



Utilizzo di N-acetilcisteina nel paziente con problematiche respiratorie

N-acetylcysteine in patients with respiratory problems

Ignazio Grattagliano¹, Walter Castellani², Giulia Ciancarella³,
Francesco Freddo⁴, Luigi Santoiemma⁵, Pietro Tasegian⁶

¹SIMG vice-Presidente, ²Direttore SOSd Fisiopatologia Respiratoria, Ospedale Palagi, Azienda USL Toscana Centro,

³SIMG macroarea prevenzione, ⁴SIMG macroarea cronicità, ⁵Farmacologo clinico e SIMG Puglia, ⁶SIMG segretario regione Umbria

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Utilizzo di N-acetilcisteina nel paziente con problematiche respiratorie 33 (03):12-16.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

INTRODUZIONE

L'N-acetilcisteina (NAC) è un derivato della cisteina (Cys), amminoacido essenziale per molte funzioni cellulari (costituente di proteine sulfidriliche, recettori cellulari, proteine strutturali ed enzimatiche, sistemi di difesa antiossidante, ecc.). È inoltre un fondamentale antidoto per l'intossicazione da paracetamolo. Le principali attività della NAC possono essere così riassunte:

- **Azione mucolitica:** la NAC rompe i legami disolfuro nelle mucoproteine, rendendo il muco meno viscoso, ideale per bronchiti, BPCO e fibrosi cistica.
- **Proprietà antiossidanti:** agisce come precursore del glutathione (GSH), uno dei più potenti antiossidanti endogeni, proteggendo cellule e tessuti dallo stress ossidativo.
- **Antidoto ed epatoprotettore:** è lo standard di trattamento per la tossicità da acetaminofene (paracetamolo), prevenendo e contrastando i danni epatici.

A livello respiratorio, la somministrazione di NAC permette di ripristinare i livelli di GSH, laddove ridotti, e di mantenerli nel tempo, contribuendo alla difesa antiossidante cellulare utile per contrastare lo stress ossidativo, meccanismo alla base dei danni tissutali indotti da molte malattie croniche (es. BPCO). La NAC si assume generalmente per via orale, ma anche per via parenterale (in ambiente ospedaliero) o per aerosol. Diverse modalità di somministrazione, diversi dosaggi del prodotto, diversi tempi di trattamento rendono da un lato la NAC estremamente maneggevole, e al tempo stesso sicura ed efficace per il medico.

L'identificazione corretta del paziente a cui consigliare la NAC permette di avvalersi di un supporto fondamentale per contrastare il deficit di antiossidanti

sulfidrilici ed al tempo stesso di coadiuvare l'attività di altri farmaci utili al trattamento della patologia in questione. Nella pratica clinica respiratoria è utile distinguere l'impiego della NAC come muco-attivo nei pazienti con eccesso di secrezioni e difficoltà di espettorazione specie nel bronchitico cronico con riacutizzazione, dall'impiego come modulatore dello stress ossidativo come nel caso dei pazienti bronchiectasici: il primo ha una ricaduta sintomatica più immediata, mentre il secondo rappresenta un razionale biologico che, in determinati fenotipi di pazienti, può trovare un valido impiego.

PROFILO FARMACOLOGICO DELLA MOLECOLA

La NAC è largamente utilizzata da oltre 60 anni ed è stata oggetto di ricerca in migliaia di pubblicazioni. Nonostante il suo ampio utilizzo, il preciso meccanismo molecolare d'azione di molti degli effetti osservati della NAC rimane ancora da indagare.

Farmacodinamica

Tradizionalmente, sono stati proposti tre meccanismi principali per spiegare gli effetti biologici della NAC:

- 1 • **riduttore di disolfuri:** la NAC riduce i legami disolfuro nelle proteine, portando il muco alla liquefazione.
- 2 • **scavenger diretto di ossidanti:** la NAC neutralizza direttamente le specie reattive dell'ossigeno (ROS) e riduce lo stress ossidativo.
- 3 • **precursore del GSH:** la NAC fornisce Cys per la sintesi *de novo* del GSH, aumentandone così i livelli intracellulari (**Figura 1**).

