

Mucolitici e broncopneumopatia cronica ostruttiva

Francesco Blasi

Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e Trapianti, Università di Milano, Dipartimento di Medicina Interna, UOC Pneumologia e Centro Adulti Fibrosi Cistica, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

I mucolitici sono farmaci modulatori della produzione del muco e con effetti sulla viscosità dello stesso. L'azione di riduzione della viscosità del muco è correlata a un miglioramento della clearance mucociliare e a una riduzione dell'ostruzione delle vie aeree distali da tappi di muco, con potenziale riduzione delle infezioni e miglioramento degli scambi gassosi^{1,2}. Accanto all'azione propria sul muco, alcuni di questi farmaci, in particolare N-acetilcisteina, carbocisteina ed erdo- steina, hanno anche un'azione antiossidante. Il termine stress ossidativo si riferisce ad alterazioni di tipo molecolare, cellulare e tis- sutale indotte dall'accumulo di danno ossida-

tivo legato sia a un aumento eccessivo della produzione/inalazione di ossidanti, sia a un difetto dei meccanismi intra ed extracellulari di risposta antiossidante. Il fumo di sigaretta è la più importante fonte di ossidanti esogeni implicati nella patogenesi della BPCO (bron- copneumopatia cronica ostruttiva). Bisogna sottolineare che lo stress ossidativo è oggi considerato come il principale agente dell'accelerazione dell'invecchiamento cellu- lare attraverso gli effetti negativi sul controllo della conformazione e dell'interazione delle e tra le proteine, sulla conformazione del DNA e l'accorciamento telomerico e anche sui meccanismi infiammatori che vengono alte-

rati attraverso l'induzione del fattore nucleare KB (NF- κ B) motore dell'infiammazione.

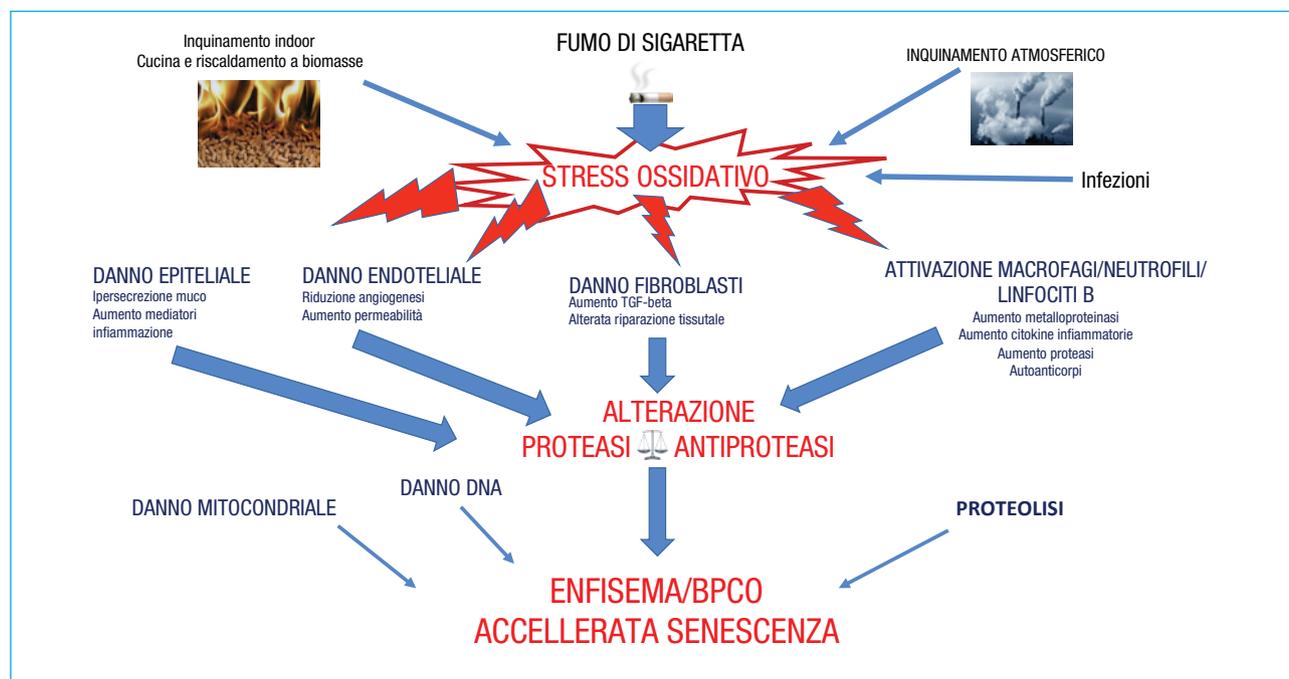
Lo stress ossidativo è quindi senza dubbio un importante meccanismo patogenetico della BPCO³. Lo sbilanciamento tra i fenomeni ossidativi e i sistemi tampone antiossidanti a livello polmonare è un fenomeno noto nel fumatore e nel paziente affetto da BPCO.

