

# Nuove prospettive terapeutiche nella BPCO: il ruolo della N-acetilcisteina

## New therapeutic perspectives in COPD: role of N-acetylcysteine



Gennaro D'Amato<sup>1</sup> (foto)  
 Carolina Vitale<sup>2</sup>  
 Alessandro Sanduzzi<sup>3</sup>  
 Gennaro Liccardi<sup>4</sup>  
 Anna Stanzola<sup>2</sup>  
 Antonio Molino<sup>2</sup>  
 Maria D'Amato<sup>2</sup>

### Riassunto

La BPCO è la più comune malattia respiratoria cronica nel mondo ed è gravata da elevati costi socio-economici destinati a crescere nei prossimi decenni. Nella patogenesi e nella progressione della BPCO gioca un ruolo chiave lo stress ossidativo che è strettamente legato all'infiammazione; l'evento infiammatorio iniziale colpisce le piccole vie aeree ed esita nella distruzione delle stesse, unitamente ad una riduzione della sezione trasversale delle restanti vie respiratorie. I dati presenti in letteratura suggeriscono che l'attenuazione dello stress ossidativo, attraverso agenti antiossidanti, sarebbe in grado di ridurre il danno polmonare. Attualmente l'unico antiossidante disponibile per il trattamento di pazienti con BPCO è l'N-acetilcisteina (NAC), un farmaco noto da tempo per avere sia effetti mucolitici che proprietà anti-infiammatorie/antiossidanti. Recentemente diversi studi hanno fornito dati oggettivi sull'efficacia del trattamento a lungo termine e ad alte dosi (1200 mg/die) della NAC nei pazienti con BPCO in fase stabile; la NAC si è dimostrata in grado di ridurre significativamente la frequenza delle riacutizzazioni e di migliorare altre variabili quali, ad esempio, la funzionalità delle piccole vie respiratorie. Recenti evidenze indicano che la diagnosi precoce della BPCO potrebbe rivelarsi molto utile ai fini terapeutici. Sembra infatti che il periodo di più rapido declino della funzione polmonare si verifichi negli stadi iniziali della BPCO, ossia molto prima di quanto si pensasse in passato; ciò suggerisce che nelle fasi iniziali della BPCO, oltre alla cessazione del fumo, l'adozione di un trattamento farmacologico potrebbe rallentare la progressione della malattia, prevenendo la distruzione delle piccole vie aeree di conduzione e l'instaurarsi dell'enfisema. Ulteriori studi sono necessari per comprendere se la diagnosi e il trattamento farmacologico precoce della BPCO siano realmente in grado di modificare la storia naturale della malattia e di incidere sulle morbidità e la mortalità ad essa associate.

### Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the most common chronic lung disease in the world, and its associated health burdens and costs are mounting. Oxidative stress has been implicated in the pathogenesis and progression of COPD and is closely linked to inflammation. The initial inflammatory event takes place in the small conducting airways and results in a dramatic reduction in the number of airways, together with a reduction in the cross-sectional area of remaining airways. Attenuation of oxidative stress would be expected to result in reduced pulmonary damage. At present the only antioxidant available for the treatment of patients with COPD is N-acetylcysteine (NAC), an older drug known to have both mucolytic effects and anti-inflammatory/antioxidant properties. Recently several studies have provided objective data on the effects of high-dose (1200 mg/daily) long-term NAC treatment in the prevention of COPD exacerbations and other outcome variables such as improved small airways function. Recent studies indicate that the early detection of COPD could be very useful for therapeutic purposes. It seems that the period of most rapid decline in lung function may occur much earlier than previously thought, that is in the early stages; this suggests that in the early stages of COPD, in addition to smoking cessation, the adoption of a drug treatment could slow the progression of the disease, preventing the destruction of small conducting airways and the onset of emphysema. Further studies are needed to understand whether the early detection and drug treatment of COPD are really able to modify the natural history of this disease and to affect its morbidity and mortality.

### Parole chiave

BPCO • Stress ossidativo • Specie reattive dell'ossigeno (ROS) • N-acetilcisteina (NAC) • Infiammazione • Aggravamenti • Piccole vie aeree • Diagnosi e trattamento precoce

### Key words

COPD • Oxidative stress • Reactive oxygen species (ROS) • N-acetylcysteine (NAC) • Inflammation • Exacerbations • Small airways • Early diagnosis and treatment

<sup>1</sup> Responsabile Gruppo di Studio AIPO "BPCO, Asma e Malattie Allergiche", Coordinatore Commissione GARD "Ambiente, Clima e Salute Respiratoria", Chairman Committee and Task Force on "Air Pollution, Climate Change and Allergic Respiratory Diseases" World Allergy Organization; <sup>2</sup> Pneumotisiologia "Federico II", Dipartimento di Pneumologia, Az. Ospedaliera di Alta Specializzazione "Dei Colli", Università "Federico II" - Napoli; <sup>3</sup> Il Pneumotisiologia "Federico II", Dipartimento di Pneumologia, Az. Ospedaliera di Alta Specializzazione "Dei Colli", Università "Federico II", Napoli; <sup>4</sup> Divisione di Malattie Respiratorie e Allergiche, Dipartimento di Malattie Respiratorie, Azienda Ospedaliera di Alta Specializzazione "A. Cardarelli", Napoli

Ricevuto il 23-5-2014.

