



Mucolitici e mucoregolatori nel trattamento della bronco-pneumopatia cronica ostruttiva

Mucolytic and mucoregulators agents in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease

Marco Mura

Riassunto

L'infiammazione delle vie aeree nella bronchite cronica (BC) e nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) determina una ipersecrezione di muco da parte delle cellule caliciformi e delle ghiandole submucose. Tali secrezioni bronchiali presentano inoltre proprietà reologiche anormali, con una aumentata viscoelasticità, per cui la clearance muco-ciliare risulta ridotta. Gli agenti mucoattivi sono in grado di modificare le proprietà fisico-chimiche delle secrezioni bronchiali, facilitandone l'espettorazione o riducendone la produzione. Nei soggetti affetti da BPCO, vari agenti mucolitici e mucoregolatori utilizzati a lungo termine si sono inoltre dimostrati in grado di ridurre significativamente il numero delle riacutizzazioni bronchitiche. La presente rassegna prende in esame i meccanismi d'azione e le evidenze clinico-sperimentali di vari agenti mucoattivi. Le proprietà mucoattive, antinfiammatorie ed antiossidanti della carbocisteina, della N-acetilcisteina e dell'erdosteina rendono questi farmaci i più promettenti per un loro impiego nel trattamento della BC e BPCO, soprattutto nei soggetti con riacutizzazioni frequenti e che richiedono l'ospedalizzazione.

Parole chiave: bronchite cronica, BPCO, mucolitici, mucoregolatori, antiossidanti.

Summary

Airway inflammation in chronic bronchitis (CB) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) determines mucus hypersecretion from goblet cells and sub mucosal glands. These secretions are characterized by abnormal rheologic properties, with increased viscosity and elasticity; therefore the mucus clearance is impaired. Mucoactive agents can modify the physical and chemical properties of bronchial secretions, increasing their expectoration and decreasing their production. In COPD patients, various mucolytic and mucoregulators agents have shown the capacity of significantly reducing the number of exacerbations. The present review analyses the effects and the clinical-experimental evidences regarding various mucoactive agents. The mucoactives, anti-inflammatory and anti-oxidant properties of carbocysteine, N-acetylcysteine and erdosteine provide the stronger rationale for their use in patients affected by CB and COPD, especially in those with frequent exacerbations that require hospitalisation.

Keywords: chronic bronchitis, COPD, mucolytic, mucoregulators, anti-oxidants.

INTRODUZIONE

Circa la metà dei fumatori sviluppa la bronchite cronica (BC) e circa il **15%** di chi fuma un pacchetto al giorno e il **25%** di chi ne fuma due è a rischio di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (1).

L'infiammazione delle vie aeree in entrambe le condizioni porta ad una ipersecrezione di muco da parte delle cellule caliciformi e delle ghiandole submucose, che presentano iperplasia e ipertrofia (2). Tali secrezioni bronchiali presentano proprietà reologiche anormali, con una aumentata viscosità ed elasticità, e

conseguentemente la clearance mucociliare risulta ridotta.

Sia i pazienti bronchitici che quelli broncopneumopatici lamentano esacerbazioni ricorrenti con peggioramento dei sintomi ed aumento del volume di secrezioni nelle vie aeree. Tali riacutizzazioni sono associate ad infiammazione delle vie aeree (3) e contribuiscono alla morbidità, al peggioramento della qualità di vita (4) e ad un aumento dei costi per il servizio sanitario (5). La severità delle riacutizzazioni dipende dalla severità della malattia ostruttiva (6).