La Figura 1 mostra i molteplici effetti dello stress ossidativo sulla genesi della BPCO e la senescenza polmonare.

Diverse molecole sintetiche e supplementi dietetici hanno potenziali effetti antiossidanti e quindi potrebbero essere utili nella terapia di fondo della BPCO. Come detto farmaci del

FIGURA 1.

Stress ossidativo nella genesi della BPCO e della senescenza polmonare.



gruppo dei tiolici (N-acetilcisteina, erdoesteina e carbocisteina) associano alla attività mucolitica, legata alla riduzione dei legami di solfuro delle glicoproteine del muco, un potenziale effetto di aumento dei livelli di antiossidanti cellulari attraverso l'incremento dei livelli di glutazione intracellulare o con un effetto *scavenger* (spazzino) sui radicali liberi.

La mucolisi e quindi l'eliminazione più facile del muco è un effetto potenzialmente utile nel paziente BPCO, considerati i dati che legano l'ipersecrezione di muco alla suscettibilità alle infezioni respiratorie e all'accelerazione del decadimento funzionale. Peraltro, dal momento che lo stress ossidativo è un fattore determinante la genesi e la storia naturale del danno polmonare, terapie che associno un effetto antiossidante diretto o indiretto potrebbero rivestire un ruolo nella prevenzione delle riacutizzazioni e del decadimento funzionale.

Una recente metanalisi ha dimostrato che i farmaci mucolitici possono essere utili nella prevenzione delle riacutizzazioni di BPCO e come terapia di mantenimento nei pazienti con frequenti riacutizzazioni ⁴.

In questa minireview analizzeremo il panorama dei farmaci e presidi mucolitici che hanno dati di efficacia nel trattamento della BPCO molto differenti.

DNase

Sulla base dei favorevoli dati nella fibrosi cistica, la dornasi alfa inalatoria è stata proposta come possibile farmaco mucolitico nelle bronchiectasie e nella BPCO ⁵.

In realtà gli studi clinici nelle bronchiectasie e nella BPCO non hanno evidenziato effetti positivi e anzi nelle bronchiectasie il trattamento con dornasi alfa si è dimostrato controproducente con sospensione dello studio per aumento delle riacutizzazioni e peggioramento della funzione respiratoria rispetto al placebo ⁶.

Le linee guida ERS raccomandano di non utilizzare DNase ricombinante inalatoria nei pazienti con bronchiectasie con una raccomandazione forte con qualità dell'evidenza moderata ⁷.

Soluzione ipertonica

La soluzione ipertonica è proposta come farmaco espettorante nella fibrosi cistica e i dati indicano una buona efficacia.

Nella BPCO non vi sono dati che confortino l'uso della soluzione ipertonica per la prevenzione delle riacutizzazioni, né sul miglioramento della reologia del muco a lungo termine.

In ambito riabilitativo respiratorio vi sono dati di un miglioramento del test del cammino dell'ordine di alcune decine di metri ⁸.

Mannitolo

Non vi sono dati convincenti circa l'uso di mannitolo per via inalatoria nella prevenzione delle riacutizzazioni di BPCO e bronchiectasie. L'uso del mannitolo per via inalatoria è correlato a episodi di broncospasmo in una percentuale tra il 10 e il 16%.

Ambroxol

Ambroxol è un metabolita della bromexina ed è un farmaco mucoattivo dotato di attività antiossidanti legata a un'attivazione della tioredoxina e/o tioredoxina riduttasi e inibisce la produzione di radicali liberi. Ambroxol è in grado di modulare i livelli di surfactante e aumentare la clearance mucociliare ⁹.

In modelli animali ambroxol è in grado di ridurre il danno infiammatorio indotto dalla stimolazione con lipopolisaccaride.

In una recente metanalisi i dati di ambroxol nella prevenzione delle riacutizzazioni di BPCO appaiono di basso livello con scarsa evidenza di efficacia ⁴.

