

BPCO, PATOLOGIA POLMONARE E SISTEMICA: EFFICACIA DOSE DIPENDENTE DELLA N-ACETILCISTEINA SULL'EVOLUZIONE DELLA MALATTIA. *Studio clinico controllato su una popolazione di sesso femminile*

*Roberto Cogo, *Alessandro Ramponi, **Tiziano Motta

*Unità Operativa Riabilitazione Cardiorespiratoria Osp A. Zappatoni Cassano D'Adda (Milano)

**I^a Clin. Ost. Gin. Università di Milano, Clinica L. Mangiagalli (Milano)

Indirizzo per corrispondenza: Roberto Cogo - Osp A. Zappatoni Via Quintino di Vona, 41 - 20062 Cassano D'Adda (Milano) - Tel: +39 363 3657001; Fax: +39 363 3657012; E-mail: marvalsas@libero.it

ABSTRACT

The Authors evaluated the efficacy of N-Acetyl cysteine (NAC) at a dosage of 1200 mg on respiratory functionality parameters, viscosimetry of the expectoration and systemic oxidative carico versus NAC 600 mg, making reference to previous tests conducted by the team of L. Allegra.

This study was aimed in particular at evaluating a female population, due to the fact that recent observations have shown that in this population BPCO takes on peculiar characteristics. It was demonstrated that sensitivity and damage caused by cigarette smoke are much more severe in women than in men. Another difference is that women are less able to defend themselves from chronic inflammatory conditions and from the innumerable risk factors caused by smoking and by atmospheric pollutants.

It was also observed how much more difficult an early diagnosis of BPCO is in women, compared to men, with a consequent greater incidence of mortality. This is because women maintain the capacity for respiratory exercise much longer, probably due to the fact that the respiratory movement is prevalently thoracic and not diaphragmatic.

The evaluation was carried out on 69 women with a slight/moderate degree of BPCO under stable conditions (namely, free from ongoing recrudescence) and also distant from the last recrudescence by at least 6 months. Care was taken to ensure that, at the time of recruitment, the patients had at least a cough and catarrhal secretion.

All the patients were characterised by dyspnoea and/or by FEV1 ranging from 52 to 80% of the theoretical value; in addition, they were all ex heavy smokers who had stopped smoking at least two years previously. The patients were divided into two groups and treated for 10 consecutive days with NAC 600 mg (21 patients) and NAC 1200 mg (48 patients) a day.

The pharmaceutical preparation was administered orally, once a day, in the form of effervescent tablets, each contained in a blister with a double layer of aluminium.

The tablets were taken in the evening, dissolved in water, immediately before meals.

From this study it emerges that increasing the daily dose of NAC from 600 mg to 1200 mg strengthens the pharmacodynamic action of the pharmaceutical preparation.

Daily administration of NAC 1200 mg for 10 consecutive days is more effective, compared to the 600 mg dose, as regards results and significance, especially in terms of increase in FEV1 ($p < 0,0001$) and reduction of systemic oxidative phenomena ($p < 0,01$), the latter being measured by dosage of hydroperoxidase on peripheral capillary blood (d-ROMs test).

As far as the viscosity and clinical score parameters are concerned, in both groups the pharmaceutical preparation obtained highly significant improvements with regard to the post-treatment values compared to baseline values ($p < 0,0001$). The comparison between the two dosages of NAC however was not significantly different, probably due to the low baseline score of the symptoms which were almost completely cleared up by the individual treatments.

Likewise, the same consideration applies for the viscosity of the expectoration, the baseline values of which, in several patients, were already relatively low and therefore not particularly susceptible to modification by the treatment administered.

In conclusion, from this study it emerges that the daily administration of NAC 1200 mg proves to be more effective compared to the 600 mg dose as regards the increase in the respiratory functional parameters and the reduction of system oxidative phenomena, contributing significantly towards slowing down the evolution of the disease and towards an overall improvement in the quality of life of the patients.

Key words: COPD, N-Acetylcysteine, antioxidant

SALUTE DONNA

RIASSUNTO

Gli Autori hanno valutato l'efficacia di N-Acetilcisteina (NAC) al dosaggio di 1200 mg su parametri di funzionalità respiratoria, viscosimetria dell'escreato e carico ossidativo sistemico nei confronti di NAC 600 mg, rifacendosi a precedenti esperienze condotte dal gruppo di L. Allegra. In questo studio si è valutata in particolare una popolazione di sesso femminile, in quanto recenti osservazioni evidenziano come la BPCO rivesta in tale popolazione caratteri peculiari.

E' stato dimostrato come la sensibilità ed i danni provocati dal fumo di sigaretta siano molto più gravi nelle donne che negli uomini. Un'altra differenza è la minor capacità delle donne di difendersi dagli stati di infiammazione cronica e dagli innumerevoli fattori di rischio provocati dal fumo e dagli inquinanti atmosferici.

E' stato anche osservato quanto nelle donne sia più difficile, rispetto agli uomini, una diagnosi precoce di BPCO, con conseguente maggior incidenza di mortalità. Questo perchè le donne mantengono più a lungo la capacità di esercizio respiratorio, probabilmente grazie al fatto che il movimento respiratorio sia prevalentemente toracico e non diaframmatico.

Sono state valutate 69 donne affette da BPCO di grado lieve/moderato in condizioni di stabilità (cioè esente da riacutizzazioni in atto) e altresì lontane dall'ultima riacutizzazione da almeno 6 mesi.

Si è avuto cura che le pazienti presentassero, al momento del reclutamento, almeno tosse e secrezione catarrale.

Tutte le pazienti erano caratterizzate da dispnea e/o da FEV₁ compreso tra 52 e 80% del valore teorico; tutte erano inoltre ex forti fumatrici con interruzione del fumo da almeno due anni.

Le pazienti sono state suddivise in due gruppi e trattate per 10 giorni consecutivi con NAC 600 mg (21 pazienti) e NAC 1200 mg (48 pazienti) al giorno.

Il farmaco è stato somministrato per via orale, una volta al dì, sotto forma di compresse effervescenti, ciascuna contenuta in un blister con doppio strato di alluminio. Le compresse venivano assunte alla sera, sciolte in acqua, subito prima del pasto.

Da questo studio emerge che aumentando il dosaggio giornaliero di NAC da 600 mg a 1200 mg, viene potenziata l'azione farmacodinamica del farmaco.