Le esacerbazioni da bronchite e BPCO vengono comunemente trattate con an-

tibiotici e steroidi, ma appare di essenziale importanza avere a disposizione dei farmaci in grado di ridurre la frequenza delle riacutizzazioni. I farmaci mucoattivi determinano un incremento della espettorazione agendo sulle secrezioni bronchiali (7). Una rassegna sistematica dei 20 trial clinici più significativi condotti sugli agenti mucoattivi nella BC e BPCO ha rivelato che questi farmaci sono in grado di ridurre la frequenza di riacutizzazioni del 29% rispetto ai controlli non trattati, con una riduzione media di 0,07 esacerbazioni al mese e di 0,79 all'anno (1). Inoltre tutti gli studi senza eccezione hanno riportato una riduzione

Marco Mura

Dottore di Ricerca in Scienze Pneumo-Cardio-Toraciche / Thoracic Surgery Research Laboratory, Toronto General Hospital Research Institute, Toronto, Ontario, Canada - Dipartimento di Medicina Interna, Università Tor Vergata, Roma

ne della frequenza delle riacutizzazioni. In particolare, nei due studi in cui soggetti arruolati presentavano un FEV1 inferiore al 50% del predetto, la riduzione della frequenza di esacerbazioni è stata di 0,13 al mese e 0,8 in 6 mesi, suggerendo un maggiore effetto per quei pazienti piu' compromessi dal punto di vista funzionale (8-9). È interessante notare che oltre la metà degli studi considerati (11 su 20) sono stati effettuati in Italia (1).

COME AGISCONO I FARMACI MUCOATTIVI?

Gli agenti mucoattivi sono in grado di modificare le proprietà fisico-chimiche delle secrezioni bronchiali, facilitandone l'espettorazione o riducendone la produzione (2).

Tra questi agenti possiamo distinguere i mucolitici e i mucoregolatori.

PROPRIETÀ VISCOELASTICHE DELLE SECREZIONI BRONCHIALI

I maggiori determinanti della viscosità ed elasticità delle secrezioni dell'apparato respiratorio sono le fucomucine e le immunoglobuline IgG (10).

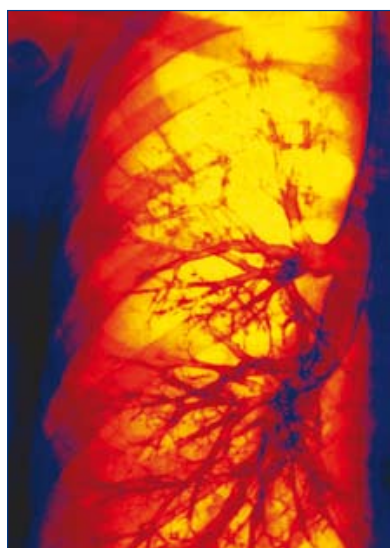
Le fucomucine sono presenti nelle glicoproteine purificate dal muco respiratorio (GM) e sono assenti nel siero (11). Le GM prodotte localmente dalle cellule caliciformi e dalle ghiandole submucose sono in gran parte responsabili della elevata viscoelasticità delle secrezioni bronchiali in condizioni di infiammazione delle vie aeree (11).

Le IgG invece sono largamente derivate dal siero e solo in parte prodotte localmente. Benché il meccanismo attraverso cui le IgG aumentano la viscoelasticità delle secrezioni non sia chiaro, il controllo dell'infiammazione risulta in grado di ridurre la viscoelasticità del muco attraverso una riduzione delle IgG (11).

Le subunità delle GM possono essere identificate in due diverse regioni peptidiche. La prima è costituita da un polipeptide arricchito da gruppi oligosaccaridici, attaccato alla serina e alla treonina; esso è resistente all'attacco proteolitico. La seconda è invece priva di glucidi e sensibile agli attacchi proteolitici (11).

Le proprietà viscoelastiche del muco

non dipendono solo dalla quantità di GM, ma anche dalla formazione di interconnessioni mediante legami molecolari nell'ambito del muco stesso. Le GM si formano attraverso l'associazione di subunità mediante ponti disulfidici, diventando in tal modo molecole molto grandi (11). Anche altri legami intermolecolari, quali i legami ionici, legami idrogeno e le forze di Van der Waals possono contribuire alla formazione di strutture complesse.