L'esatta traduzione di questi meccanismi nei risultati clinici che NAC ha dimostrato non è stata ancora del tutto chiarita ed è probabile che ulteriori effetti

contribuiscano alla sua efficacia. La NAC, quindi, è un profarmaco della Cys, il cui rilascio avviene in maniera lenta e graduale: a differenza della somministrazione diretta di Cys, che può essere tossica ad alte dosi a causa della rapida sovrapproduzione di H_2S e di ossidazione a cistina, la N-acetilazione della NAC comporta un percorso farmacocinetico graduale che assicura un rilascio lento e sostenuto di Cys¹. Il suo assorbimento cellulare è lento (a causa della carica negativa a pH fisiologico e della mancanza di trasportatori specifici) e richiede la deacetilazione da parte dell'aminocilasi 1 per produrre Cys. Questo rilascio lento e sostenuto di Cys previene picchi acuti e sopraffisiologici nelle concentrazioni intracellulari di Cys e, di conseguenza, di H_2S , evitando così la tossicità da Cys/ H_2S .

Una molecola così interessante merita una comprensione più chiara del meccanismo d'azione che permetterebbe di ottimizzare il suo uso terapeutico, identificare nuove indicazioni ed individuare eventuali schemi posologici ancora più efficaci.

Farmacocinetica orale²⁻³

- **assorbimento:** dopo somministrazione orale, preferibilmente a digiuno, la NAC viene rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale con picco (Cmax) in circa 2 ore.
- **metabolismo:** subisce una parziale deacetilazione nel fegato e nella parete intestinale, convertendosi nel metabolita attivo Cys, precursore del GSH.
- **distribuzione:** il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 78%.
- **eliminazione:** la NAC e i suoi metaboliti sono eliminati principalmente attraverso l'urina. La clearance renale rappresenta circa il 30% della clearance totale.
- **emivita:** l'emivita plasmatica è di circa 6.25 ore.

Considerato quanto sopra, la risposta clinica alla NAC non dipende solo dalla molecola ma anche dal corretto impiego a seconda del fenotipo del paziente: è influenzata dal carico secretivo, frequenza delle riacutizzazioni, uso di corticosteroidi inalatori, colonizzazione/infezione bronchiale cronica e aderenza alla fisioterapia respiratoria intesa come clearance bron-

chiale. Questi fattori possono influenzare il beneficio atteso dal clinico.

PERCORSI CLINICI SPECIFICI

A • Il paziente con BPCO a prevalente fenotipizzazione ipersecretiva

La BPCO è una malattia polmonare eterogenea, caratterizzata da sintomi respiratori persistenti come dispnea, tosse, espettorazione e riacutizzazioni. Questi disturbi derivano da alterazioni delle vie aeree (come bronchite e bronchiolite) e/o degli alveoli (enfisema), che conducono a un'ostruzione cronica e spesso progressiva del flusso d'aria.

La bronchite cronica è definita come la presenza di tosse produttiva che dura almeno 3 mesi l'anno per due anni consecutivi, in assenza di altre cause⁴.

Può comparire prima o dopo la riduzione del flusso respiratorio e si manifesta frequentemente nei fumatori di lunga data, anche in assenza di ostruzione bronchiale. In questa popolazione, i sintomi (come tosse e catarro) risultano più marcati e possono accompagnarsi ad alterazioni radiologiche quali enfisema, ispessimento delle pareti bronchiali, intrappolamento aereo e opacità polmonari a vetro smerigliato. I soggetti con maggiore compromissione sintomatica tendono a mostrare un peggioramento più rapido del volume espiratorio forzato (FEV1).

Un ruolo di rilievo nel controllo della BPCO e della bronchite cronica è attribuito alla NAC dotata di proprietà mucolitiche e antiossidanti. Le metanalisi hanno dimostrato che la somministrazione regolare di NAC (600mg/die) riduce in modo significativo la frequenza delle riacutizzazioni, le ospedalizzazioni e i giorni di disabilità, sia nei pazienti con BPCO conclamata sia in quelli con forme iniziali, mantenendo un buon profilo di sicurezza⁵⁻⁷.

Oltre alla via di somministrazione orale, anche la somministrazione nebulizzata ha mostrato vantaggi nell'alleviare i sintomi dell'espettorazione⁸.