La somministrazione giornaliera di NAC 1200 mg di NAC per 10 giorni consecutivi è, rispetto a quella di 600 mg, più efficace per risultati e significatività soprattutto in termini di incremento del FEV₁ (p<0,0001) e riduzione dei fenomeni ossidativi sistemici (p<0,01), questi ultimi misurati attraverso il dosaggio di idroperossidasi su sangue capillare periferico (test d-ROMs).

Per quanto concerne i parametri viscosità dell'escreto e score clinico, in entrambi i gruppi il farmaco ha ottenuto miglioramenti altamente significativi nel confronto dei valori dopo trattamento rispetto ai valori basali (p<0,0001).

La comparazione tra i due dosaggi di NAC non è, invece, risultata significativamente diversa, probabilmente a causa del basso punteggio basale della sintomatologia che è stata quasi completamente risolta dai singoli trattamenti.

Analogamente la stessa considerazione vale per la viscosità dell'escreato, i cui valori basali erano, in alcune pazienti, già relativamente bassi e quindi scarsamente modificabili dal trattamento somministrato.

In conclusione, da questo studio emerge che la somministrazione giornaliera di NAC 1200 mg risulta più efficace rispetto a quella di 600 mg per quanto riguarda l'incremento dei parametri funzionali respiratori e la riduzione dei fenomeni ossidativi sistemici, contribuendo significativamente al rallentamento della evoluzione della malattia e al miglioramento complessivo della qualità di vita delle pazienti.

Key words: BPCO, N-Acetilcisteina, antiossidante

INTRODUZIONE

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia respiratoria in netto aumento sulla popolazione mondiale. E' fortemente invalidante, infatti, i pazienti che ne sono affetti, vanno rapidamente incontro ad importanti limitazioni della propria autonomia fisica. Questo perché la BPCO "...è un disordine caratterizzato dalla riduzione del flusso espiratorio massimo e dello svuotamento forzato dei polmoni, caratteristiche che non variano in modo marcato nell'ambito di più mesi. La riduzione del flusso d'aria è lentamente progressiva ed irreversibile..."(1).

La causa della riduzione del flusso respiratorio è duplice.

Da una parte vi è una condizione irritativa cronica dell'albero bronchiale che conduce a uno squilibrio tra la produzione di muco e la possibilità di espulsione dello stesso. L'irritazione cronica ha un duplice effetto sull'albero bron-

chiale, da un lato riduce la velocità delle ciglia ed il loro numero e dall'altro rende ipertrofiche e iperproduttive le cellule mucipare. Il risultato netto è una iperproduzione di muco che viene rimosso più difficilmente sia per il maggior ingombro meccanico, sia per la diminuzione numerica e funzionale delle ciglia, sia perché ristagnando il muco diventa più viscoso e tende ad aderire più tenacemente all'albero bronchiale. Il progredire della malattia tende a coinvolgere bronchi sempre più piccoli e il ristagno di secrezione può favorire degli sfiancamenti nelle pareti bronchiali con formazione di sacche, dette bronchiectasie, nelle quali ristagna muco denso favorendo il ripresentarsi continuo di infezioni batteriche. Quando la malattia arriva ad interessare i bronchioli terminali si vengono a creare i presupposti per le complicanze più gravi della malattia. I bronchioli non sono dotati di ciglia, né di drenaggio linfatico e la loro "pulizia" è affidata unicamente ai macrofagi. Davanti ad un

SALUTE DONNA

muco abbondante e viscoso questi "spazzini" non possono nulla, cosicché il distretto funzionale più importante dell'albero respiratorio, la zona alveolare e pre-alveolare, risulta intasato con una diminuzione netta degli scambi respiratori che può condurre anche ad ipossia, cioè diminuzione della quantità di ossigeno che passa dall'aria al sangue attraverso gli alveoli: si può ingenerare così una vera e propria insufficienza respiratoria. La fase terminale è spesso rappresentata dall'instaurarsi del cosiddetto "cuore polmonare cronico", una seria complicanza cardiaca.

Dall'altra parte con la BPCO si instaura un processo degenerativo delle fibre elastiche del polmone che provocano un intrappolamento dell'aria inspirata dando luogo a quel fenomeno chiamato enfisema polmonare. Fino a qualche tempo fa si pensava che l'unico meccanismo alla base di questo tipo di enfisema fosse l'intrappolamento dell'aria ostacolata al deflusso in espirazione a causa del muco in eccesso, dell'edema e dello spasmo bronchiale provocato dall'irritazione. L'aria incarcerata avrebbe disteso gli alveoli fino a romperli e rimanere intrappolata negli spazi interalveolari. In realtà questo non è l'unico meccanismo implicato: sono coinvolti altri fattori come la digestione parziale delle strutture polmonari dovuta ad enzimi proteolitici rilasciati dalle cellule implicate nella flogosi cronica e alla diminuzione degli enzimi antiproteasi di difesa (l'alfa-1-antitripsina) con conseguente danno epiteliale ed aumentata presenza, reclutamento e attivazione dei neutrofili, espressione genica di mediatori proinfiammatori.

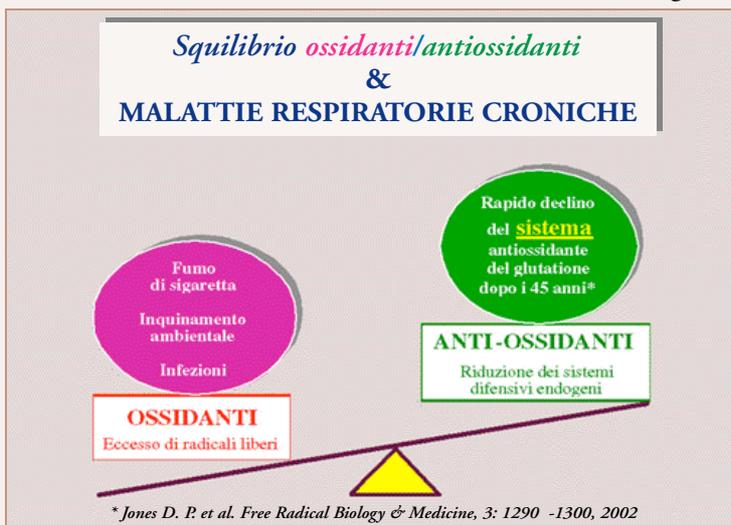
Le principali espressioni biologiche di danno polmonare in pazienti con BPCO sono correlati con lo stress ossidativo (2,3).