N-ACETILCISTEINA

La N-acetilcisteina (NAC) è dotata di un gruppo sulfidrilico libero che interrompe i legami disulfidici sulle GM, rompendo le strutture glicoproteiche in componenti meno viscosi (12). La NAC viene prima metabolizzata in cisteina ed aumenta i gruppi sulfidrilici tissutali. La NAC diminuisce pertanto la viscosità delle secrezioni. In uno studio in vitro la somministrazione di una soluzione di NAC al 10% ha determinato una diminuzione assai significativa della viscoelasticità del muco nasale purulento (13). La NAC è dotata anche di proprietà antiossidanti, essendo deacetilata in cisteina, che è un importante precursore del sistema del glutatione (14).

ERDOSTEINA

L'erdosteina è un agente espettorante derivato dalla omocisteina. L'erdosteina alla dose di 100-600 mg/kg si è dimostra-

ta in grado di attenuare l'inibizione della clearance muco-ciliare e l'infiltrazione di cellule infiammatorie in ratti sottoposti ad instillazione intratracheale di lipopolisaccaride (15). Tuttavia, nessun effetto veniva osservato sull'aumento della albumina e dei mucopolisaccaridi nel lavaggio broncoalveolare (BAL) (15).

In uno studio clinico randomizzato, controllato e in doppio cieco, condotto su 155 pazienti affetti da BPCO la somministrazione di erdoosteina 300 mg per 8 mesi ha determinato una riduzione significativa delle riacutizzazioni bronchitiche, assenza di perdita funzionale e miglioramento della qualità di vita, valutata con questionari specifici, rispetto ai controlli trattati con placebo (16).

L-CISTEINA ETIL ESTERE IDROCLORIDE

L-cisteina-etil-estere-idrocloride (CEE) è un altro mucolitico sulfidrilico utilizzato per via orale, soprattutto in Giappone. In uno studio, la CEE 300 mg/die per 4 settimane ha determinato una riduzione della viscoelasticità del muco in pazienti affetti da sinusite cronica (17). La CEE somministrata oralmente viene biotrasformata in NAC (11). Mancano però degli studi sulla BC e la BPCO.

DEOSSIRIBONUCLEASI

La deossiribonucleasi ricombinante umana è un enzima proteolitico che in vitro riduce l'adesività, viscosità ed elasticità delle secrezioni provenienti da pazienti con fibrosi cistica (11). Successivi studi clinici ne hanno documentato l'efficacia e la sicurezza nei pazienti con fibrosi cistica (18). Uno studio in vitro ne ha dimostrato l'efficacia anche sulle secrezioni ottenute da pazienti con BC (19). Anche in questo caso sono necessari trial clinici per valutarne l'efficacia nei pazienti con BC e BPCO.

AMBROXOLO

L'ambroxolo (trans-4-(2-amino-3,5-dibromobenzilamino)-cicloesano-idrocloride) stimola la secrezione mucosa promuovendone anche una normalizzazione della viscosità (20). L'ambroxolo ha anche azione antinfiammatoria, inibendo la produzione di citochine e di metaboliti dell'acido arachidonico,

ed antiossidante, agendo da scavenger del radicale idrossile e dell'acido ipocloroso (20). Il trattamento con ambroxolo (72 mg 2 v./die) per un anno di 242 soggetti affetti da BPCO non ha però determinato una significativa diminuzione delle riacutizzazioni bronchitiche rispetto ai soggetti trattati con il placebo (21). Un effetto vantaggioso in termini di giorni liberi da malattia veniva tuttavia osservato nei 45 pazienti più compromessi dal punto di vista funzionale (21). Questi risultati dovrebbero essere quindi confermati da studi più ampi e focalizzati su popolazioni di soggetti con incapacità ventilatoria ostruttiva più pronunciata.

CARBOCISTEINA: UN AGENTE MUCOREGOLATORE E ANTIOSSIDANTE

La carbocisteina (SCMC) è un derivato della cisteina in cui i gruppi sulfidrici sono bloccati da un residuo di acido carbossilico (22). SCMC svolge una differente azione sulle secrezioni, modificandone l'equilibrio della sintesi delle glicoproteine a livello delle cellule secernenti il muco nelle vie aeree (23). SCMC può quindi essere definita un agente mucoregolatore, capace di correggere i disordini nella sintesi delle glicoproteine e normalizzando la funzione secretoria della mucosa bronchiale (22).

