

Ruolo dell'ipersecrezione mucosa e dei farmaci mucolitici nella BPCO

Franco Carnesalli

Medico di medicina generale, Milano
Dipartimento di Pneumologia AIMEF

Alcuni dati, anche se sperimentali, pongono in discussione il ruolo unico dell'infiammazione nella genesi ed evoluzione della BPCO, ipotizzando anche altri meccanismi. In tale contesto i mucolitici mostrano proprietà ed evidenze clinico-sperimentali promettenti per un loro impiego nel trattamento della BPCO

Il medico di famiglia che voglia utilizzare in modo logico o mirato i farmaci mucolitici in un paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) si trova di fronte a un dilemma: basarsi sulla personale esperienza quotidiana o rispettare, pur nell'autonomia precrittiva, le linee guida di riferimento per la BPCO (GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). L'esperienza ci mostra che se in un paziente con BPCO, fumatore o meno, si presenta una riacutizzazione bronchiale lieve o grave, viene messo in atto un frequente (forse eccessivo) uso di antibiotici e un incremento del trattamento di base e di altre terapie di supporto. Frequentemente viene

anche aggiunta la prescrizione di un farmaco mucolitico, per via inalatoria od orale: è intuitivo che la presenza di muco denso e abbondante suggerisca l'uso di un farmaco che riduca la viscosità del secreto bronchiale, facilitandone l'eliminazione attraverso i comuni meccanismi mucociliari.

Nelle linee guida (tabella 1) i mucolitici vengono però riportati come farmaci di scarsa efficacia e il loro uso viene demotivato.

Le considerazioni epidemiologiche sulla BPCO sono note (patologia presente tra le sei più frequenti cause di morte, con un trend in continuo aumento e una costante crescita delle schede di dimissione ospedaliera e del numero di accessi ospedalieri, con una forte ed evidente stagionalità), ma i dati sono meritevoli di ulteriori riflessioni. Infatti, nonostante l'impegno profuso nel trattamento, con forte attenzione alle riacutizzazioni, all'andamento del FEV1, alla mortalità e soprattutto alla qualità di vita, il successo tarda a rendersi manifesto. Anche le ultime ricerche sulle diverse associazioni steroide-beta₂-agonisti in termini di outcomes stabiliscono conclusioni interessanti, ma non definitive.

È anche vero che nello schema centrale delle principali linee guida viene evidenziato il ruolo fondamentale dell'infiammazione e del successivo rimodellamento delle piccole vie aeree e che questo modello è servito per costruire l'attuale protocollo terapeutico: il fumo di sigaretta, associato ad altri fattori ambientali, genetici e ai meccanismi amplificanti il danno, determinano un'importante infiammazione bronchiale, tale da

causare la distruzione del parenchima polmonare e scatenare la malattia delle piccole vie aeree.

La teoria "infiammazione-rimodellamento" non è però sufficiente a spiegare completamente la BPCO.

■ Proprietà viscoelastiche delle secrezioni bronchiali

L'uso dei beta₂-agonisti, degli anticolinergici e degli steroidi, pur se in certe condizioni, è supportato da numerose evidenze maturate nel corso degli anni, che hanno permesso alla pneumologia di affrontare una patologia dirompente e per ampi versi incontrollabile come la BPCO e i danni da fumo di sigaretta.

Va però segnalata la presenza di altre evidenze, che pur senza assurgere a soluzione del problema, ambiscono a rappresentare un ruolo importante nella patogenesi della BPCO e di conseguenza anche nella strategia terapeutica.

Gli agenti mucoattivi sono in grado di modificare le proprietà fisico-chimiche delle secrezioni bronchiali, facilitandone l'espettorazione o riducendone la produzione. Tra questi agenti possiamo distinguere i mucolitici e i mucoregolatori.