Erdosteina

Erdosteina può essere considerata un profarmaco orale che contiene due gruppi sulfidrilici che vengono attivati dopo un passaggio metabolico. I metaboliti attivi hanno una azione mucolitica e di scavenger (spazzino) sui radicali liberi ¹⁰.

Dal punto di vista clinico diversi studi hanno dimostrato un certo grado di attività nella riduzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione bronchiale in corso di riacutizzazione di BPCO accompagnati da un allungamento del tempo alla successiva riacutizzazione.

In uno studio recente controllato con placebo si è avuta una dimostrazione della riduzione del numero totale di riacutizzazioni in una popolazione di pazienti BPCO pari a -19% rispetto al placebo e con una riduzione pari al 24% della durata della riacutizzazione ¹¹.

Tuttavia, la gran parte dell'effetto sembra legato alla riduzione delle riacutizzazioni lievi, mentre le riacutizzazioni moderate e gravi, definite rispettivamente come trattamento con steroide-antibiotico o ospedalizzazioni, appaiono aumentate del 13% nei pazienti trattati con erdoesteina.

Una recente metanalisi ha in realtà confermato l'efficacia di erdoesteina nel trattamento della BPCO. In particolare sembra migliorare gli score clinici, ridurre il rischio e la durata di riacutizzazione, allungare il tempo alla prima riacutizzazione, e il rischio di ospedalizzazione nella BPCO ¹².

Carbocisteina

La carbocisteina e il suo sale di lisina è un farmaco mucoattivo che presenta anche attività antiossidanti e antiinfiammatorie.

Studi in vitro su cellule epiteliali bronchiali stimulate con estratti di fumo di sigaretta hanno dimostrato alcuni interessanti effetti protettivi della carbocisteina, in particolare la riduzione dei legami tra lipopolisaccaride (LPS) e i *toll-like-receptor 4* (TLR4), una ridotta espressione di interleuchine proinfiammatorie (IL8) e un'inibizione della migrazione chemotattica dei neutrofili ¹³.

Una recente metanalisi ha analizzato gli effetti lungo termine, rispetto a placebo, di carbocisteina. Il farmaco appare ridurre il rischio di riacutizzazione, -0,43 riacutizzazioni/anno per paziente e di ridurre il numero di pazienti con almeno una riacutizzazione/anno con un NNT di 12.

La metanalisi suggerisce anche un miglioramento della qualità di vita nel paziente BPCO trattato lungo termine ¹⁴.

N-Acetilcisteina

La N-Acetilcisteina è un farmaco mucoattivo che riduce la viscosità del muco, migliora la clearance mucociliare e presenta effetti antiinfiammatori e antiossidanti.

Diverse evidenze da studi in vitro indicano un potenziale attività di inibizione e disgregazione da parte della N-Acetilcisteina dei biofilm batterici. La N-Acetilcisteina ha probabilmente un'azione antibatterica su alcuni batteri e un'attività anti biofilm legata all'inibizione di diverse fasi della formazione dei biofilm che vanno dalla riduzione della adesione, alla produzione della matrice e alla disgregazione di biofilm preformati.

I meccanismi per cui la N-Acetilcisteina sviluppa questa azione antibatterica non sono chiari, ma potrebbero essere correlati all'inibizione competitiva nella utilizzazione di cisteina, a un'attività antibatterica intrinseca ai gruppi sulfidrilici della molecola e all'alterazione dei meccanismi ossido riduttivi cellulari.

L'attività sui biofilm preformati potrebbe essere legata alla chelazione di calcio e magnesio e a un'interazione tra N-Acetilcisteina e la matrice dei biofilm.

N-Acetilcisteina ha una formulazione orale a diversi dosaggi e con diverse forme farmaceutiche e una formulazione inalatoria associata o meno a tiamfenicolo.

La formulazione topica inalatoria dovrebbe consentire di raggiungere elevate concentrazioni a livello mucoso evitando il metabolismo epatico e intestinale.

Una valutazione dell'efficacia clinica di N-Acetilcisteina nei diversi trial clinici non è sempre agevole data l'eterogeneità delle popolazioni in studio e dei diversi dosaggi utilizzati nei diversi studi.

Una recente metanalisi ha dimostrato che nel paziente BPCO, al fine di prevenire le riacutizzazioni, N-Acetilcisteina dovrebbe essere somministrata a dosaggi pari o superiori a 1200 mg al giorno, mentre nel paziente con bronchite cronica non ostruttiva un dosaggio di 600 mg al giorno dovrebbe essere sufficiente¹⁵.