MECCANISMI DI AZIONE DELLA CARBOCISTEINA

La ingestione di SCMC 50 mg/kg/die determina una aumentata sintesi delle mucine ricche di acido sialico (sialomucine) e una riduzione delle fucomucine. A causa dei loro gruppi carbossilici periferici le sialomucine si possono attaccare a numerose molecole, quali acqua, proteine, peptidi (22). La struttura viscoelastica delle secrezioni mucose bronchiali ne risulta modificata, facilitandone l'espettorazione e la clearance muco-ciliare e diminuendo il rischio di sovrainfezione e di rimodellamento delle vie aeree.

Più recentemente il gruppo tioetere contenuto nella SCMC sale di lisina monoidrato (SCMC-Lys) ha mostrato la capacità di ridurre l'infiammazione

delle vie aeree (24). In modelli animali SCMC-Lys somministrata oralmente (300 mg/kg) si è dimostrata in grado di ridurre l'infiltrazione di neutrofili ed eosinofili indotta da instillazione intratracheale di interleuchina 1 beta (5 ng) o ad instillazione intrapleurica di carragenina (200 ml di soluzione al 2%) (25). Nello stesso studio SCMC-Lys si è rivelata capace di constatare in modo dose-dipendente l'iperreattività bronchiale e l'infiltrazione di eosinofili indotte dalla esposizione sperimentale al fumo di tabacco per 10 minuti consecutivi (25). I meccanismi alla base di questa azione antinfiammatoria rimangono tuttora da chiarire completamente; tra di essi vi potrebbero essere un effetto broncodilatatore diretto sulla muscolatura liscia delle vie aeree, gli effetti sulle secrezioni mucose e gli effetti antiossidanti, discussi di seguito (25).

Un recente studio ha evidenziato anche un possibile effetto diretto sull'attivazione dei neutrofili. Neutrofili isolati da campione di sangue umano sono stati preincubati con diverse concentrazioni di SCMC ed incubati con N-formil-metionil-leucil-fenilalanina (FMLP), un peptide chemiotattico in grado di attivare i neutrofili. Il trattamento con 10 mg/ml o più di SCMC ha determinato sui neutrofili una riduzione dell'attività chemiotattica e dell'aderenza FMLP-mediata alle cellule endoteliali dei vasi polmonari e una riduzione della produzione di inositolo 1,4,5-trifosfato e di diacilglicerolo, due marker dell'attivazione dei neutrofili (26).

Proprietà antiossidanti di SCMC-Lys sono state suggerite da studi in vitro condotti su polimorfonucleati neu-

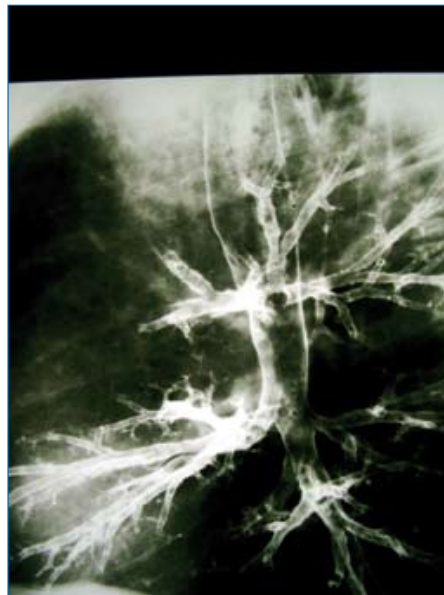
trofili attivati, in cui la SCMC-Lys si è dimostrata un efficiente scavenger di radicali liberi dell'ossigeno quali il radicale idrossile e l'acido ipocloroso (27). Questa proprietà viene svolta attraverso l'ossidazione del gruppo tioetere della SCMC-Lys (27). L'attività di scavenger si accompagnava inoltre alla riduzione della produzione di interleuchina 8, uno dei maggiori mediatori del reclutamento dei neutrofili, da parte delle cellule mononucleate del sangue periferico (27). Simili osservazioni sulle proprietà antiossidanti della SCMC-Lys sono state riportate su altri sistemi produttori di ROS (BAL da pazienti con BPCO e siero umano trattato con ultrasuoni e cellule endoteliali in coltura trattate con elastasi) (28). In questo caso l'azione inibitrice si svolgeva anche sulla produzione di anione superossido (28).