Ruolo dei radicali liberi dell'ossigeno (ROS)

L'ossigeno veicolato attraverso il sistema respiratorio ed il sistema cardiovascolare viene distribuito nei tessuti per essere impiegato dalle cellule dell'organismo per produrre energia aerobica attraverso la fosforilazione ossidativa. Le sue caratteristiche, soprattutto l'affinità per gli elettroni, lo rendono ideale per questo scopo ma possono a volte risultare anche motivo di criticità. La presenza di un elettrone in più (anione superossido), di due elettroni (perossido di idrogeno), o di tre (radicale idrossile) nella molecola di ossigeno, portano alla formazione di prodotti intermedi altamente reattivi chiamati "specie reattive dell'ossigeno" (ROS) che, grazie alla loro instabilità chimica, tendono a legarsi molto rapidamente con altre molecole presenti nell'orga-

nismo, come le proteine, i lipidi ed il DNA causando danni strutturali e funzionali, solitamente a matrice infiammatoria. Tutti gli organismi hanno elaborato sistemi evoluti di difesa cellulare definiti come antiossidanti. Il glutathione (GSH) come molti altri tioli, per esempio, gioca un ruolo chiave nell'inattivazione di un'ampia gamma di ROS che altrimenti danneggerebbero le funzioni cellulari (4). Il bilancio tra sostanze tossiche ossidanti e antiossidanti è chiamato stress ossidativo (Fig 1).

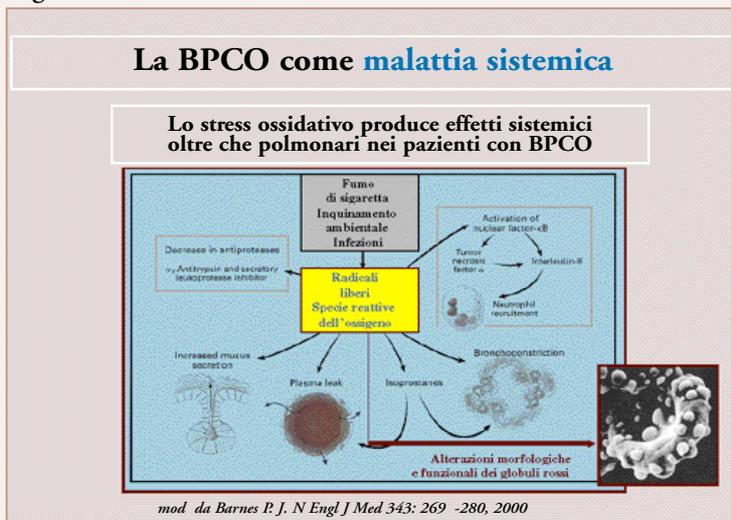
Figura 1



Conseguenze sistemiche della BPCO e dello stress ossidativo

Oltre allo stato ipossico dovuto alla riduzione del flusso respiratorio che provoca astenia, debilitazione e danni tissutali, in patologie gravi a carattere infiammatorio come la BPCO, lo stress ossidativo gioca un ruolo importante non solo in ambito polmonare ma anche a livello sistemico (Fig2)

Figura 2



SALUTE **D**ONNA

Le aumentate concentrazioni di specie reattive dell'ossigeno (ROS) comportano una esposizione cronica a mediatori infiammatori. In particolare nel muscolo scheletrico si possono determinare fenomeni di ipoergia, e quindi si verifica un precoce affaticamento muscolare e l'instaurarsi di atrofia muscolare. Questo tipo di danno è presente se le concentrazioni di ROS superano le capacità inibenti degli antiossidanti mobilitati e presenti nelle cellule muscolari. Recentemente sono state documentate nei pazienti con BPCO, importanti alterazioni morfologiche degli eritrociti causate dallo stress ossidativo (5) così come una elevata presenza di anione superossido ed una diminuita presenza di tioli totali nei globuli rossi di questi pazienti (6). I globuli rossi così alterati sono a rischio di una ridotta capacità di trasporto e di rilascio periferico di O₂ che, insieme alla ridotta tensione di O₂ arteriosa ed alla capacità da parte dei muscoli di utilizzare l'ossigeno, può portare ad una riduzione della capacità cardiaca muscolare.

Differenze tra uomini e donne nelle patologie respiratorie

Da una approfondita analisi della letteratura si evince come le patologie polmonari si manifestino in maniera diversa tra uomo e donna. Esistono tre aspetti che causano tali differenze:

- la struttura anatomica,
- il metabolismo inteso come differenze ormonali e ritmi circadiani,
- le abitudini di vita come il fumo e l'esposizione ad agenti inquinanti.

La struttura anatomica dell'apparato respiratorio presenta delle differenze tra uomo e donna che si manifestano già prima della nascita e che persistono con l'andare degli anni. Per esempio le dimensioni dei polmoni nel sesso femminile rimangono sempre inferiori rispetto ai maschi, mentre il ritmo respiratorio è più alto nelle ragazze e nelle donne che nei ragazzi e negli uomini. Queste differenze influenzano le manifestazioni cliniche di alcune patologie respiratorie. Per esempio, durante lo sviluppo fetale, la maturazione del sistema respiratorio nelle femmine si sviluppa più rapidamente che nei maschi (7), sia in termini di capacità respiratoria che come surfactante (8,9). Questo comporta una minor incidenza di patologie come tachipnea o sindrome da distress respiratorio nei neonati femmine che nei maschi (10,8).

Altre analisi dimostrano come col variare dell'età possono variare l'incidenza e la prevalenza di patologie come l'asma nei due sessi. Per esempio nei ragazzi è maggiore che nelle ragazze fino all'età della pubertà (11,12,13,14). In età adulta il rapporto si inverte, negli uomini c'è una minor incidenza di asma che nelle donne

(15), e lo stato di capacità riproduttiva, come la gravidanza, la menopausa, ecc, mantiene una correlazione con la manifestazione della patologia (16,17,18). Diversi studi (8,12,15,19,20) fanno pensare che le donne siano più suscettibili agli effetti dannosi dell'asma sull'albero respiratorio. Infatti in bambini asmatici controllati per 13 anni attraverso la misurazione della FEV₁ si è osservato un incremento del deficit respiratorio maggior sulle femmine rispetto ai maschi (21).