La NAC inoltre potrebbe avere un potenziale ruolo come coadiuvante nelle infezioni da batteri multiresistenti. In vitro, mostra un'azione sinergica con diversi antibiotici, come beta-lattamici e colistina, contro patogeni quali *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*^{9,10}. Tale interazione migliora la sensibilità dei batteri agli antibiotici e ne provoca la distruzione della parete cellulare. Questi effetti sono dovuti alla capacità della NAC di inibire e dissolvere i biofilm (rompendone i legami dei ponti disolfuro), che a loro volta proteggono i

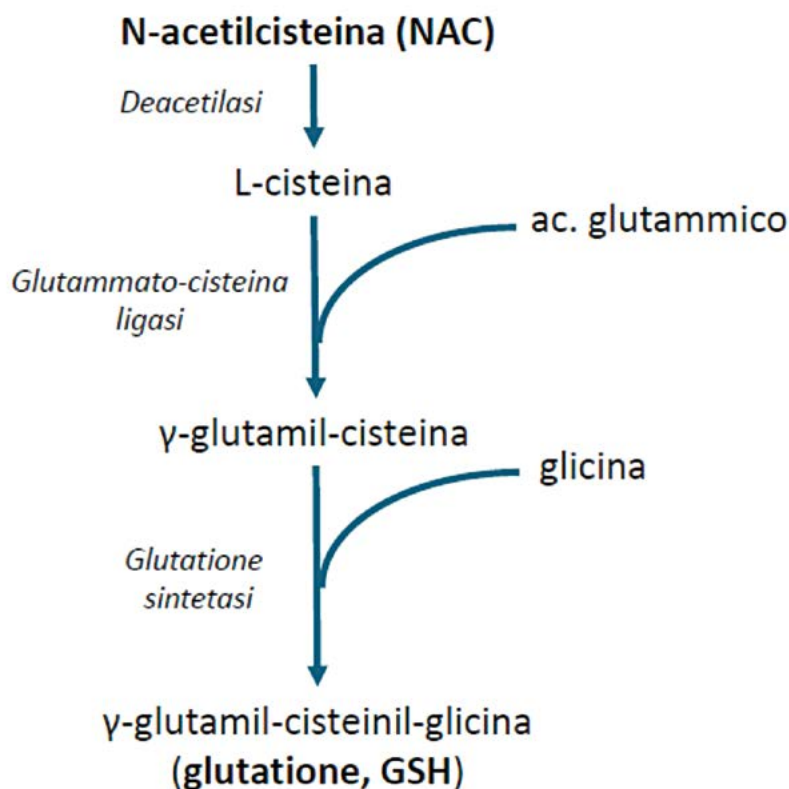


Figura 1 - Via metabolica attraverso la quale la NAC è utilizzata per la sintesi del glutathione

Tabella 1 - Elenco di studi clinici dimostranti l'utilità della somministrazione della NAC in pazienti con BPCO

AUTORE, ANNO	TIPO DI STUDIO	CONDIZIONE / PATOGENO	RISULTATI PRINCIPALI
Pela 1999 ¹¹	Studio clinico	BPCO moderata-grave	NAC (600 mg/die) riduce il tasso di riacutizzazioni del 41% e i giorni di malattia rispetto alla sola terapia standard.
Poole 2019 ⁶ (Cochrane)	Metanalisi	BPCO / Bronchite cronica	Riduzione significativa delle riacutizzazioni e dei giorni di disabilità; impatto limitato su funzione polmonare e qualità della vita.
Rhee 2024 ⁸	Studio clinico	BPCO	La NAC nebulizzata per 12 settimane migliora significativamente i sintomi legati all'espettorazione cronica (punteggio CAT).

microrganismi dalle difese dell'organismo e dai farmaci.
Nel complesso, la NAC emerge come un'opzione terapeutica versatile, sicura e utile nella gestione delle patologie respiratorie croniche (Tabella 1).

