

FARMACI MUCOLITICI

INTRODUZIONE

Le alterazioni della produzione di muco e della clearance muco-ciliare sono trattate con i farmaci mucolitici/mucoregolatori e con i farmaci espettoranti. I farmaci mucolitici/mucoregolatori intervengono sull'iperproduzione e sulle caratteristiche del muco prodotto e sono utilizzati come farmaci sintomatici e adiuvanti nel corso del trattamento delle patologie infiammatorie, che interessano il tratto respiratorio.

Gli agenti mucoattivi sono in grado di modificare le proprietà chimico-fisiche delle secrezioni bronchiali, facilitandone l'espettorazione o riducendone la produzione^[1]. Poiché l'iperproduzione di muco e le modifiche delle sue caratteristiche possono generare una sintomatologia di tipo ostruttivo, che obbliga l'organismo a ricorrere al riflesso della tosse per liberare le vie aeree, i farmaci attivi sulla secrezione mucosa partecipano attivamente anche al controllo della tosse^[2].

Si possono distinguere due tipi di farmaci mucolitici/mucoregolatori, sulla base del loro meccanismo d'azione:

- Mucolitici ad azione diretta o fluidificanti, che sono farmaci in grado di agire sul muco già formato o presente nelle vie aeree (scindono i polimeri del muco; ad es: N-acetilcisteina);
- Mucolitici/mucoregolatori ad azione indiretta, capaci di agire sulla produzione del muco da parte delle cellule muco-secerenti. Questi modificano la secrezione e le caratteristiche del muco (sobrerolo e carbocisteina) o l'adesività del muco (ambroxolo e bromexina).

Alcuni farmaci non rientrano nelle due suddette categorie, poiché possono presentare alcuni meccanismi compositi.

MUCOLITICI-MUCOREGOLATORI		
Azione diretta	Azione indiretta	
<u>Scindono i polimeri del muco</u>	<u>Modificano secrezione e caratteristiche del muco</u>	<u>Modificano l'adesività del muco</u>
- acetilcisteina	- sobrerolo - carbocisteina	- ambroxol - bromexina

MUCOLITICI/MUCOREGOLATORI AD AZIONE DIRETTA

ACETILCISTEINA

L'acetilcisteina è caratterizzata dalla capacità di scindere i ponti di solfuro delle proteine: nel caso del muco, il farmaco depolimerizza i complessi mucoproteici in unità più piccole, dotate di minore viscosità, ed esercita un importante effetto mucolitico e fluidificante sulle secrezioni mucose e mucopurulente^[2]. Sembra inoltre che l'acetilcisteina possieda effetti antiossidanti^[3].

Farmacocinetica: dopo assorbimento per via orale, raggiunge il picco plasmatico dopo 2-3 ore ed è presente a livello polmonare in concentrazioni significative anche dopo cinque ore dalla somministrazione.

Posologia: nelle infezioni respiratorie la dose consigliata è di 400-600 mg/die nell'adulto e 200-400 mg/die nel bambino per 5-10 giorni.

Effetti indesiderati e controindicazioni: per via sistemica può occasionalmente provocare nausea e vomito e raramente reazioni di ipersensibilità; è controindicato nei pazienti con riflesso della tosse deficitario. I pazienti affetti da asma bronchiale devono essere strettamente controllati durante la terapia: se compare broncospasmo, il trattamento deve essere immediatamente sospeso.

Interazioni: l'acetilcisteina è in grado di inattivare alcuni antibiotici (come i beta lattamici) per cui questi composti non devono essere somministrati contemporaneamente^[2].

MUCOLITICI/MUCOREGOLATORI AD AZIONE INDIRETTA

LA CARBOCISTEINA

La carbocisteina, è il derivato carbossimetilato della cisteina (i cui gruppi sulfidrilici sono bloccati da un residuo di acido carbossilico)^[4].

Svolge una differente azione sulle secrezioni, modifica l'equilibrio della sintesi delle glicoproteine a livello delle cellule secernenti il muco, nelle vie aeree^[5].

E' quindi in grado di svolgere un'azione farmacologica mucolitica e mucoregolatrice. Ha un'azione mucoregolatrice perché risulta essere capace di correggere i disordini nella sintesi di glicoproteine e normalizzare la funzione secretoria della mucosa bronchiale^[4].