Per quanto riguarda la BPCO è maggiormente prevalente negli uomini ma questo è dovuto alla storica prevalenza di fumatori maschi. La letteratura più recente dimostra come la sensibilità ed il danno provocato dal fumo di sigaretta sia molto più grave nelle donne che negli uomini, così come la capacità di difendersi dagli stati di infiammazione cronica e dagli innumerevoli fattori di rischio provocati dal fumo e dagli agenti inquinanti atmosferici è inferiore nelle persone di sesso femminile che in quelle di sesso maschile (22,23).

Un punto che la letteratura non chiarisce e che andrebbe sviscerato è la capacità di risposta agli strumenti terapeutici da parte dei due sessi, anche se sembrerebbe che le persone di sesso femminile rispondano meno efficacemente alla terapia corticosteroidea soprattutto se fumatrici (24) ma siano più sensibili ai beta2 stimolanti orali in quanto la concentrazione ematica di farmaco con cui si ottiene la massima broncodilatazione è quasi la metà che negli uomini (25). L'uso di "metered-dose inhalers" invece è sfavorevole per le donne che ottengono minor risultato sui parametri di capacità respiratoria (26).

Anche il meccanismo biologico che spiega il perché le donne siano meno capaci di difendere il loro apparato respiratorio dalle patologie e dagli agenti inquinanti sarebbe da approfondire. Probabilmente lo stress ossidativo, e quindi la scarsa capacità di contrastare lo sbilanciamento a favore degli agenti ossidanti, potrebbe essere la risposta.

Recentemente uno studio olandese (27) ha anche messo in evidenza come nelle donne sia più difficile che negli uomini una diagnosi precoce e quindi l'incidenza di mortalità sia più alta. Questo perché le donne con BPCO mantengono la capacità di esercizio respiratorio più a lungo rispetto agli uomini probabilmente grazie al fatto che il movimento respiratorio sia prevalentemente toracico e non diaframmatico.

SCOPO DELLO STUDIO

Diversi Autori hanno dimostrato che la NAC, somministrata al dosaggio di 1200 mg/die in pazienti con BPCO a vari stadi, è in grado di:

- rallentare il decadimento del FEV₁, (28)
- ridurre la concentrazione dell'acqua ossigenata presente

- nell'esperto (29,30)
- ridurre la percentuale di alterazioni eritrocitarie presenti nel sangue periferico (6).

In un recente studio Allegra (31), ha valutato le proprietà terapeutiche della NAC a diversi dosaggi (600mg e 1200mg) sulla funzionalità respiratoria, sulle proprietà reologiche (viscosità ed elasticità) dell'esperto e sulla capacità di antagonizzare lo stress ossidativo cui è sottoposto un soggetto affetto da BPCO lieve/moderata, per valutare quanto utile fosse ricorrere al dosaggio di 1200mg in un'unica somministrazione di NAC invece dei 600mg.

Come nella maggior parte dei lavori sulla BPCO, anche in questo studio c'è stato uno scarso coinvolgimento delle donne nella casistica riportata, per cui, alla luce delle considerazioni fatte sulla differenza tra uomo e donna nella BPCO, si è pensato di analizzare, con la stessa metodica, con le stesse premesse e con gli stessi dosaggi, l'attività terapeutica della NAC in una popolazione di sole donne. Questo, perché fino a pochi anni fa si riteneva che le donne fossero scarsamente colpite dalla malattia. Oggi non è più così in quanto il nuovo stile di vita delle donne le espone ad un maggior rischio di contrarre patologie polmonari croniche ed invalidanti (fumo, ambiente di lavoro, inquinamento, ecc.)

Anche in questo studio, onde evitare che la casistica possa essere stratificata in sottodivisioni a causa di difformi caratteristiche interindividuali delle pazienti abbiamo rivolto la nostra attenzione esclusivamente a soggetti affetti da BPCO di grado lieve/moderato in condizioni di stabilità, e cioè rigorosamente al di fuori da ogni segno di riacutizzazione. Onde evitare poi interferenze sui risultati dell'indagine a causa di differenze interindividuali nell'abitudine al fumo, le pazienti sono state esclusivamente selezionate tra le ex-fumatrici.

DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio, secondo un disegno randomizzato, a gruppi paralleli, è stato previsto su un numero complessivo di 69 pazienti di sesso femminile suddivise in due gruppi e trattate per 10 giorni consecutivi con NAC 600 mg (21 pazienti) e 1200 mg (48 pazienti) al giorno (denominati NAC600 e NAC1200). Il farmaco è somministrato per via orale, una volta al dì, sotto forma di compresse effervescenti, ciascuna contenuta in un blister con un doppio strato di alluminio. Le compresse venivano assunte alla sera, sciolte in acqua non gasata.

Sono state reclutate pazienti generalmente abituate alla consuetudine di periodici controlli specie all'inizio della stagione fredda, presentatesi spontaneamente al nostro Centro, presso il quale erano già quasi tutte note. L'età

media del gruppo NAC 600 era di 58,6 aa (range 42-70) mentre nel gruppo NAC 1200 l'età media è risultata essere di 59,5 aa (range 45-69). Nel corso dello studio sono state sottoposte a due controlli medico-strumentali ambulatoriali. Al primo controllo (T0) le pazienti venivano reclutate ed assegnate a random ad uno dei due gruppi, cominciando il trattamento con NAC alla sera stessa. Nel secondo dopo 10 giorni di trattamento (T10). In entrambi i controlli le pazienti venivano sottoposte a visita medica, preceduta dalla raccolta dei dati anamnestici e da test funzionale respiratorio. I test reologici su esperto raccolto estemporaneamente e il test d-ROMs su sangue capillare venivano effettuati immediatamente.

Per ogni paziente, in ciascuna visita, veniva calcolato un punteggio clinico arbitrario (P. CLIN), già definito da Ball (32) "Italian Composite Score" in quanto già applicato efficacemente in nostri precedenti lavori, consistente in 4 gradi di gravità (da 0 a 3) per ognuno di sei segni o sintomi indagati, secondo il dettaglio seguente:

- Tosse: 0 = assente; 1 = lieve (presente al risveglio e occasionalmente durante il giorno); 2 = moderata (presente durante la maggior parte della giornata); 3 = grave (disturbo delle normali attività della giornata e del sonno notturno).