Accettato il 14-7-2014.



Gennaro D'Amato  
 Centro Studi Salute e Ambiente  
 rione Sirignano, 10  
 80121 Napoli  
 gdamatomail@gmail.com

**Abbreviazioni e formule**

GSH: Glutathione, HDAC2: istone deacetilasi 2,  $H_2O_2$ : perossido di idrogeno, HOCL: acido ipocloroso, NAC: N-acetilcisteina, NF-kB: fattore nucleare-kB,  $O_2^{\bullet-}$ : radicale superossido,  $OH^{\bullet}$ : radicale ossidrilico, PRRs: pattern recognition receptors

**Abbreviations and formulas**

GSH: Glutathione, HDAC2: histone deacetylase 2,  $H_2O_2$ : hydrogen peroxide, HOCL: hypochlorous acid, NAC: N-acetylcysteine, NF-kB: nuclear factor-kB,  $O_2^{\bullet-}$ : superoxide radical,  $OH^{\bullet}$ : hydroxyl radical, PRRs: pattern recognition receptors

## Introduzione

La BPCO è una delle più importanti cause di morte nel mondo ed è la più comune causa di insufficienza e di invalidità respiratoria cronica nei Paesi industrializzati, dove la prevalenza è in costante aumento <sup>1</sup>. La BPCO è attualmente definita come una malattia cronica prevenibile e trattabile, caratterizzata da una limitazione persistente al flusso, che è generalmente evolutiva, associata ad una abnorme risposta infiammatoria delle vie aeree del polmone all'inalazione del fumo di sigaretta o di altri inquinanti <sup>2</sup>. L'infiammazione cronica è responsabile del rimodellamento e dell'ispessimento delle piccole vie aeree, caratteristici della malattia <sup>3,4</sup>. Lo stress ossidativo è strettamente legato all'infiammazione <sup>5</sup>.

Per stress ossidativo si intende uno squilibrio tra la produzione di ossidanti, generalmente indicati come "specie reattive dell'ossigeno" (ROS reactive oxygen species) e i sistemi di difesa antiossidanti. In condizioni fisiologiche la cellula mantiene al suo interno uno stato riducente grazie ad un bagaglio di enzimi e molecole che controbilanciano la produzione di ROS. Lo stress ossidativo si instaura quando la generazione di ROS eccede le capacità antiossidanti della cellula stessa, o se si verifica una diminuzione dei meccanismi di detossificazione. Gli ossidanti (ROS) comprendono i radicali liberi, quali il radicale superossido ( $O_2^{\bullet-}$ ) che si forma dall' $O_2$  molecolare per perdita di un elettrone, ed il radicale ossidrilico ( $OH^{\bullet}$ ), più altri derivati non radicali dell' $O_2$  quali il perossido di idrogeno ( $H_2O_2$ ) e l'acido ipocloroso (HOCL).

Le specie reattive dell' $O_2$  sono implicate nella patogenesi di svariate malattie (cancro, cardio-e vasculopatie, neuropatie, diabete, epatopatie, ecc.). Molti tessuti sono esposti al danno ossidativo ma per ragioni anatomico-funzionali, la superficie epiteliale del polmone risulta particolarmente a rischio.

## Il ruolo dello stress ossidativo nella patogenesi della BPCO

Lo stress ossidativo è attualmente riconosciuto come un importante fattore predisponente nella patogenesi e nella progressione della BPCO <sup>4-9</sup>.

Il polmone è costantemente esposto a fonti di stress ossidativo di origine sia esogena che endogena.

Tra i fattori esogeni, il fumo di sigaretta costituisce uno dei più potenti agenti ossidanti, oltre a essere il più importante fattore eziologico nello sviluppo della BPCO nel mondo occidentale <sup>2,4</sup>. Altre fonti esogene di stress ossidativo sono rappresentate da gas ossidanti, materiale particolato ultrafine e nanoparticelle da inquinamento industriale e da gas di scarico degli autoveicoli presenti nell'atmosfera <sup>9-11</sup>.

**Lo stress ossidativo è attualmente riconosciuto come un importante fattore predisponente nella patogenesi e nella progressione della BPCO.**

Accanto alle fonti ambientali di stress ossidativo vi sono poi le fonti endogene rappresentate dalla respirazione mitocondriale e dalla risposta infiammatoria alle infezioni batteriche e virali all'interno del polmone <sup>12,13</sup>.

Le specie reattive ossidanti derivanti dal fumo di sigaretta e dalle fonti endogene determinano un incremento del livello di ossidanti intrapolmonari.

Esperimenti condotti sia in vivo che in vitro indicerebbero due tipi di effetti rilevanti dello stress ossidativo nella BPCO: 1) alterazioni strutturali dei componenti essenziali del polmone (Tabella I), 2) alterazioni della risposta immune locale <sup>14,15</sup>.