I maggiori determinanti della viscosità ed elasticità delle secrezioni dell'apparato respiratorio sono le fucomucine e le immunoglobuline IgG. Le fucomucine sono presenti nelle glicoproteine purificate dal muco respiratorio e sono assenti nel siero. Prodotte localmente dalle cellule caliciformi e dalle ghiandole submucose, esse sono in gran parte responsabili dell'elevata viscoelasticità delle secre-

Tabella 1

Linee guida GOLD (BPCO stabile)

- La vaccinazione antinfluenzale riduce del 50% la comparsa di patologie gravi e la mortalità.
- Le vaccinazioni antinfluenzale ed antipneumococcica per via parenterale dovrebbero essere offerte a tutti i pazienti con BPCO.
- Gli antiossidanti possono ridurre la frequenza di riacutizzazioni nei soggetti non in trattamento regolare con steroidi inalatori.
- Gli immunomodulanti possono ridurre la frequenza di riacutizzazioni, tuttavia non vi è sufficiente evidenza per raccomandarne l'uso.
- Per altri farmaci (mucolitici, antitussivi, stimolanti respiratori ecc.) l'evidenza di efficacia è scarsa.

www.goldcopd.it

zioni bronchiali in condizioni di infiammazione delle vie aeree.

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

Le proprietà viscoelastiche del muco non dipendono solo dalla quantità di fucomucine, ma anche dalla formazione di interconnessioni mediante legami molecolari nell'ambito del muco stesso. Le fucomucine si formano attraverso l'associazione di subunità mediante ponti disulfidrici, diventando in tal modo molecole molto grandi. Anche altri legami intermolecolari, quali i legami ionici, legami a idrogeno e la forza di Van der Waal possono contribuire alla formazione di strutture complesse.

Un recente studio sperimentale condotto su modelli animali propone un meccanismo alternativo sulla reazione della mucosa bronchiale, che per prima risponde alle ingiurie provenienti dall'esterno: le piccole vie aeree dei ratti esposti al fumo producevano una certa quantità di fattori di crescita profibrotica, connettivale e di procollagene di tipo 1, con un meccanismo di automantenimento al momento dell'instaurarsi della cronicità (figura 1).

Similmente a livello dei bronchi ci sono caratteristici mutamenti come l'iperplasia generalizzata epiteliale e delle cellule secretorie, così come nei soggetti con BPCO sono presenti accumuli di muco e follicoli linfoidi, assenti nei sani, con metaplasia squamosa.

Un recente editoriale di Brusasco et al. aggiunge ulteriori speculazioni sul possibile aumento della produzione di muco dalle goblet cells, o sulla incapacità di espulsione mucociliare o per una modificazione qualitativa del muco stesso, con maggiore adesività alle pareti delle vie aeree. Questi dati pongono in discussione il ruolo unico dell'infiammazione nella genesi ed evoluzione della malattia, motivando in molti casi la scarsa efficacia della terapia tradi-

zionale comunemente usata.

Da qui deriva la possibilità di fenotipi diversi da soggetto a soggetto, con variabilità diverse da periodo a periodo. Una revisione della letteratura nella banca dati Cochrane Library su studi che affrontano l'efficacia degli interventi per il trattamento farmacologico della BPCO stabile e delle sue riacutizzazioni ha mostrato che nei pazienti con BPCO i mucolitici sono in grado di ridurre le esacerbazioni acute della malattia, di ridurre i giorni di malattia e i giorni di impiego degli antibiotici (figura 2).

Sono state individuate 36 revisioni che sono state raggruppate in base alla terapia prescelta e, per quanto riguarda i mucolitici, somministrati

per almeno due mesi, sono stati scelti 26 studi controllati randomizzati pubblicati fino al giugno 2005.

Tra i 7.335 soggetti con BPCO trattati con mucolitici orali vs placebo vi è una riduzione statisticamente significativa nel numero di riacutizzazioni per paziente rispetto al placebo. Nel gruppo di controllo si è osservata un'incidenza di riacutizzazioni pari a 2.6/anno (riduzione del 20%) e una riduzione del numero di giorni di disabilità. Il numero di soggetti che rimane senza riacutizzazione è maggiore nel gruppo trattato con mucolitico. Non vi sono differenze statisticamente significative nella funzione polmonare o negli eventi avversi.

