo smo pokazali, da je ob zdravljenju prišlo do spremembe suhega kašlja v produktivni kašelj in zmanjšanje pogostosti kašlja, kar je posledica sekretolitičnega in bronhospazmolitičnega delovanja. Delovanje sirupa so tako zdravniki kot tudi otroci oziroma njihovi starši ocenili kot uspešno v primerjavi s potekom prejšnjih bolezni, ko sirupa niso jemali. Primerjava s podobno raziskavo, ki so jo izvedli v Južni Ameriki, pa je pokazala, da so slovenski zdravniki bistveno bolj kritični pri predpisovanju antibiotikov ob akutnih okužbah dihal pri otrocih.

Zahvala

Za sodelovanje se zahvaljujemo zdravnikom pediatrom, ki so za raziskavo prispevali podatke o svojih bolnikih.

Literatura

1. Chang AB. Cough, cough receptors and asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 59–70.
2. Shann F. How often do children cough? *Lancet* 1996; 348: 699–700.
3. Morice AH and committee members. The diagnosis and management of chronic cough. ERS Task Force. *Eur Respir J* 2004; 24: 481–92.
4. Munyard P, Bush A. How much cough is normal? *Arch Dis Child* 1996; 74: 531–4.
5. Gulyas A, Lammlein M. The treatment of chronic obstructive bronchitis in children. *Sozial Paediatr* 1992; 8: 632–634.
6. Laessig W, Generlich G, Heydolph F, Paditz E. Efficacy and tolerability of ivy-containing cough remedies. *TW Pediatr* 1996; 9: 489–491.
7. Trute A, Nahrstedt A. Identification and Quantitative Analysis of Phenolic compounds from the Dry Extract of *Hedera helix*. *Planta Med* 1997; 63: 177–9.
8. Beyer D. Zellbiologische Wirkmechanismen von Efeublattextrakt entschlüsselt Cell biological mechanisms of action of ivy leaf extract have been unravelled. *Arztezeitschrift fur Naturheilverfahren und Regulationsmedizin* 2005; 46: 167.
9. Haen E. Pharmacological activities of thymus vulgaris and hedera helix: (Abstract SL-115). *Phyto-medicine* 1996; 3: 144.
10. Hegener O, Prenner L, Runkel F, Baader SL, Kappeler J, Häberlein H. Dynamics of beta-2-adrenergic receptor–ligand complexes on living cells. *Biochemistry* 2004; 43:6190–9.
11. Mills S, Bone K. Saponins. In: *Principles and practice of phytotherapy*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 43–47.
12. 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 hederacol-

- chiside-F in carrageenan-induced rat paw edema. *Phytomedicine* 2005; 12: 440–4.
13. Süleyman H, Mshvildadze V, Gepdiremen A, Elias R. Acute and chronic antiinflammatory profile of the ivy plant, *Hedera helix*, in rats. *Phytomedicine* 2003; 10: 370–4.
 14. Ieven M, Vanden Berghe DA, Mertens F, Vlietinck A, Cammens E. Screening of higher plants for biological activities I. Antimicrobial activity *Planta Med* 1979; 36: 311–21.
 15. Cioaca C, Margineanu C, Cucu V. The saponins of *Hedera helix* with antibacterial activity. *Pharmazie* 1978; 33: 609–10.
 16. Rao GS, Sinsheimer JE, Cochran KW. Antiviral activity of triterpenoid saponins containing acylated amyryl aglycones. *J Pharm Sci* 1974; 63: 471–3.
 17. Mansfeld HJ, Höhre H, Repges R, Dethlefsen U. Therapy of bronchial asthma with dried ivy leaf extract. *MMW* 1998; 140: 26–30.
 18. Meyer-Wegener J, Liebscher K, Hettich M, Kaster HG. Efeu versus Ambroxal bei chronischer Bronchitis. *Ztschr Allg Med* 1993; 69: 61–6.
 19. Maidannik V, Duka E, Kachalova O, Efanova A, Svojkina S, Sosnovskaja T. Efficacy of Prospan application in children's diseases of respiratory tract. *Pediatrics, Tocology and Gynecology* 2003; 4: 1–7.
 20. Bolbot Yu, Prokhorov E, Mokia S, Yurtseva A. Comparing the efficacy and safety of high-concentrate (5–7.5:1) ivy leaves extract and Acetylcysteine for treatment of children with acute bronchitis. *Drugs of Ukraine* 2004. Dosegljivo na: http://www.biorevive.com/downloads/prospan_study_20_bolbot.pdf.
 21. Gulyas A, Lämmlein MM. The Treatment of chronic-obstructive bronchitis in children. *Sozialpädiatrie* 1992; 8: 632–4.
 22. Fazio S, Pouso J, Dolinsky D, Fernandez A, Hernandez M, Clavier G, et al. Tolerance, safety and efficacy of *Hedera helix* extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. *Phytomedicine*. 2009; 16: 17–24.
 23. Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions: A critical review. *JAMA* 1975; 234:1236–41.