È stato dimostrato che un incremento delle quantità di ROS riduce la sintesi di elastina e collagene. Inoltre, i ROS potrebbero modificare la struttura di componenti della matrice extracellulare, come l'acido ialuronico (la depolimerizzazione dei proteoglicani nel polmone riduce la viscosità della matrice extracellulare) <sup>15</sup>. I meccanismi attraverso cui lo stress ossidativo provocherebbe il danno tissutale sono rappresentati dalla perossidazione lipidica e dall'ossidazione di proteine e carboidrati il cui effetto più importante è la formazione di carbonili reattivi (processo noto come "stress carbonilico") <sup>16,17</sup>. I carbonili reattivi reagiscono con le proteine alterandone la struttura e determinando modificazioni non enzimatiche post-traduzionali. Come molte modificazioni proteiche post-traduzionali, la carbonilazione proteica può modificare la funzione delle proteine, alterando i processi fisiologici della cellula normale <sup>18</sup>. Inoltre i danni alle proteine mitocondriali da stress carbonilico favoriscono la produzione di ROS endogeni dai mitocondri danneggiati. Le proteine modificate dai carbonili sono altamente immunogeniche e possono causare autoimmunità. Nel siero di pazienti BPCO sono stati rinvenuti elevati livelli di autoanticorpi diretti contro queste pro-

**Tabella I.** Alterazioni dei componenti del polmone causate dallo stress ossidativo.

<b>Parete delle vie aeree</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contrazione della muscolatura liscia delle vie aeree</li> <li>• Alterata funzione dei recettori <math>\beta</math>-adrenergici</li> <li>• Rilasciamento o contrazione della muscolatura liscia dei vasi polmonari</li> <li>• Attivazione dei mastociti</li> </ul>
<b>Cellule epiteliali della parete alveolare</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentata permeabilità da distacco</li> <li>• Diminuita aderenza</li> <li>• Aumentata lisi cellulare</li> </ul>
<b>Matrice extracellulare polmonare</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ridotta sintesi e frammentazione di elastina e collagene</li> <li>• Depolimerizzazione dei proteoglicani</li> </ul>
<b>Antiproteasi</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inattivazione dell'<math>\alpha</math>1-inibitore delle proteinasi</li> <li>• Inattivazione dell'inibitore delle leucoproteasi secretorie</li> </ul>
<b>Microcircolazione polmonare</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentata permeabilità</li> <li>• Sequestro dei neutrofili polimorfonucleati (PMN)</li> <li>• Aumentata adesione dei PMN all'endotelio di arteriole e venule</li> </ul>
<b>Fattori di trascrizione</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promuove l'espressione genica di proteine infiammatorie (TNF-<math>\alpha</math>, IL-8...)</li> </ul>

teine che correlano con la gravità della malattia<sup>19,20</sup>. Dal momento che questi autoanticorpi sono in grado di fissare il complemento, essi potrebbero contribuire alla distruzione del parenchima polmonare<sup>20</sup>. Le proteine modificate dai carbonili sono riconosciute dal sistema immunitario innato attraverso i PRRs (pattern recognition receptors), che sono espressi sulle cellule presentanti l'antigene, come macrofagi e cellule dendritiche, dopo di che questi potenti immunogeni sono elaborati e riesposti in associazione con il complesso maggiore di istocompatibilità II, facilitando, così, l'attivazione di una risposta immunitaria acquisita. Pertanto lo stress ossidativo, oltre a creare i neoantigeni essenziali, aiuta a favorire l'influsso di cellule immunitarie necessarie a riconoscere ed elaborare questi neoantigeni<sup>21</sup>.

Come già accennato in precedenza, lo stress ossidativo è strettamente legato all'infiammazione. Molte delle vie di segnalazione intracellulare che inducono il rilascio di mediatori infiammatori incorporano bersagli molecolari redox-sensibili, quali la trascrizione del fattore nucleare-kB (NF-kB) e molecole di segnalazione, come Ras/Rac, chinasi Jun-N-terminale, proteina chinasi mitogeno-attivata p38, e proteina tirosina-fosfatasi. Lo stress ossidativo può attivare a vari livelli la via metabolica del NF-kB<sup>22</sup>. Nei pazienti con BPCO l'espressione e l'attivazione del NF-kB sono aumentate e correlano con la limitazione al flusso delle vie aeree. Anche lo stress carbonilico può influire su numerose differenti vie di segnalazione.

Oltre che nell'induzione e nell'amplificazione dell'infiammazione, lo stress ossidativo è implicato anche nell'alterata risoluzione della risposta infiammatoria. È

stato infatti dimostrato che lo stress ossidativo altera la fagocitosi attraverso effetti intra ed extra cellulari<sup>23</sup>. Nella BPCO la fagocitosi è compromessa e l'incapacità di rimuovere le cellule apoptotiche può portare a necrosi secondaria e persistente infiammazione.

**Oltre che nell'induzione e nell'amplificazione dell'infiammazione, lo stress ossidativo è implicato anche nell'alterata risoluzione della risposta infiammatoria.**

La capacità dei corticosteroidi di sopprimere l'espressione dei geni pro-infiammatori è alterata nella BPCO, come risultato dello stress ossidativo<sup>24</sup>. La carbonilazione e la nitrurazione riducono l'attività e l'espressione di un importante repressore trascrizionale, l'istone deacetilasi 2 (HDAC2) che è essenziale per la soppressione dei geni infiammatori attivati e delle azioni antiinfiammatorie dei corticosteroidi<sup>25,26</sup>. Similmente lo stress ossidativo riduce l'espressione e l'attività di un altro corepressore trascrizionale, la sirtuina-1, portando ad un processo di invecchiamento accelerato<sup>27</sup> e all'aumento della probabilità di sviluppare l'enfisema così come ad un più rapido invecchiamento polmonare<sup>28</sup>. In conclusione lo stress ossidativo agisce determinando una maggiore espressione genica infiammatoria, una compromessa risoluzione dei processi infiammatori, un'insensibilità ai corticosteroidi e un rapido invecchiamento del polmone, che va incontro, in corso di BPCO, a un aumentato rischio di sviluppare enfisema.