Lo studio PANTHEON, effettuato su una popolazione cinese, ha evidenziato che N-Acetilcisteina 600 mg due volte al giorno per 12 mesi in soggetti con BPCO moderata o grave è in grado di diminuire il rischio di riacutizzazioni del 22% rispetto a placebo¹⁶.

Tuttavia molto è ancora da definire sul più conveniente uso di N-Acetilcisteina nel paziente BPCO¹⁷.

Conclusioni

Il ruolo dei mucolitici nella BPCO è ancora controverso.

La versione 2017 delle raccomandazioni strategiche GOLD indica che nei pazienti BPCO, che non sono trattati con steroidi inalatori, un trattamento regolare con mucolitici come carbocisteina e N-Acetilcisteina

può ridurre le riacutizzazioni e migliorare in modesta misura la qualità di vita¹⁸.

Le stesse GOLD sottolineano come a oggi i dati non consentono di individuare la popolazione target per un trattamento mucolitico/antiossidante e che questo è dovuto alla sostanziale eterogeneità dei pazienti BPCO studiati e alle diverse dosi di farmaci utilizzati.

Se è vero che i mucolitici hanno ancora molta strada da fare verso una definitiva dimostrazione di efficacia nella BPCO e della appropriatezza del loro uso nella terapia routinaria della BPCO, è anche vero che le più recenti metanalisi suggeriscono che se utilizzati in pazienti con riacutizzazioni frequenti, ostruzione moderata-grave e a dosi congrue i mucolitici possono in realtà essere di vantaggio per i pazienti BPCO. Inoltre, questa categoria di farmaci, disponibili anche come farmaci di automedicazione – acquistabili senza obbligo di ricetta medica –, è ampiamente utilizzata per il trattamento delle tipiche affezioni respiratorie stagionali, per le quali si sono dimostrati ben tollerati. Pur trattandosi di farmaci pensati e autorizzati dall'Agenzia Italiana del Farmaco per un impiego in autonomia, è sempre opportuno ricordare al cittadino di leggere e seguire le indicazioni riportate nel Foglietto Illustrativo per un uso responsabile e consapevole.

Bibliografia

- Balsamo R, Lanata L, Egan CG. *Mucoactive drugs*. Eur Respir Rev 2010;19:127-33.
- Tarrant BJ, Le Maitre C, Romero L, et al. *Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: a systematic review and meta-analysis*. Respirology 2017;22:1084-92.
- Matera MG, Calzetta L, Cazzola M. *Oxidation pathway and exacerbations in COPD: the role of NAC*. Expert Rev Respir Med 2016;10:89-97.
- Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, et al. *Impact of mucolytic agents on COPD exacerbations: a pair-wise and network meta-analysis*. COPD 2017;14:552-63.
- Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al. *Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis*. The Pulmozyme Study Group. N Engl J Med 1994;331: 637-42.

- O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, et al. *Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I*. rhD-Nase Study Group. Chest 1998;113:1329-34.
- Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. *European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis*. Eur Respir J 2017;50(3). pii: 1700629.
- Tarrant BJ, Le Maitre C, Romero L, et al. *Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: a systematic review and meta-analysis*. Respirology 2017;22:1084-92.
- Seifart C, Clostermann U, Seifart U, et al. *Cell specific modulation of surfactant proteins by ambroxol treatment*. Toxicol Appl Pharmacol 2005;203:27-35.
- Dal Negro RW, Visconti M, Micheletto C, et al. *Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following erdoesteine or placebo: a controlled study in current smokers with mild COPD*. Pulm Pharmacol Ther 2008;21:304-8.
- Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. *Effect of erdoesteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study*. Eur Respir J 2017;50(4).
- Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. *Impact of erdoesteine on chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis*. Pulm Pharm Ther 2018;48:185-94.
- Pace E, Ferraro M, Siena L, et al. *Carbocysteine regulates innate immune responses and senescence processes in cigarette smoke stimulated bronchial epithelial cells*. Toxicol Lett 2013;223:198-204.
- Zeng Z, Yang D, Huang X, et al. *Effect of carbocysteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis*. Int J COPD 2017;12:2277-83.
- Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. *Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis*. Eur Respir Rev 2015;24:451-61.
- Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, et al. *Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial*. Lancet Respir Med 2014;2:187-94.
- Cazzola M, Matera MG. *N-acetylcysteine in COPD may be beneficial, but for whom?* Lancet Respir Med 2014;2:166-7.
- GOLD, *Global initiative for chronic obstructive Lung disease, Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD – 2017*. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.