B • Il paziente con BPCO riacutizzata o malattia broncopolmonare acuta
La NAC sta vivendo, nella gestione della BPCO riacutizzata e delle malattie broncopolmonari acute, un significativo ripo-

sizionamento concettuale: da semplice mucolitico a molecola dotata di un'azione multilivello che integra effetti mucoattivi, antiossidanti e, secondo ulteriori evidenze, antibiofilm sfruttando l'effetto di rottura dei ponti disolfuro.
Sul versante della prevenzione delle riacutizzazioni, una revisione sistematica Cochrane (38 studi, >10.000 partecipanti) ha confermato con certezza moderata che il trattamento con NAC determina una piccola ma clinicamente rilevante riduzione

delle riacutizzazioni, dei giorni di disabilità e probabilmente delle ospedalizzazioni, senza incremento degli eventi avversi rispetto al placebo⁶.
Le più recenti linee guida GOLD collocano coerentemente la NAC fra i farmaci muco-regolatori e antiossidanti che, in pazienti selezionati con fenotipo bronchitico cronico, contribuiscono a ridurre la viscosità del muco e a prevenire le riacutizzazioni, in particolare nei soggetti non in trattamento con corticosteroidi inalatori⁴.

Tabella 2 - Impiego pratico della NAC orale nel setting della Medicina Generale

QUADRO CLINICO	DOSAGGIO NAC ORALE E ASSOCIAZIONI	DURATA MEDIA	RAZIONALE CLINICO INTEGRATO
BPCO stabile, fenotipo <i>frequent exacerbator</i> (≥2 riacutizzazioni/anno o ≥1 ospedalizzazione)	NAC 600 mg /die	≥6-12 mesi	Effetto antiossidante e mucolitico dose-dipendente; prevenzione della colonizzazione cronica e della formazione di biofilm nelle vie aeree.
BPCO riacutizzata lieve-moderata (Anthonisen tipo II-III, espettorato purulento)	NAC 600 mg /die + β-lattamina	10-14 giorni	Sinergia con β-lattamico: <i>misfolding</i> delle β-lattamasi, disgregazione del biofilm di <i>S. pneumoniae</i> e <i>H. influenzae</i> , resensibilizzazione su ceppi MDR.
Tracheobronchite acuta con tosse persistente e secrezioni dense	NAC 600 mg/die oppure 200 mg × 3/die	7-10 giorni	Riduzione della viscosità del muco; possibile effetto antiossidante e antiadesivo sull'epitelio infiammato.
Bronchiectasie non-CF / bronchite cronica suppurativa / colonizzazione bronchiale cronica con riacutizzazioni ricorrenti	NAC 600 mg /die, continuativa o a cicli; in fase acuta associata ad antibiotico mirato	Cronica (continua o cicli ≥3 mesi)	Mucolisi cronica; azione antibiofilm-enhancer sulle matrici extracellulari (<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>A. baumannii</i>); riduzione della carica microbica nei secreti.

CRB-65= Confusion-Respiratory rate-Blood pressure-65 anni; non-CF = non-fibrosi cistica.

Dati confermati anche da una recente review sistematica con metanalisi di 19 RCT dove NAC riduce del 20% il rischio di riacutizzazioni in soggetti con BPCO moderata (RR= 0.80; IC 95% 0.66–0.98), senza eventi avversi seri¹².

Accanto a questo core di evidenze classiche, si è recentemente affermato un secondo razionale terapeutico di crescente rilievo nell'era dell'antimicrobico-resistenza: la NAC, attraverso il proprio gruppo sulfidrilico libero (-SH), interferisce con le proteine Dsb (*Disulphide Bond Proteins*) periplasmatiche, inducendo *misfolding* di enzimi critici per la resistenza (β -lattamasi, carbapenemasi) e disaggregando la matrice extracellulare dei biofilm batterici, con un'azione di antibiofilm-*enhancer* e di parziale ripristino della sensibilità antibiotica anche nei confronti di ceppi multiresistenti⁹.

Questo paradigma trova applicazione diretta proprio sui principali patogeni delle AECOPD: l'associazione orale tra NAC 600 mg/die e cefditoren contro biofilm di *Streptococcus pneumoniae* multiresistente determina una riduzione del 95% della vitalità batterica, inibendo l'adesione all'epitelio bronchiale¹³. Sul piano farmacocinetico, la somministrazione orale di 600 mg di NAC genera picchi di attività sierica tra la 1^a e la 3^a ora, con effetto misurabile fino a 24 ore, supportando uno schema di mono- somministrazione quotidiana sostenibile a domicilio.