## Meccanismo d'azione della N-acetilcisteina

L'azione antiossidante della N-acetilcisteina si esplica attraverso effetti diretti e indiretti<sup>14,29,30</sup>. La NAC esercita azione antiossidante diretta in quanto dotata di un gruppo tiolico libero (-SH) nucleofilo in grado di interagire direttamente con i gruppi elettrofili dei radicali ossidanti.

**La NAC esercita azione antiossidante diretta in quanto dotata di un gruppo tiolico libero (-SH) nucleofilo in grado di interagire direttamente con i gruppi elettrofili dei radicali ossidanti.**

Inoltre la NAC esercita un effetto antiossidante indiretto in quanto precursore del glutathione (GSH). Il GSH è un tripeptide, altamente reattivo, costituito da acido glutammico, cisteina e glicina, e rappresenta il più importante meccanismo di difesa dagli agenti tossici interni (come quelli derivanti dalla respirazione aerobica cellulare e dal metabolismo dei fagociti) ed esterni (come NO, ossido di zolfo e altri componenti del fumo di sigaretta e inquinanti atmosferici).

Il gruppo sulfidrilico della cisteina neutralizza questi agenti. La sintesi del GSH avviene principalmente nel fegato (che funge da riserva) e nei polmoni. Il GSH viene sintetizzato a partire da glutammato e cisteina, uniti da un legame peptidico atipico dall'enzima Glutammato-Cisteina Ligasi per formare il  $\gamma$  Glutamylcisteina. Da qui poi l'enzima Glutathione Sintetasi lega una glicina al precedente composto formando così il Glutathione.

**La NAC esercita un effetto antiossidante indiretto in quanto precursore del glutathione (GSH).**

La struttura della molecola consente alla NAC di attraversare facilmente le membrane cellulari; all'interno della cellula, la NAC viene deacetilata e si rende così disponibile L-cisteina, aminoacido indispensabile per la sintesi del glutathione.

Esperimenti condotti sul polmone del topo hanno dimostrato l'efficacia della NAC come precursore del GSH<sup>31</sup>. Il fumo di sigaretta introdotto direttamente nei polmoni, attraverso la trachea, causava in maniera dose-dipendente una riduzione del GSH polmonare totale. La contemporanea somministrazione di NAC al fumo di sigaretta preveniva la riduzione del GSH polmonare e aboliva gli effetti del fumo di sigaretta. La NAC, in vitro, riduceva il danno indotto da  $H_2O_2$  alle cellule epiteliali e l'attivazione NF- $\kappa$ B in alcune cellule<sup>30</sup>. Inoltre il trattamento con NAC riduceva, in vitro, le alterazioni indotte dal fumo su neutrofili polimorfonucleati, macrofagi alveolari, fibroblasti e cellule epiteliali<sup>30-32</sup>. Il trattamento con NAC si è dimostrato anche in grado, nel ratto, di ridurre l'iperplasia delle cellule secretorie indotte dal fumo di tabacco<sup>33</sup>.

**La NAC protegge l' $\alpha$ 1-antitripsina, enzima inibitore dell'elastasi, dall'inattivazione ad opera dell'acido ipocloroso (HOCl), potente agente ossidante prodotto dall'enzima mieloperossidasi dei fagociti attivati.**

Di particolare interesse è la dimostrazione che la NAC protegge l' $\alpha$ 1-antitripsina, enzima inibitore dell'elastasi, dall'inattivazione ad opera dell'acido ipocloroso (HOCl), potente agente ossidante prodotto dall'enzima mieloperossidasi dei fagociti attivati<sup>34</sup>. Nel modello del ratto con alterazioni delle piccole vie aeree indotte dal fumo di sigaretta, la NAC preveniva l'ispessimento delle pareti delle vie aeree e aumentava la ventilazione nelle piccole vie aeree<sup>35</sup>.

In aggiunta alle proprietà antiossidanti, la NAC esibisce proprietà mucolitiche attraverso la distruzione dei ponti disolfuro delle macromolecole proteiche di muco dopo l'inalazione. Quest'azione farmacologica è dovuta alla presenza del gruppo sulfidrilico libero nella molecola NAC<sup>36</sup>.

## L'importanza della diagnosi precoce della BPCO

La BPCO è una malattia respiratoria cronica gravata da un carico elevato di morbidità, mortalità e costi socio-economici, in termini di gestione farmaco-sanitaria e di anni vissuti in disabilità.

I casi di BPCO diagnosticati e adeguatamente trattati sono meno del 50% di quelli stimati dagli studi epidemiologici e la gestione terapeutica, di conseguenza, è spesso riservata solo alle fasi medio-avanzate di malattia<sup>37</sup>. In realtà la BPCO costituisce un problema sanitario non trascurabile anche in persone giovani, nelle quali la malattia può manifestarsi con tosse ed espettorazione senza segni di ostruzione bronchiale o in misura minore, con associazione di ostruzione bronchiale, tuttavia in questi casi la patologia è scarsamente riconosciuta o sottotrattata.