A conclusioni simili è giunto un la-

Figura 1

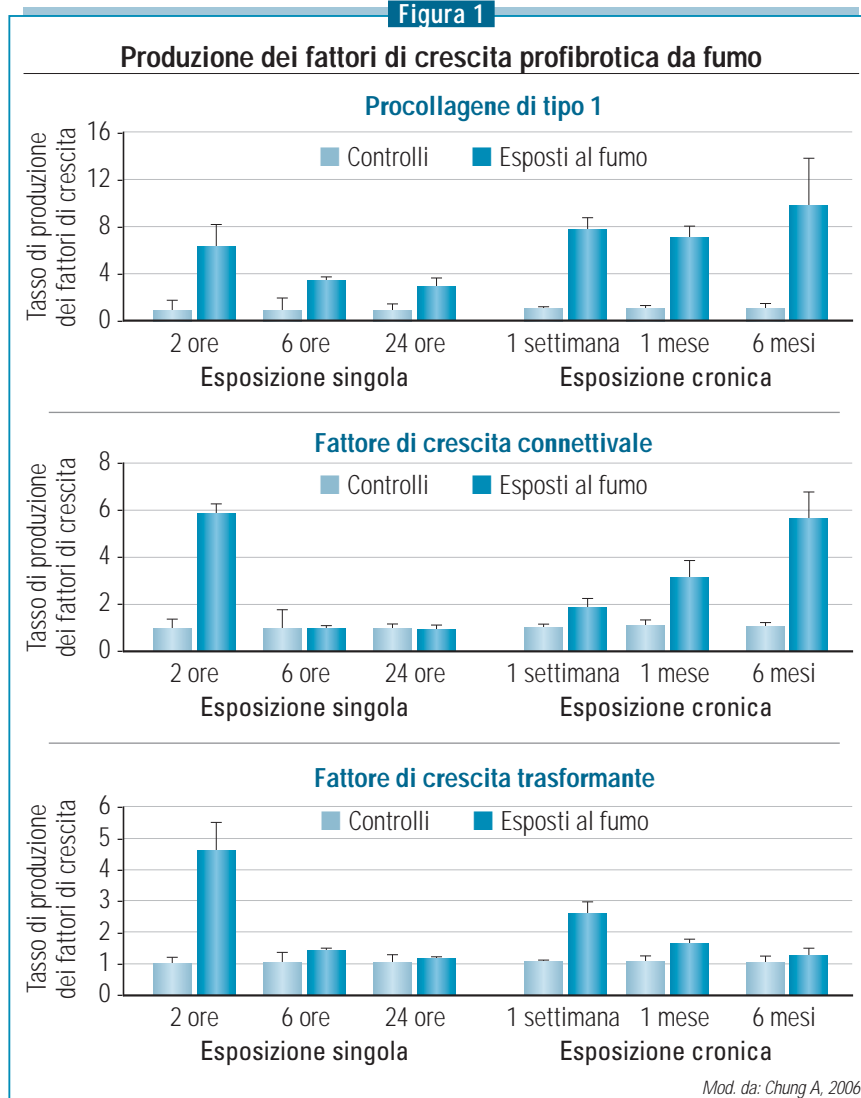
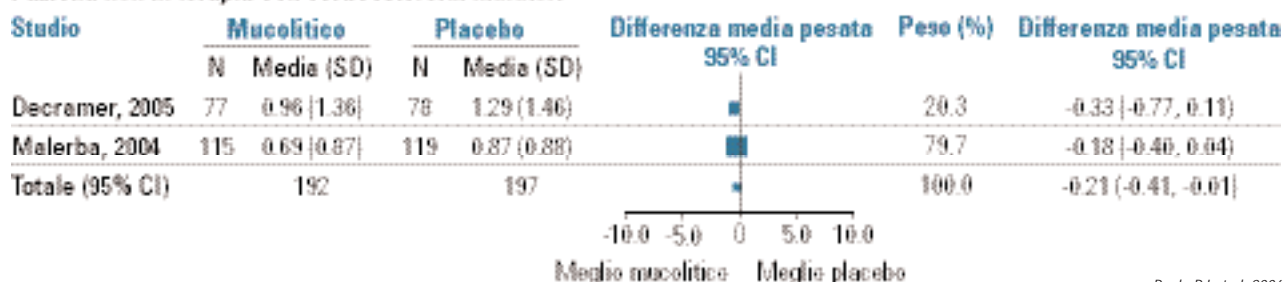


Figura 2

Numero di esacerbazioni di BPCO per pazienti per anno: mucolitico vs placebo (metanalisi)

Pazienti non in terapia con corticosteroidi inalatori



Poole PJ et al, 2006

voro della Società americana di geriatria, dove le esacerbazioni sono diminuite del 70%.