Nella pratica del MMG, queste evidenze legittimano un impiego razionale e duale della NAC (**Tabella 2**): in cronico, come terapia *add-on* a basso costo nel paziente BPCO *frequent exacerbator* e bronchitico cronico, per ridurre frequenza e severità delle riacutizzazioni; in acuto, durante la riacutizzazione lieve-moderata domiciliare (criteri di Anthonisen) e nelle malattie broncopolmonari acute, in associazione

sinergica all'antibiotico (preferibilmente una β -lattamina) per potenziarne l'attività battericida, contrastare la formazione del biofilm e ridurre il rischio di fallimento terapeutico, persistenza microbica e ospedalizzazione.

C • Gestione delle bronchiectasie sintomatiche

Con il termine bronchiectasie sintomatiche si indicano le bronchiectasie, non correlate a fibrosi cistica, in cui la dilatazione bronchiale si associa a manifestazioni cliniche persistenti o ricorrenti. Nel setting della Medicina Generale vanno sospettate in presenza di tosse produttiva cronica, espettorato quotidiano o ricorrente (soprattutto se viscoso, mucopurulento o purulento), infezioni respiratorie ripetute, frequente ricorso ad antibiotici, emottisi anche lieve, dispnea, astenia o isolamento di patogeni respiratori, in particolare *P. aeruginosa*.

La conferma diagnostica richiede TC ad alta risoluzione e successiva valutazione eziologica e microbiologica, preferibilmente condivisa con lo pneumologo. La gestione deve essere orientata ai principali *treatable traits*: carico secretivo, alterata clearance mucociliare, infezione bronchiale cronica, infiammazione, frequenza delle riacutizzazioni e comorbidità. Le linee guida ERS 2025 raccomandano che i pazienti con bronchiectasie siano istruiti alle tecniche di clearance bronchiale e suggeriscono i trattamenti mucoattivi quando la sola *airway clearance* non controlla adeguatamente i sintomi¹⁴.

In questo contesto, la NAC può essere considerata un supporto farmacologico, soprattutto quando il muco è abbondante, viscoso, mucopurulento o difficilmente eliminabile, grazie all'azione mucolitica e al ruolo di precursore del GSH, con potenziale contributo al riequilibrio dello stress

ossidativo e alla modulazione dell'infiammazione cronica delle vie aeree. La NAC si integra ad altre strategie preventive come fisioterapia respiratoria, esercizio fisico, vaccinazioni, valutazione microbiologica e trattamento delle comorbidità in una strategia continuativa di riduzione del carico secretivo e prevenzione delle riacutizzazioni.

Le evidenze disponibili supportano soprattutto l'impiego prolungato. Nel registro spagnolo RIBRON, NAC a 600 mg/die per almeno 6 mesi è stata associata, rispetto al non utilizzo, a riduzione aggiustata del 27% delle riacutizzazioni, del 17% delle ospedalizzazioni e del 31% del carico complessivo di eventi, oltre a riduzione di volume e purulenza dell'espettorato¹⁵. Operativamente, questi dati aiutano a identificare il paziente candidato alla NAC - in particolare quello con espettorato cronico, abbondante o mucopurulento e/o riacutizzazioni ricorrenti - e indicano che il beneficio osservato in letteratura deriva da trattamenti continuativi di almeno 6 mesi. (**Tabella 3**)

D • Integrazione e Prevenzione

La NAC fornendo Cys per la sintesi del GSH, il più importante antiossidante intracellulare, contribuisce a ridurre lo stress ossidativo e a proteggere le cellule del sistema immunitario¹⁶. La NAC può ridurre la produzione di citochine pro-infiammatorie come TNF- α , IL-6 e IL-1 β , principalmente tramite l'inibizione della via di attivazione del NF- κ B¹⁷. In questo campo, la letteratura disponibile si concentra sull'effetto immunomodulante e antiossidante della NAC in contesti di infezioni virali e malattie infiammatorie.

La NAC agisce come antiossidante ripristinando il pool intracellulare di GSH ridotto, spesso consumato in condizioni associate a un aumento dello stress ossidativo¹⁸.