Attualmente la BPCO è indicata dalla comunità scientifica come una patologia che è possibile prevenire e/o trattare in ogni grado di gravità dell'ostruzione bronchiale; questa nuova concezione della malattia come patologia prevenibile e trattabile sostiene un approccio attivo e tempestivo di terapia e di prevenzione del rischio<sup>2</sup>.

Dati recenti dimostrano che è nello stadio moderato (II-III GOLD) della malattia che si verifica il maggior declino della funzione polmonare<sup>38,39</sup>, suggerendo che l'assunzione di interventi terapeutici adeguati (cessazione del fumo di sigaretta, terapia farmacologica) nelle fasi iniziali della BPCO potrebbe avere un impatto favorevole sulla storia naturale della patologia.

Le alterazioni anatomopatologiche iniziali della BPCO riguardano le piccole vie aeree e il primum movens è rappresentato dall'infiammazione innescata dal fumo di sigaretta, a cui segue, in risposta al danno epiteliale e presumibilmente come meccanismo di riparo, il rimodellamento delle stesse che esita nell'ispessimento della parete delle piccole vie aeree, nell'ipersecrezione di muco e nella distruzione delle piccole vie aeree, causando la limitazione al flusso<sup>40</sup>. Studi recenti indicano che il numero delle piccole vie aeree è ridotto nei pazienti con BPCO e suggeriscono che la distruzione delle piccole vie aeree preceda l'enfisema<sup>41</sup>.

Pertanto nella BPCO l'intervento terapeutico dovrebbe essere il più precoce possibile per prevenire la distruzione delle piccole vie aeree e l'enfisema.

In considerazione di ciò, le piccole vie aeree rappresentano il target della terapia nei primi stadi della BPCO. Tuttavia occorre considerare che i farmaci convenzionalmente usati, somministrati per via inalatoria, non riescono a raggiungere le piccole vie aeree che hanno un diametro interno < ai 2 micron, a causa della loro granulometria (diametro tra 3-5 micron) e si depositano nelle vie aeree prossimali, di calibro maggiore. Utile a tale scopo, potrebbe essere l'impiego di farmaci somministrati per via sistemica, come la NAC, oppure l'impiego di farmaci composti da particelle extrafini in grado, una volta inalati, di penetrare nelle vie aeree distali.



## Evidenze di efficacia della N-acetilcisteina nella BPCO

L'efficacia clinica della NAC è stata studiata in numerosi trials clinici di pazienti con bronchite cronica, con e senza BPCO (Tabella II).

La maggior parte degli studi pubblicati sinora non sono riusciti a dimostrare l'efficacia del trattamento dei pazienti con BPCO con dosi convenzionali di NAC (600 mg/die) <sup>42</sup>.

Nel 2005 sono stati pubblicati i risultati dello studio BRONCUS (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study) <sup>43</sup>. Lo studio, della durata di 3 anni, randomizzato, in doppio cieco, placebo verso controllo, ha dimostrato che la somministrazione di NAC alla dose di 600 mg/die in pazienti BPCO, non è in grado di interferire con il de-

clino del FEV<sub>1</sub> né con il tasso di riacutizzazioni <sup>43</sup>. Probabilmente la scarsa significatività dei risultati ottenuti è da ricondurre in parte alla dose di NAC impiegata <sup>44</sup> (inferiore o uguale a 600 mg – l'effetto antiossidante della NAC è dose-dipendente ed è esercitato da dosaggi di 600 mg bid, mentre a bassi dosaggi esercita un effetto mucolitico) e in parte all'utilizzo del FEV<sub>1</sub> come indicatore di efficacia, marker inappropriato in questo caso, in quanto poco sensibile per le patologie delle piccole vie aeree e per l'intrappolamento aereo e con una bassa correlazione con parametri soggettivi come la dispnea o la resistenza all'esercizio <sup>45</sup>.

Lo studio PEACE, uno studio clinico randomizzato e controllato su larga scala sugli effetti della terapia a lungo termine con mucolitici (carbocisteina) nelle BPCO, ha dimostrato che la carbocisteina (1.500 mg) riduce in modo significativo i tassi di riacutizzazione in pazienti cinesi affetti da BPCO <sup>46</sup>.