- *Temperatura corporea:*

0 : <37.0 °C ; 1 : 37.0 - 37.5 °C ; 2 : 37.5 - 38.0 °C ; 3 : > 38.0 °C.

- *Quantità di esperto nella prima ora del risveglio:*

0: assente; 1 : 1-4 ml; 2 : 5-10 ml;
3 : 10 ml.

- *Caratteristiche dell'esperto:*

0 : mucoso; 1 : tracce di purulenza; 2 : mucopurulento, 3 : mucopurulento con una quantità di pus valutabile come > 25%.

- *Dispnea:*

0 : assente; 1 : lieve (per es. nel salire le scale); 2 : moderata (per es. nel camminare in piano); 3 : grave (a riposo).

- *Obiettività polmonare:*

0 : non rumori patologici aggiunti; 1 : rari ronchi; 2 : ronchi diffusi e/o segni di broncospasmo; 3 : ronchi e rantoli a medie bolle diffusi.

Oltre alle visite mediche le pazienti sono state sottoposte a test funzionali respiratori, reologia delle secrezioni bronchiali (consistente nella misura di viscosità sull'esperto appena emesso) e misura dello stress ossidativo su sangue capillare periferico (d-ROMs).

SALUTE **D**ONNA

Le misure reologiche sono state tutte effettuate con Mucoheometer, Eslab, Milano.

Lo stress ossidativo è stato valutato mediante test d-ROMs (Callegari, Pharmalab, Parma) consistente nella misura della quantità di idrossidi presenti nel plasma grazie alla loro reazione con N,N-dietil-para-fenilendiamina, cromogeno facilmente determinabile a $l_{max} = 505$ nm, con risultati espressi in una unità convenzionali (U Carr), il cui valore corrisponde ad una concentrazione di perossido d'idrogeno di 0.08 mg % per singola U.Carr (33).

Per confrontare i valori delle singole variabili cliniche e strumentali tra le diverse visite sono stati utilizzati il test di Student ed il test Wilcoxon Rank Sums.

Sono stati paragonati i dati ottenuti a T0 vs T10 tra i due gruppi..

Caratteristiche della casistica trattata

Il reclutamento delle pazienti ha avuto luogo durante tutto l'autunno-inverno 2003/2004.

Le pazienti tutte donne affette da BPCO di grado lieve/moderato in condizioni di stabilità (e cioè esenti da riacutizzazioni

in atto) erano altresì lontane dall'ultima riacutizzazione da almeno 6 mesi, anche se si è avuta cura che presentassero al momento del reclutamento e cioè subito prima della randomizzazione, almeno tosse e secrezione catarrale, quest'ultima però senza carattere di franca purulenza. Inoltre a documentare la presenza di ostruzione (senza la quale documentazione non potremmo con certezza definirle BPCO), tutte le pazienti erano caratterizzate da dispnea e/o da FEV1 inferiore compreso fra 52 e 80 % con un rapporto FEV1/FVC inferiore a 75 %. Inoltre tutte le pazienti erano ex-forti fumatrici con interruzione del fumo da almeno due anni.

Nessuna paziente, al momento del reclutamento, era in terapia con antibiotici né con farmaci mucoattivi.

Malgrado alcuna paziente si trovasse in fase di riacutizzazione né avesse quindi necessità cliniche di terapie aggiuntive particolari, tutte, visto che al loro abituale regime di cure veniva aggiunto un breve ciclo di terapia mucolitica (peraltro specificamente indicata per la loro affezione ed in dosi terapeutiche comunque consentite), hanno sottoscritto consenso informato.

Le caratteristiche demografiche e clinico-funzionali di base (T0) sono riportate nella Tab 1.

Tabella 1

	Gruppo 600	Gruppo 1200	Differenze Significative
n. pts	21	48	
F	21	48	
Età, m (range)	58.6 (42-70)	59.5 (45-69)	NS
Punteggio relativo ai sintomi clinici	5.90	5.79	NS
FVC osserv.	1.86	1.93	NS
FEV1 osserv.	1.45	1.48	NS
Viscosità delle secrez. mPascal/sec (range)	7175.8 (4250.0-8450.0)	8007.8 (5421.0-10568.0)	NS
Unità Carr, m (range)	433.2 (310.0-536.0)	534.3 (397.0-607.0)	NS

Tabella 2 Entrambi i dosaggi si rivelano attivi nel ridurre il Punteggio della Sintomatologia Clinica. Non si evidenziano differenze clinicamente e statisticamente significative tra i due gruppi.

P.CLIN	Visita	N	Mean	Std Dev	Std Err	Min	Median	Max
NAC1200	T0	48	5.79	1.14	0.16	3.0	6.0	8.0
	T10	48	3.89	0.69	0.09	2.0	4.0	5.0
	Delta	48	-1.89	0.72	0.10	-3.0	-2.0	0
NAC600	T0	21	5.90	1.17	0.25	4.0	6.0	8.0
	T10	21	4.04	0.74	0.16	3.0	4.0	5.0
	Delta	21	-1.85	1.23	0.26	-4.0	-2.0	1.0

Confronto intragruppo – Wilcoxon Rank Sums test : $p < 0,001$

Confronto fra trattamenti - Wilcoxon Rank Sums test : $p = N.S.$

SALUTE DONNA

Tabella 3 Entrambi i dosaggi migliorano i parametri di funzionalità respiratoria esaminati. Il dosaggio NAC 1200 mg si è dimostrato superiore, rispetto al dosaggio 600 mg, in maniera statisticamente significativa

FEV ₁	Visita	N	Mean	Std Dev	Std Err	Min	Median	Max
NAC1200	T0	48	1.48	0.262	0.037	0.94	1.485	1.94
	T10	48	1.64	0.260	0.037	1.05	1.655	2.21
	Delta	48	0.16	0.074	0.010	0.04	0.160	0.37
NAC600	T0	21	1.45	0.232	0.050	1.03	1.490	1.83
	T10	21	1.51	0.223	0.048	1.09	1.550	1.90
	Delta	21	0.06	0.031	0.006	0.01	0.060	0.15