Tabella 3 - Dosaggi di NAC valutati negli studi e nei registri sulle bronchiectasie

SCENARIO CLINICO	COME RICONOSCERLO	DOSE NAC	DURATA	OBIETTIVO PRATICO
Bronchiectasie sintomatiche con basso carico secretivo	Tosse produttiva, espettorato viscoso, riacutizzazioni rare	600 mg/die nei dati RIBRON	6 mesi	Facilitare espettorazione e clearance
Fenotipo secretivo rilevante	Espettorato quotidiano abbondante, viscoso, mucopurulento o purulento	600 mg/die RIBRON	6 mesi	Ridurre volume e purulenza dell'espettorato

A tal proposito, nello studio di Meryk et al. viene analizzato come l'integrazione di antiossidanti, nello specifico Vitamina C e NAC, possa contrastare l'indebolimento del sistema immunitario dovuto all'avanzamento dell'età su modelli murini.

I ricercatori hanno dimostrato che queste sostanze riducono lo stress ossidativo nel midollo osseo e nella milza. I risultati evidenziano inoltre un potenziamento delle cellule dendritiche, fondamentali per attivare una risposta immunitaria vigorosa¹⁹.

In conclusione, a seguito di un incrementato interesse verso farmaci che hanno come target lo stress ossidativo e nonostante sia un farmaco "datato", la NAC è stata recentemente oggetto di diverse investigazioni nell'ambito della medicina respiratoria, sia per il solido razionale che per i risultati di numerosi clinical trials che hanno dimostrato l'efficacia e la tollerabilità del farmaco a supporto del suo uso come adiuvante alla terapia standard della BPCO²⁰.

Bibliografia

1. Pedre B, et al. The mechanism of action of N-acetylcysteine (NAC): The emerging role of H₂S and sulfane sulfur species. *Pharmacol Ther* 2021;228:107916.
2. Papi A, et al. Pharmacokinetics and safety of single and multiple doses of oral N-acetylcysteine in healthy chinese and caucasian volunteers: an open-label, phase I. *Adv Ther* 2021;38:468-78.
3. Sjödin K, et al. Metabolism of N-acetyl-L-cysteine. Some structural requirements for the deacetylation and consequences for the oral bioavailability. *Biochem Pharmacol* 1989;38:3981-85.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2026 Report. www.goldcopd.org (Accessed on November 18, 2025)
5. Cazzola M, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015;24:451-61.
6. Poole P, et al. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;5:CD001287.
7. Ansari SF, et al. N-acetylcysteine in the management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cureus* 2019;11:e6073.
8. Rhee CK, et al. The effect of nebulized N-acetylcysteine on the phlegm of chronic obstructive pulmonary disease: the NEWEST study. *BMC Pulm Med* 2024;24:434.
9. De Angelis M, et al. High activity of N-acetylcysteine in combination with beta-lactams against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics* 2022;11:225.
10. Valzano F, et al. Activity of N-acetylcysteine alone and in combination with colistin against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms and transcriptomic response to N-acetylcysteine exposure. *Microbiol Spectr* 2022;10:e0100622.
11. Pela R, et al. N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD. *Respiration* 1999;66:495-500.
12. López-Denis M, et al. Antioxidants as therapeutic tools in the management of COPD: a systematic review with meta-analysis. *Antioxidants* 2026;15:446.
13. Llamas M, et al. Combination of cefditoren and N-acetyl-L-cysteine shows a synergistic effect against multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* biofilms. *Microbiol Spectr* 2022;10:e0241122.
14. Chalmers JD, et al. European Respiratory Society clinical practice guideline for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2025;66:2501126.
15. Qi Q, et al. Effect of N-acetylcysteine on exacerbations of bronchiectasis (BENE): a randomized controlled trial. *Respir Res* 2019;20:73.
16. Tieu S, et al. N-acetylcysteine and its immunomodulatory properties in humans and domesticated animals. *Antioxidants* 2023;12:1867.
17. Tenório MCDS, et al. N-acetylcysteine (NAC): impacts on human health. *Antioxidants* 2021;10:967.
18. de Quay B, et al. Glutathione depletion in HIV-infected patients: role of cysteine deficiency and effect of oral N-acetylcysteine. *AIDS* 1992;6:815-19.
19. Meryk A, et al. Antioxidants N-acetylcysteine and vitamin C improve T cell commitment to memory and long-term maintenance of immunological memory in old mice. *Antioxidants* 2020;9:1152.
20. Santus P, et al. Oxidative stress and respiratory system: pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine. *COPD* 2014;11:705-17.