**Tabella II.** Studi clinici sull'efficacia del trattamento con NAC nei pazienti BPCO.

Anno di pubblicazione	Autori	Studio	Pazienti arruolati e disegno dello studio	Risultati principali
2005	Decramer M et al.	Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease - <i>BRONCUS study</i> (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study)	523 pazienti BPCO. Studio randomizzato controllato con placebo	Il trattamento con NAC (600 mg/die) non si è dimostrato in grado di ridurre né il declino del FEV <sub>1</sub> né il numero di riacutizzazioni nei pazienti BPCO.
2008	Zheng JP et al.	Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease ( <i>PEACE study</i> )	709 pazienti con BPCO da moderata a severa. Studio randomizzato controllato con placebo	Il trattamento con carbocisteina riduce significativamente le riacutizzazioni nei pazienti BPCO.
2009	Stav D e Raz M	Effect of N-acetylcysteine on air trapping in COPD: a randomized placebo-controlled study	24 pazienti con BPCO da moderata a severa. Studio randomizzato controllato con placebo	Il trattamento con NAC è in grado di migliorare la performance fisica nei pazienti BPCO, probabilmente attraverso una riduzione dell'air trapping (osservato aumento della CI e della FVC dopo esercizio fisico)
2013	Tse HN et al.	High-dose N-acetylcysteine in stable COPD ( <i>HIACE study</i> )	120 pazienti con BPCO da moderata a severa. Studio in doppio cieco randomizzato controllato con placebo	Il trattamento con NAC (600 mg bid) migliora significativamente la funzionalità delle piccole vie aeree e riduce la frequenza delle riacutizzazioni nei BPCO in fase stabile.
2013	De Backer J et al.	Effect of high-dose N-acetylcysteine on airway geometry, inflammation, and oxidative stress in COPD patients	20 pazienti con BPCO moderata. Studio randomizzato controllato con placebo	Correlazione significativa tra i livelli di GSH e di glutatione perossidasi al basale e variazioni delle resistenze delle vie aeree dopo trattamento con NAC.
2014	Zheng JP et al.	Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease ( <i>PANTHEON study</i> )	1.006 pazienti con BPCO da moderata a severa. Studio in doppio cieco randomizzato controllato con placebo	Il trattamento con NAC (600 mg bid) riduce le riacutizzazioni nei pazienti con BPCO, soprattutto in quelli con malattia moderata.

Più recentemente due trial hanno evidenziato i benefici della NAC, ad alte dosi nei pazienti BPCO.

Lo studio PANTHEON (Placebo-controlled study on efficacy and safety of N-acetylcysteine High dose in Exacerbations of chronic Obstructive pulmonary disease), della durata di 1 anno, randomizzato, in doppio cieco, placebo verso controllo, ha analizzato gli effetti della NAC alla dose di 600 mg bid, in un'ampia popolazione (1.006) di BPCO di grado moderato-severo (GOLD II e III), stratificando i pazienti al basale in base all'uso di corticosteroidi inalatori (ICS) <sup>47</sup>.

**Dopo un anno di trattamento, la NAC 1.200 mg/die ha prodotto una riduzione del 22% delle riacutizzazioni in tutti i pazienti (utilizzatori di ICS e ICS naive) rispetto al placebo.**

Dopo un anno di trattamento, la NAC 1.200 mg/die ha prodotto una riduzione del 22% delle riacutizzazioni in tutti i pazienti (utilizzatori di ICS e ICS naive) rispetto al placebo (1,16 vs. 1,41 riacutizzazioni per paziente/anno, rapporto di rischio 0,78, IC 95% 0,67-0,90;  $p = 0,011$ ).

Il farmaco ha prodotto un miglioramento significativo anche della qualità della vita, misurata con il questionario di St. George ( $p = 0,043$ ).

I dati dello studio PANTHEON sono confermati dai risultati dello studio HIACE <sup>48</sup>.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'effetto della NAC ad alte dosi (600 mg bid), in aggiunta alla terapia abituale in pazienti con BPCO stabilizzata, sull'intrappolamento aereo e sulla resistenza delle vie aeree. Dopo un anno di trattamento si è osservato un miglioramento significativo della funzionalità delle piccole vie respiratorie e una riduzione dei tassi di riacutizzazione nei pazienti con BPCO stabilizzata. Più precisamente sono stati osservati un miglioramento significativo nel Flusso Espiratorio Forzato tra il 25 e il 75% (FEF25%-75%;  $p = 0,037$ ) e nella tecnica delle oscillazioni forzate (FOT), una riduzione significativa della frequenza delle riacutizzazioni (0,96 vs. 1,71/anno,  $p = 0,019$ ) e un trend in riduzione dei tassi di ospedalizzazione (0,5 vs. 0,8/anno,  $p = ,196$ ) con l'utilizzo di NAC rispetto al placebo. Non sono emerse differenze statisticamente significative nell'mMRC, nell'SGRQ e nel 6MWD. Non sono state riportate reazioni avverse di rilievo <sup>48</sup>.

Particolarmente interessante è lo studio condotto nel 2009 da Stav e Raz <sup>49</sup> che ha esaminato l'effetto della NAC ad alte dosi (600 mg bid) sull'iperinflazione polmonare a riposo e dopo esercizio in pazienti con BPCO da grave a moderata, partendo dalla constatazione che la progressiva riduzione della capacità inspiratoria (CI) durante esercizio fisico, riflette l'iperinflazione dinamica ed è un buon predittore tanto della minore tolleranza alla sforzo quanto dell'incremento della dispnea da sforzo. Dopo sei settimane di trattamento con NAC, sono stati osservati valori di CI e FVC signifi-

ficativamente più alti soprattutto dopo esercizio rispetto al trattamento con placebo. Inoltre, il rapporto tra il volume residuo e la capacità polmonare totale analogamente si è ridotto <sup>49</sup>. Tali risultati suggeriscono che nei pazienti con BPCO stabile, da moderata a grave, il trattamento con NAC potrebbe avere effetti benefici come risultato della riduzione dell'air trapping.