Confronto intragruppo – Student's t-test : $p < 0.001$

Confronto fra trattamenti - Student's t-test: $p < 0.0001$

FVC	Visita	N	Mean	Std Dev	Std Err	Min	Median	Max
NAC1200	T0	48	1.93	0.286	0.041	1.38	1.950	2.67
	T10	48	2.07	0.308	0.044	1.51	2.145	2.79
	Delta	48	0.14	0.077	0.011	0.02	0.135	0.38
NAC600	T0	21	1.86	0.343	0.074	1.37	1.770	2.64
	T10	21	1.89	0.336	0.073	1.42	1.780	2.66
	Delta	21	0.03	0.024	0.005	0.01	0.020	0.09

Confronto intragruppo – Student's t-test : $p < 0.0001$

Confronto fra trattamenti - Student's t-test : $p < 0.0001$

Tabella 4 Entrambi i dosaggi si rivelano attivi nel ridurre la viscosimetria dell'escreato. Non si evidenziano differenze clinicamente e statisticamente significative tra i due gruppi.

VISCOS	Visita	N	Mean	Std Dev	Std Err	Min	Median	Max
NAC1200	T0	48	8007.79	4041.76	583.37	5421.0	7634.5	10568.0
	T10	48	5197.90	2388.75	344.78	2895.0	5339.0	10439.0
	Delta	48	-2809.90	1818.68	262.50	-2526.0	-2451.5	-347.0
NAC600	T0	21	7175.81	1522.58	332.25	4250.0	7555.0	8450.0
	T10	21	4397.10	1000.07	218.23	2223.0	4500.0	6899.0
	Delta	21	-2778.71	1921.39	419.28	-1209.0	2900.0	6227.0

Confronto intragruppo – Student's t-test : $p < 0.001$

Confronto fra trattamenti - Student's t-test: p n.s.

SALUTE **D**ONNA

Tabella 5 Entrambi i dosaggi riducono gli effetti dello stress ossidativo, come evidenziato dal dosaggio dei d-ROMs nel sangue periferico. Il dosaggio NAC 1200 mg si è dimostrato superiore, rispetto al dosaggio 600 mg, in maniera statisticamente significativa

d-ROMs	Visita	N	Mean	Std Dev	Std Err	Min	Median	Max
NAC1200	T0	48	534.33	59.862	8.640	397.0	548.0	607.0
	T10	48	437.37	48.178	6.953	304.0	442.5	508.0
	Delta	48	-96.95	34.214	4.938	-179.0	-93.5	-23.0
NAC600	T0	21	433.19	63.765	13.914	310.0	430.0	536.0
	T10	21	379.47	43.855	9.569	321.0	365.0	465.0
	Delta	21	-53.71	82.953	18.101	-180.0	-72.0	63.0

Confronto intragruppo – Student's t-test : $p < 0.001$

Confronto fra trattamenti - Student's t-test : $p < 0.01$

RISULTATI

Come si può rilevare dalle tabelle sottoriportate, emerge che aumentando il dosaggio giornaliero di NAC da 600 mg a 1200 mg viene potenziata l'azione farmacodinamica del farmaco. Infatti, i dati concernenti la funzionalità respiratoria (FEV_1 e FVC) risultano migliorati nel gruppo NAC 1200 rispetto al gruppo NAC 600. Risultati analoghi sono stati ottenuti con le misurazioni dei livelli di radicali liberi circolanti nel sangue (d-ROMs). Le valutazioni statistiche per i suddetti parametri riportano un elevato livello di significatività, pari a $p < 0.01$ per i d-ROMs (Tab. 5) e $p < 0.0001$ per i tests di funzionalità respiratoria (Tab 3). Nell'ambito dei singoli gruppi, i valori dei parametri considerati al termine del trattamento sono significativamente migliorati rispetto alle condizioni basali, con livelli di significatività $p < 0.0001$.

Per quanto concerne i parametri Viscosità dell'escreato (Tab. 4) e Score Clinico (Tab. 2), in entrambi i gruppi il farmaco ha ottenuto miglioramenti altamente significativi nel confronto dei valori dopo trattamento rispetto ai valori basali ($p < 0.001$). La comparazione tra i due gruppi non è, invece, risultata significativamente diversa, probabilmente a causa del basso punteggio basale della sintomatologia che è stata quasi completamente risolta dai singoli trattamenti. Analogamente la stessa considerazione vale per la viscosità dell'escreato, i cui valori basali erano, in alcune pazienti, già relativamente bassi e quindi scarsamente modificabili dal trattamento somministrato.

Per quanto riguarda la tollerabilità, nessuna paziente ha patito riacutizzazioni né denunciato alcun effetto indesiderato durante il trattamento (tra T0 e T10), ove si eccettuino lieve gastralgia per un pomeriggio in una

paziente del gruppo "NAC 600", e nausea transitoria in una paziente del gruppo "NAC 1200": né l'una né l'altra di dette pazienti è stata costretta ad abbandonare il trattamento a causa del disturbo.

DISCUSSIONE

In questo studio si è valutata in particolare una popolazione di sesso femminile, in quanto recenti osservazioni evidenziano come la BPCO rivesta in tale popolazione caratteri peculiari. È stato dimostrato come la sensibilità ed i danni provocati dal fumo di sigaretta siano molto più gravi nelle donne che negli uomini. Un'altra differenza è la minor capacità delle donne di difendersi dagli stati di infiammazione cronica e dagli innumerevoli fattori di rischio provocati dal fumo e dagli inquinanti atmosferici. È stato anche osservato quanto nelle donne sia più difficile, rispetto agli uomini, una diagnosi precoce di BPCO, con conseguente maggior incidenza di mortalità. Questo perché le donne mantengono più a lungo la capacità di esercizio respiratorio, probabilmente grazie al fatto che il movimento respiratorio sia prevalentemente toracico e non diaframmatico.

Dato che i corticosteroidi nella BPCO non sono utilizzabili, in quanto lo stress ossidativo rende inefficaci questi farmaci, in questo studio abbiamo utilizzato l'N-Acetilcisteina (NAC) che, grazie al gruppo -SH presente nella molecola, è in grado di inattivare il perossido d'idrogeno, il radicale idrossilico e l'acido ipocloroso e quindi risultare utile nel trattamento della BPCO. La NAC, in particolare, può essere rapidamente deacetilata a cisteina, un importante precursore per la sintesi cellulare di GSH e pertanto stimolarne la produzione intracellulare: può, inoltre, inibire la produzio-

ne di mediatori proinfiammatori (34).