A conferma degli studi sperimentali, uno studio clinico condotto su 40 soggetti con BPCO riacutizzata, di cui 15 trattati con SCMC-Lys 2,7 g/die per via orale per 6 mesi, ha dimostrato una marcata riduzione dello 8-isoprostano,

un marcatore dello stress ossidativo, e della interleuchina 6 (IL-6), un marcatore dell'infiammazione, nell'esalato condensato dei pazienti trattati con SCMC-Lys rispetto ai livelli riscontrati al momento della riacutizzazione e rispetto ai controlli non trattati (29). È stata anche evidenziata una correlazione significativa tra

i livelli di 8-isoprostano e IL-6 (29). Questo è il primo studio clinico che ha messo in evidenza le proprietà non solo mucoregolatrici ma anche anti-ossidanti della SCMC-Lys.

Dato il riconosciuto ruolo oncogenico



dei ROS contenuti nel fumo di tabacco (30), queste osservazioni sul ruolo antiossidante, oltre che mucoregolatore e antinfiammatorio, della SCMC-Lys rivestono una particolare importanza nella prevenzione della BPCO e del cancro del polmone nei soggetti fumatori ed ex-fumatori.

CONCLUSIONI

Gli agenti mucoattivi possono limitare o prevenire l'ostruzione bronchiale

normalizzando le caratteristiche reologiche delle secrezioni bronchiali e riducendo l'edema della mucosa e il broncospasmo. La carbocisteina, la NAC e la erdoesteina hanno mostrato le proprietà e le evidenze clinico-sperimentali più promettenti per un loro impiego nel trattamento della BPCO. Le loro proprietà antinfiammatorie potrebbero rivelarsi molto utili anche nel trattamento dell'asma e della panbronchiolite diffusa (2). Futuri trial clinici su

larga scala e multicentrici sono comunque richiesti per valutare il ruolo definitivo dei mucoattivi nei pazienti con riacutizzazioni bronchitiche frequenti e prolungate o che richiedono l'ospedalizzazione. ■