Recentemente De Backer et al. <sup>50</sup> hanno esaminato l'effetto di alte dosi di NAC (1800 mg/die) per 3 mesi sulla geometria delle vie respiratorie, sull'infiammazione e sullo stress ossidativo su un piccolo gruppo <sup>12</sup> di pazienti affetti da BPCO (II stadio GOLD). I risultati sono stati registrati avvalendosi di nuove metodiche di studio della funzione respiratoria che conciliano le immagini ottenute con la tomografia computerizzata multistrato e le simulazioni di flusso al computer. Sono state dimostrate correlazioni significative tra i valori di resistenza stimati dalle immagini e i livelli di glutazione dopo il trattamento con NAC ( $p = 0,011$ ) e di glutazione perossidasi al basale ( $p = 0,036$ ). I valori di resistenza stimati dalle immagini sembrano in grado di predire i livelli di glutazione perossidasi dopo trattamento con NAC. Nella serie limitata di responders alla terapia con NAC, le variazioni di resistenza delle vie aeree sono state nello stesso ordine di quelle indotte da budesonide/formoterolo. Pertanto è stato suggerito che l'analisi combinata dei livelli di glutazione, glutazione perossidasi e parametri di imaging potrebbe essere usata per fenotipizzare i pazienti BPCO al fine di individuare chi potrebbe trarre beneficio dall'aggiunta della NAC alla terapia corrente.

## Conclusioni

Prevalenza e impatto della BPCO, secondo stime epidemiologiche recenti, continueranno a crescere nei prossimi decenni, consensualmente al progressivo invecchiamento della popolazione mondiale.

Diagnosticare e trattare precocemente la malattia rappresenta l'unica possibilità di incidere significativamente sulla sua storia naturale.

Lo stress ossidativo è attualmente riconosciuto come un importante fattore predisponente nella patogenesi e nella progressione della BPCO, quindi un approccio razionale al trattamento della malattia dovrebbe prevedere un intervento farmacologico antiossidante per ridurre l'eccessivo stress ossidativo, inibire la perossidazione lipidica e la conseguente risposta infiammatoria.

In quest'ottica l'impiego della N-acetilcisteina, come anti-ossidante, nella terapia della BPCO in fase stabile e in particolare negli stadi iniziali, rappresenta un intervento terapeutico mirato a interferire con la progressione della malattia, avendo come target le piccole vie aeree, principale sede delle iniziali alterazioni infiammatorie della BPCO e della limitazione al flusso aereo.

A favore di questa considerazione, l'evidenza che la NAC svolge un effetto preventivo sulle riacutizzazioni di BPCO.