La somministrazione di NAC ad alto dosaggio (1200mg/die) ha determinato un significativo incremento dei livelli di tioli (+ 51%) ed una riduzione altrettanto significativa (-50%) dei livelli di anione superossido nei globuli rossi di pazienti con BPCO, riportando alla normalizzazione delle alterazioni dei globuli rossi (6).

L'azione della NAC in termini di prevenzione delle riacutizzazioni di BPCO è ben documentata da numerosi studi: in particolare tre grandi metanalisi condotte rispettivamente su 1409 pazienti (8 studi), su 3480 pazienti (15 studi) e su 2540 pazienti (11 studi) confermano questo dato sia in termini di eventi clinici che di ricoveri ospedalieri (35,36,37). Su queste basi il documento GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) promosso dall'OMS e pubblicato nel 2001 (1) conferma il ruolo della NAC nella prevenzione delle riacutizzazioni.

Recentemente la NAC ha anche dimostrato di ridurre il rischio di riospedalizzazione per riacutizzazione della BPCO con un effetto dose dipendente ed ottimale a dosaggi maggiori di 600mg/die per lungo termine (38).

La NAC, inoltre, ha anche un altro e più tradizionale livello d'azione in quanto riesce a migliorare la clearance muco-ciliare e quindi a ridurre l'ostruzione con conseguente miglior ossigenazione e minor impegno cardiaco (39).

In una recente review Dekhuijzen ha messo in evidenza come risultati di studi in vitro ed in vivo mostrano che la NAC protegge i polmoni dagli agenti tossici incrementando le difese polmonari attraverso la stimolazione della sintesi del glutatione ridotto e attraverso la sua azione antiossidante diretta. Inoltre viene sottolineato che in pazienti con BPCO il trattamento continuativo con alte dosi giornaliere di NAC riduce il rischio di esacerbazioni e migliora la sintomatologia rispetto al trattamento con placebo(40)

La valutazione degli effetti sistemici della NAC è stata recentemente effettuata tramite il walking test (distanza percorsa in 6 minuti - 6MWD), un esame submassimale da sforzo, facilmente praticabile, nel quale il paziente deve camminare per sei minuti. Il walking test, pur non mantenendo una chiara correlazione con la capacità respiratoria del paziente con BPCO, si è rivelato molto predittivo nella valutazione delle aspettative di vita dei pazienti con BPCO grave (41)

Pertanto abbiamo condotto uno studio per valutare gli effetti sistemici della terapia con N-Acetilcisteina alla dose

di 1200 mg al giorno, per 90 giorni, su pazienti particolarmente limitati dalla BPCO come gli anziani in ossigeno terapia a lungo termine, per verificare le eventuali variazioni connesse alle prestazioni fisiche (rilevate con il 6MWD test) e per valutare, quindi, i miglioramenti della qualità di vita. La conclusione è che il trattamento con N-acetilcisteina 1200mg BID può migliorare le prestazioni fisiche di soggetti con BPCO in ossigenoterapia a lungo termine(42)

Quindi, per quanto soprariportato, un secondo obiettivo dello studio da noi condotto è stata la valutazione della posologia di NAC a dosaggio raddoppiato (1200 mg al giorno) intesa a migliorarne la biodisponibilità che può essere poi terapeuticamente utile, considerando anche che tra le complesse funzioni biologiche "maggiori" dei tioli, sono state attribuite a quelli a basso peso molecolare (come la NAC) funzioni di risparmio sulle vitamine antiossidanti soggette a stress ossidativo continuo e funzioni di "riparazione" dei gruppi tiolici ossidati presenti nelle proteine antiossidanti quale l'albumina sierica.

CONCLUSIONI

Il nostro studio evidenzia che, aumentando il dosaggio giornaliero di N-Acetilcisteina da 600 mg a 1200 mg ne viene potenziata l'azione farmacodinamica. La somministrazione giornaliera di NAC 1200 mg risulta più efficace rispetto a quella di 600 mg per quanto riguarda l'incremento dei parametri funzionali respiratori e riduzione dei fenomeni ossidativi sistemici, contribuendo significativamente al miglioramento complessivo della qualità di vita delle pazienti.

Le nostre osservazioni sono in linea con quanto riportato, ormai da molti anni, dalla letteratura internazionale che segnala, con sempre maggiore frequenza, la necessità di aumentare i dosaggi giornalieri della NAC al fine di poter ottimizzare l'efficacia del farmaco.

In conclusione vorrei porre l'attenzione su quello che, con felice intuizione del mio Maestro L. Allegra, ha chiamato "**BPCO rosa**" cioè l'aspetto di maggior coinvolgimento del sesso femminile, per le ragioni sopra ricordate, rivisitando quello che veniva tradizionalmente considerata una patologia maschile. Questo, per richiamare l'attenzione dei colleghi ginecologi su questa sempre più attuale problematica.