■ Carbocisteina: agente mucoregolatore e antiossidante

La carbocisteina (CMC) è un derivato della cisteina, in cui i gruppi sulfidici sono bloccati da un residuo di acido carbossilico. La molecola, che svolge una differente azione sulle secrezioni, modificando l'equilibrio della sintesi delle glicoproteine a livello delle cellule secernenti il muco nelle vie aeree, può essere definita un agente mucoregolatore, capace di correggere i disordini nella sintesi delle glicoproteine e normalizzando la funzione secretoria della mucosa bronchiale. L'assunzione di carbocisteina 50 mg/kg/die determina un'aumentata sintesi delle mucine ricche di acido sialico (sialomucine) e una riduzione delle fucumucine. A causa dei loro gruppi carbossilici periferici le sialomucine si possono attaccare a numerose molecole (acqua, proteine, peptidi). La struttura viscoelastica delle secrezioni mucose bronchiali ne risulta modificata, facilitandone l'espettorazione e la clearance mucociliare e diminuendo il rischio di sovrainfezione e di rimodellamento delle vie aeree.

Il gruppo tioetere contenuto nella carbocisteina sale di lisina monoidrato (SCMC-Lys) ha mostrato in modelli animali la capacità di ridurre l'infiammazione delle vie aeree, come infiltrazione di neutrofili ed eosinofili, rivelandosi in grado di contrastare in modo dose-dipendente l'iperattività bronchiale e l'infil-

trazione di eosinofili indotte dall'esposizione sperimentale al fumo di tabacco per 10 minuti consecutivi. I meccanismi alla base di questa azione antinfiammatoria rimangono tuttora da chiarire completamente; tra essi vi potrebbero essere un effetto broncodilatatore diretto sulla muscolatura liscia delle vie aeree, gli effetti sulle secrezioni mucose e gli effetti antiossidanti.

Il trattamento con 10 mg/ml di carbocisteina ha determinato sui neutrofili una riduzione dell'attività chemiotattica e dell'aderenza FMLP (N-formil-metionil-leucil-fenilalanina)-mediata alle cellule endoteliali dei vasi polmonari e una riduzione della produzione di marker dell'attivazione dei neutrofili (inositolo 1,4,5-trifosfato e diacilglicerolo). In studi in vitro, condotti su polimorfonucleati neutrofili attivati, sono state suggerite le proprietà antiossidanti di SCMC-Lys, che si è dimostrata un efficiente scavenger di radicali liberi dell'ossigeno.

L'attività di scavenger si accompagnava anche alla riduzione della produzione di interleuchina 8, uno dei maggiori mediatori del reclutamento dei neutrofili, da parte delle cellule mononucleate del sangue periferico. Dato il riconosciuto ruolo ontogenetico dei radicali liberi dell'ossigeno contenuti nel fumo di tabacco, 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 CMC (carbocisteina) e la NAC (N-acetilcisteina) 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.

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

- Brandolini L et al. Carbocysteine lysine salt monohydrate is a selective scavenger of reactive oxygen intermediates (ROIs). *Eur Cytokine Netw* 2003; 14: 20-6.
- Brusasco V et al. Airways inflammation in COPD: friends or foe? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 425-6.
- Carignano GE et al. Exhaled Interleukin-6 and 8-isoprostane in chronic obstructive pulmonary disease: effect of carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-Lys). *Eur J Pharmacol* 2004; 505: 169-75.
- Churg A et al. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1327-34.
- Ishii Y et al. S-carboxymethylcysteine inhibits neutrophil activation mediated by N-formyl-methionylleucyl-phenylalanine. *Eur J Pharmacol* 2002; 449: 183-9.
- Poole PJ et al. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD001287.
- Randell SH. Airway epithelial stem cells and the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 718-25.
- Yasuda H et al. Carbocysteine reduces frequency of common cold and exacerbations in patients with COPD. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 378-80.
- www.goldcopd.it