Bibliografia

- Poole J, Black, PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *British Medical Journal* 2001;322:12171-1276.
- Rubin BK. The pharmacologic approach to airway clearance: mucoactive agents. *Respir Care* 2002;47(7):818-22.
- Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2003;48(12):1204-13; discussion 1213-5.
- Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5 Pt 1):1418-22.
- Feinleib M, Rosenberg HM, Collins JG, DeLozier JE, Pokras R, Chevarley FM. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(3 Pt 2):S9-18.
- MacNee W, Calverley PM. Chronic obstructive pulmonary disease. 7: Management of COPD. *Thorax* 2003;58(3):261-5.
- Del Donno M, Olivieri D. Mucoactive drugs in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998;53(6):714-9.
- Committee BTSR. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985;40:832-835.
- Petty T. The national mucolytic study: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of iodinated glycerol in chronic obstructive bronchitis. *Chest* 1990;97:75-83.
- Majima Y, Harada T, Shimizu T, Takeuchi K, Sakakura Y, Yasuoka S, et al. Effect of biochemical components on rheologic properties of nasal mucus in chronic sinusitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):421-6.
- Majima Y. Mucoactive medications and airway disease. *Paediatr Respir Rev* 2002;3(2):104-9.
- Sheffner AL. The reduction in vitro in viscosity of mucoprotein solutions by a new mucolytic agent, N-acetyl-L-cysteine. *Ann N Y Acad Sci* 1963;106:298-310.
- Rhee CS, Majima Y, Cho JS, Arima S, Min YG, Sakakura Y. Effects of mucokinetic drugs on rheological properties of reconstituted human nasal mucus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125(1):101-5.
- Mura M, Zaga' V, Fabbri M. Strategie di oncoprevenzione con antiossidanti nei confronti dei radicali liberi del fumo di tabacco. *Tabaccologia* 2003;3:23-28.
- Hosoe H, Kaise T, Ohmori K. Erdosteine enhances mucociliary clearance in rats with and without airway inflammation. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1998;40(3):165-71.
- Moretti M, Bottrighi P, Dallari R, Da Porto R, Dolcetti A, Grandi P, et al. The effect of long-term treatment with erdoesteina on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp Clin Res* 2004;30(4):143-52.
- Majima Y, Hirata K, Takeuchi K, Hattori M, Sakakura Y. Effects of orally administered drugs on dynamic viscoelasticity of human nasal mucus. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(1):79-83.
- Zahn JM, Girod de Bentzmann S, Deneuille E, Perrot-Minnot C, Dabadie A, Pennaforte F, et al. Dose-dependent in vitro effect of recombinant human DNase on rheological and transport properties of cystic fibrosis respiratory mucus. *Eur Respir J* 1995;8(3):381-6.
- Puchelle E, Zahn JM, de Bentzmann S, Groskopf C, Shak S, Mougel D, et al. Effects of rhDNase on purulent airway secretions in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1996;9(4):765-9.
- Gillissen A, Nowak D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in anti-oxidant therapy. *Respir Med* 1998;92(4):609-23.
- Malerba M, Ponticciello A, Radaeli A, Bensi G, Grassi V. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial). *Pulm Pharmacol Ther* 2004;17(1):27-34.
- Puchelle E, Aug F, Polu JM. Effect of the mucoregulator S-carboxy-methyl-cysteine in patients with chronic bronchitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;14(3):177-84.
- Garcet S, Servin A, Huyen VN. (Effect of a prolonged treatment by S-carboxy-methyl-cysteine on the disturbances of the pulmonary protein synthesis induced by sulfur dioxide in the rat). *C R Seances Soc Biol Fil* 1974;168(1):43-6.
- Barnes PJ. New concepts in chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Med* 2003;54:113-29.
- Asti C, Melillo G, Caselli GF, Daffonchio L, Hernandez A, Clavenna G, et al. Effectiveness of carbocysteine lysine salt monohydrate on models of airway inflammation and hyperresponsiveness. *Pharmacol Res* 1995;31(6):387-92.
- Ishii Y, Kimura T, Morishima Y, Mochizuki M, Nomura A, Sakamoto T, et al. S-carboxymethylcysteine inhibits neutrophil activation mediated by N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine. *Eur J Pharmacol* 2002;449(1-2):183-9.
- Brandolini L, Allegretti M, Berdini V, Cervellera MN, Mascagni P, Rinaldi M, et al. S-carboxysteine lysine salt monohydrate (SCMC-LYS) is a selective scavenger of reactive oxygen intermediates (ROIs). *Eur Cytokine Netw* 2003;14(1):20-6.
- Pinamonti S, Venturoli L, Leis M, Chicca M, Barbieri A, Sostero S, et al. Antioxidant activity of carbocysteine lysine salt monohydrate. *Panminerva Med* 2001;43(3):215-20.
- Carpagnano GE, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Spanevello A, Stefano A, Di Gioia G, et al. Exhaled Interleukine-6 and 8-isoprostane in chronic obstructive pulmonary disease: effect of carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-Lys). *Eur J Pharmacol* 2004;505(1-3):169-75.
- Zaga' V, Mura, M, Fabbri M. Ruolo oncogenetico dei radicali liberi nel fumo di tabacco. *Tabaccologia* 2003; 2:27-32.
- Fletcher C., Peto R. Tinker C., et al. The Natural History of Chronic Bronchitis and Emphysema. Oxford, Oxford University Press, 1976.