Bibliografia

1. Workshop report. Global initiative for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. (GOLD). NHLBI, WHO, *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163:1256-75.
2. McNee W: Oxidants and antioxidants and COPD. *Chest* 2000; 117: 3035-3175
3. Baldwin S, Simon R, Grum C: Oxydant activity in expired breath of patients with adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1986; I: 11-14.
4. Halliwell B: Le specie reattive dell'ossigeno nei sistemi viventi: origine, biochimica, e ruolo nelle malattie dell'uomo. In: Allegra L, Crystal R, Grassi C: GSH-System. Glutathione in antioxidant defense. *Excerpta Medica (Elsevier), Amsterdam*, 1992: 24-38.
5. Straface E, Matarrese P, Gambardella L et al: N-Acetylcysteine counteracts erythrocyte alterations occurring in chronic obstructive pulmonary disease. *Bioche Biophys Res Comm* 2000; 279: 552- 556.
6. Schmid G, Li Bianchi E, Straface E, Vitto M, Matarrese P, Gambardella L, Mariotta S, Fiorucci F, Ricci A, Malorni W. N-Acetylcysteine (NAC) counteracts erythrocyte damages and is useful in management of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 165 (suppl), 2002 (abstract).
7. Hepper PG, Shannon EA, Dornan JC. Sex differences in fetal mouth movements. *Lancet* 1997;350: 1820.
8. Torday JS, Nielsen HC. The sex difference in fetal lung surfactant production. *Exp Lung Res* 1987;12: 1-19
9. Fleisher B, Kulovich MV, Hallman. M, Gluck L. Lung profile: sex differences in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 327-330
10. Demissie K, Marcella SW, Breckenridge MB, Rhoads GG. Maternal asthma and transient tachypnea of the newborn. *Pediatrics* 1998; 102: 84-90.
11. Italian Study on Respiratory Problems in Childhood and the Environment (SIDRIA). Asthma and respiratory symptoms in 6-7 yr old Italian children: gender, latitude, urbanization and socioeconomic factors. *Eur Respir J* 1997; 10: 1780-1786.
12. Venn A, Lewis S, Cooper M, Hill J, Britton J. Questionnaire study of effect of sex and age on the prevalence of wheeze and asthma in adolescence. *BMJ* 1998; 316: 1945-1946.
13. Sennhauser FH, Kubni CE. Prevalence of respiratory symptoms in Swiss children: is bronchial asthma really more prevalent in boys. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 161-166.
14. Gold DR, Rotnitzky A, Damokosh AI, et al. Race and gender differences in respiratory illness prevalence and their relationship to environmental exposures in children 7 to 14 years of age. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148: 10.
15. Strachan DP, Builand BK, Anderson HR. To describe the incidence and prognosis of wheezing illness from birth to age 33. *BMJ* 1996; 312: 1195-1199.
16. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Asthma during pregnancy - a population based study. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 167-171.
17. Yunginger J, Reed C, O'Conneff E, Melton U, O'Tallon W, Silverstein M. A community-based study of the epidemiology of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 888-894.
18. Sunyer J, Anto JM, Kogevinas M, et al. Risk factors for asthma in young adults. Spanish group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1997; 10: 2490-2494.
19. Kjellman B, Gustafsson PM. Asthma from childhood to adulthood: asthma severity, allergies, sensitization, living conditions, gender influence and social consequence. *Respir Med* 2000; 94: 454-465.
20. Martin A, McLennan L, Landau L, Phetan P. The natural history of childhood asthma to adult life. *BMJ* 1980; 280: 1397-1400.
21. Weiss ST, Tosteson TD, Segai MR, Tager IB, Rediine S, Speizer FE. Effects of asthma on pulmonary function in children. A longitudinal population-based study. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145: 58-64.
22. Kemm JR. A birth cohort analysis of smoking by adults in Great Britain 1974-1998. *J Public Health Med* 2001; 23: 306-311.
23. Feenstra TL, van Genugten ML, Hoogenveen RT, Wouters EF, Rutten-van Molken MP. The impact of ageing and smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease: a model analysis in the Netherlands. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 590-596
24. Convery RP, Leitch DN, Bromly C, Ward RJ, Bartlett G, Hendrick DJ. Effect of inhaled fluticasone propionate on airway responsiveness in treatment-naïve individuals - a lesser benefit in females. *Eur Respir J* 2000; 15: 19-24.
25. Lima JJ, Mohamed MH, Self TH, Eberle LV, Johnson JA. Importance of beta(2)adrenergic receptor genotype, gender and race on albuterol-evoked bronchodilation in asthmatics. *Pulm Pharmacol Ther* 2000; 13: 127-134.
26. Goodman DE, Israel E, Rosenberg M, Johnston R, Weiss ST, Drazen JM. The influence of age, diagnosis, and gender on proper use of metered-dose inhalers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1256-1261.
27. De Fraiture DM, Roldaam AC Severe chronicobstructive pulmonary disease in young woman who smoke. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2003 Nov; 147(46): 2261-5

28. Lundbäck B, Lindstrom M, Anderssar S, Nyström L, Rosenhall L, Stjernberg N. Possible effect of acetylcystein on lung function. *Eur. Respir. J*, 5 (suppl 15): 289s, 1992 (abstract)
29. De Benedetto F, Aceto A, Formisano S, Spacone A, Pela R, Dragani B, Cocco R, Marchesani F, Jacoacci C, Sanguinetti C.M. Long-term treatment with N-acetylcysteine (NAC) decreases hydrogen peroxide level in the exhaled air of patients with moderate COPD. *Monaldi Arch. Chest Dis*, 55:185-8, 2000
30. Kazielski M, Nowak D. Long-term administration of N-acetylcysteine decreases hydrogen peroxide exhalation in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med*, 95: 448-56, 2001.
31. Allegra L, Blasi F, Capone P, Centanni S, Cogo R, Damato S, Petrigli G, Piatti G, Rampoldi C, Rizzato G. Proprietà mucoattive ed antiossidanti della NAC ad alte dosi. *Giorn It Mal Tor*, 56, 3, 193-202, 2002.
32. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest*, 108:43s-52s, 1995.
33. Cesarone MR, Belcaro G, Carratelli M, Cornelli U, A, Terranova R, Nicolaidis A. A simple test to monitor oxidative stress. *Intern Angiol*, 18: 127-30, 1999.
34. Rizzato G. Le nuove frontiere della terapia con antiossidanti N-Acetilcisteina. *Effe Edizioni*, Verona, 2001.
35. Grandjean E, Berthet P, Ruffman R, et al. Efficacy of oral term N-Acetylcysteine in chronic Bronchopulmonary disease: a metanalysis of publishe double blind placebo trials. *Clin Ther* 2000; 22:209-211.
36. Poole P, Black P. Oral muclytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 1271-4.
37. Stey C, Steurer J, Bachmann S et al. The effect of oral N-Acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J* 2000; 16: 253-62.
38. Gerritis C, herings R, Leufkens H, Lammers J: N-Acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalisation among patients with crhonic obstructive pulmonaty disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 795-798.
39. Allegra L, Moavero NE, Rampoldi C. Ozone-induced impairment of mucociliary transport and its prevention with N-Acetylcysteine. *Am J Med* 1991; 91 (suppl. 3C): 67-71.
40. Dekhuijzen P: Antioxidant properties of N-Acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 23: 629-636.
41. Pinto Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli B. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 28-33.
42. Cogo R. Effetti di un trattamento di tre mesi con NAC sulle prestazioni fisiche di pazienti affetti da BPCO. *Giorn It Mal Tor* 4/2003; 57