## Bibliografia

- 1 Mathers CD, Loncar D. *Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030*. PLoS Med 2006;3:e442.
- 2 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease website. [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2011\\_Feb21.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf). Accessed December 7, 2012
- 3 Barnes PJ, Shapiro S, Pauwels R. *Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanism*. Eur Respir J 2003;22:672-88.
- 4 Barnes PJ. *Chronic obstructive pulmonary diseases*. N Engl J Med 2000;343:269-80.
- 5 Repine JE, Lankhorst ILM, Debacker WA, et al. *Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:341-57.
- 6 Rahman I, MacNee W. *Lung glutathione and oxidative stress: implications in cigarette smoke-induced airway disease*. Am J Physiol 1999;277:L1067-L1088.
- 7 MacNee W, Rahman I. *Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:S58-S65.
- 8 MacNee W. *Oxidants/antioxidants and COPD*. Chest 2000;117(5 Suppl. 1):303S-317S.
- 9 Salvi S, Barnes PJ. *Is exposure to biomass smoke the biggest risk factor for COPD globally?* Chest 2010;138:3-6.
- 10 D'Amato G, Holgate ST. *The impact of air pollution on respiratory health*. European Respiratory Monograph n. 7-2002, Maney Publishing, UK.
- 11 D'Amato G. *Urban air pollution and Respiratory Health*. Proceedings Conference of European Environment Agency. Dublin June 2004.
- 12 van der Toorn M, Rezayat D, Kauffman HF, et al. *Lipid-soluble components in cigarette smoke induce mitochondrial production of reactive oxygen species in lung epithelial cells*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2009;297:L109-L114.
- 13 Aaron SD, Angel JB, Lunau M, et al. *Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:349-55.
- 14 Dekhuijzen PNR. *Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J 2004;23:629-36.
- 15 Warren JS, Johnson KJ, Ward PA. *Consequences of oxidant injury*. In: Crystal RG, West JB, Weibel ER, Barnes PJ, eds. *The Lung: Scientific Foundations*. New York, NY: Raven Press Ltd 1997, pp. 2279-88.
- 16 Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, et al. *Protein carbonylation in human diseases*. Trends Mol Med 2003;9:169-76.
- 17 Negre-Salvayre A, Coatrieux C, Ingueneau C, et al. *Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors*. Br J Pharmacol 2008;153:6-20.
- 18 Kirkham P. *Oxidative stress and macrophage function: a failure to resolve the inflammatory response*. Biochem Soc Trans 2007;35:284-7.
- 19 Rahman I, van Schadewijk AA, Crowther AJ, et al. *4-Hydroxy-2-nonenal, a specific lipid peroxidation product, is elevated in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:490-5.
- 20 Kirkham PA, Caramori G, Casolari P, et al. *Oxidative stress-induced antibodies to carbonyl-modified protein correlate with severity of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:796-802.
- 21 Kurien BT, Scofield RH. *Autoimmunity and oxidatively modified autoantigens*. Autoimmun Rev 2008;7:567-73.
- 22 Di Stefano A, Caramori G, Oates T, et al. *Increased expression of nuclear factor kappa-b in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD*. Eur Respir J 2002;20:556-63.
- 23 Kirkham PA, Spooner G, Rahman I, et al. *Macrophage phagocytosis of apoptotic neutrophils is compromised by matrix proteins modified by cigarette smoke and lipid peroxidation products*. Biochem Biophys Res Commun 2004;318:32-7.
- 24 Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. *Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases*. Eur Respir J 2005;25:552-63.
- 25 Meja KK, Rajendrasozhan S, Adenuga D, et al. *Curcumin restores corticosteroid function in monocytes exposed to oxidants by maintaining HDAC2*. Am J Respir Cell Mol Biol 2008;39:312-23.
- 26 Ito K, Hanazawa T, Tomita K, et al. *Oxidative stress reduces histone deacetylase 2 activity and enhances IL-8 gene expression: role of tyrosine nitration*. Biochem Biophys Res Commun 2004;315:240-5.
- 27 Nakamaru Y, Vuppusetty C, Wada H, et al. *A protein deacetylase SIRT1 is a negative regulator of metalloproteinase-9*. FASEB J 2009;23:2810-19.
- 28 Ito K, Barnes PJ. *COPD as a disease of accelerated lung aging*. Chest 2009;135:173-80.
- 29 Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, et al. *The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid*. Free Radic Biol Med 1989;6:593-7.
- 30 Cotgreave IA. *N-acetylcysteine: pharmacological considerations and experimental and clinical applications*. Adv Pharmacol 1997;38:205-27.
- 31 Moldeus P, Cotgreave IA, Berggren M. *Lung protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine*. Respiration 1986;50:31-42.
- 32 Drost E, Lannan S, Bridgeman MME, et al. *Lack of effect of N-acetylcysteine on the release of oxygen radicals from neutrophils and alveolar macrophages*. Eur Respir J 1991;4:723-9.
- 33 Jeffery PK, Rogers DF, Ayers MM. *Effect of oral acetylcysteine on tobacco smoke-induced secretory cell hyperplasia*. Eur J Respir Dis 1985;66(Suppl. 139):117-22.
- 34 Borregaard N, Jensen HS, Bjerrum OW. *Prevention of tissue damage: inhibition of myeloperoxidase mediated inactivation of a1-proteinase inhibitor by N-acetylcysteine, glutathione, and methionine*. Agents Actions 1987;22:255-60.
- 35 Rubio ML, Sanchez-Cifuentes MV, Ortega M, et al. *N-acetylcysteine prevents cigarette smoke induced small airways alterations in rats*. Eur Respir J 2000;15:505-11.
- 36 Nightingale JA, Rogers DF. *Should drugs affecting mucus properties be used in COPD? Clinical evidence*. In: Similowski T, Whitelaw WA, Derenne JP, eds. *Clinical Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. New York, NY: Basle, MarcelDekker, Inc. 2002, pp. 405-425.
- 37 Mannino DM. *COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity*. Chest 2002;121:121S-6S.
- 38 Tantucci C, Modena D. *Lung function decline in COPD*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2012;7:95-9.
- 39 Csikesz N, Gartman EJ. *New developments in the assessment of COPD: early diagnosis is key*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014;9:277-86.
- 40 Burgel PR. *The role of small airways in obstructive airway diseases*. Eur Respir Rev 2011;20:23-33.

- <sup>41</sup> Galban CJ, Han MK, Boes JL, et al. *Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression*. *Nat Med* 2012;18:1711-15.
- <sup>42</sup> Poole P, Black PN, Cates CJ. *Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease*. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD001287. doi: 10.1002/14651858.CD001287.pub4
- <sup>43</sup> Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN, et al. *Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial*. *Lancet* 2005;365:1552-60.
- <sup>44</sup> Sadowska AM, Manuel-Y-Keenoy B, De Backer WA. *Antioxidant and anti-inflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: discordant in vitro and in vivo dose-effects: a review*. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:9-22.
- <sup>45</sup> Antonelli-Incalzi R, Imperiale C, Bellia V, et al; SaRA Investigators. *Do GOLD stages of COPD severity really correspond to differences in health status?* *Eur Respir J* 2003;22:444-9.
- <sup>46</sup> Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. *Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study*. *Lancet* 2008;371:2013-18.
- <sup>47</sup> 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 Resp Med* 2014;2:187-94.
- <sup>48</sup> Tse HN, Raiteri L, Wong KY. *High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study*. *Chest* 2013;144:106-18.
- <sup>49</sup> Stav D, Raz M. *Effect of N-acetylcysteine on air trapping in COPD: a randomized placebo-controlled study*. *Chest* 2009;136:381-6.
- <sup>50</sup> De Backer J, Vos W, Van Holsbeke C, et al. *Effect of high-dose N-acetylcysteine on airway geometry, inflammation, and oxidative stress in COPD patients*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:569-79.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

CONTACT INCREASE

LIVE ON THE WEB

FRIENDLY USE

FAST AND  
IMMEDIATE

POWERFUL

PROVIDING CME

SAVING

AVANT-GARDE



# Innovation in videoconferencing

**A modern, effective and direct communication system**