La carbocisteina riduce la produzione di fucomucine e aumenta quella di sialomucine, mucine ricche di acido sialico (costituenti fondamentali del muco bronchiale da cui dipendono le proprietà

reologiche dello stesso) mediante l'attivazione di specifici enzimi (sialiltransferasi) presenti nelle cellule sierose della mucosa polmonare.

Grazie ai loro gruppi carbossilici periferici, le sialomucine possono attaccarsi a varie molecole come l'acqua, peptidi e proteine^[4]. È inoltre dimostrato che la carbocisteina favorisce la riduzione del processo flogistico locale, dell'iperplasia e dell'ipertrofia delle strutture mucosecarnenti della mucosa^[6].

La carbocisteina sale di lisina risulta avere anche proprietà antiossidanti comportandosi come scavenger dei radicali liberi dell'ossigeno quali il radicale idrossile e l'acido ipocloroso^[7].

Farmacocinetica: la carbocisteina è rapidamente e completamente assorbita per via orale, raggiunge il picco ematico entro le due ore dalla somministrazione. Si concentra bene a livello polmonare (concentrazione 6 volte superiore a quella plasmatica), mantenendosi tale nelle 24 ore dopo la somministrazione. L'emivita è pari a tre ore; viene eliminata nelle urine soprattutto in forma modificata.

Posologia: viene somministrata nei soggetti adulti alla posologia di 1,5 g ogni 12 ore nella fase acuta, riducendo eventualmente la dose a 1,5 g ogni 24 ore in caso di miglioramento della sintomatologia.

Effetti indesiderati e controindicazioni: Il suo utilizzo è controindicato in caso di gravidanza, allattamento ed ulcera gastroduodenale^[2].

BROMEXINA

La bromexina è un mucolitico ad attività sistemica in grado di fluidificare i depositi di muco viscoso, aumentando la secrezione di mucine neutre e idrolizzando i mucopolisaccaridi acidi. Dal punto di vista clinico determina un aumento dell'espettorato dopo 2-3 giorni dall'inizio della terapia orale.

Farmacocinetica: Viene assorbito rapidamente e completamente dopo somministrazione per via orale, con picco plasmatico dopo un'ora circa; è sottoposta ad un effetto di primo passaggio epatico (circa 85%) con formazione di metaboliti attivi, tra cui l'ambroxolo. L'emivita plasmatica è breve (1 ora) ma l'emivita di eliminazione è più prolungata (16 ore) in virtù della redistribuzione di una quota minima tissutale. Passa attraverso la barriera ematoencefalica e placentare e viene eliminata nelle urine sotto forma di metaboliti.

Effetti indesiderati e controindicazioni: In caso di alterazioni epatiche e/o renali gravi, la posologia di bromexina deve essere ridotta. È controindicata in caso di ipersensibilità individuale accertata, mentre deve essere somministrata con cautela in pazienti con ulcera gastroduodenale^[2].

AMBROXOLO

È un metabolita della bromexina (trans-4-(2-amino-3,5-dibromobenzilamino)-cicloesano idrocloride) che stimola la secrezione mucosa (attraverso la promozione della clearance mucociliare e dell'attività dell'epitelio ciliato bronchiale) promuovendone anche una normalizzazione della viscosità ^[3].

Inoltre possiede azioni antiossidanti e anti-infiammatorie. Agisce come anti-infiammatorio inibendo la produzione di citochine e di metaboliti dell'acido arachidonico e come antiossidante poiché agisce da scavenger dell'acido ipocloroso e del radicale idrossile ^[3].

Farmacocinetica: l'ambroxolo è rapidamente e quasi completamente assorbito per via gastrointestinale, ma il tempo di raggiungimento del picco è più variabile (compreso fra trenta minuti e tre ore). È molto legato alle proteine plasmatiche (90%) e ben distribuito ai tessuti, specialmente a livello polmonare; l'emivita plasmatica è prolungata (7-12 ore). Dopo metabolizzazione epatica (a livello del CYP3A4 o mediante processo di coniugazione), viene escreto soprattutto attraverso le urine.

Effetti indesiderati e controindicazioni: l'uso di ambroxolo è controindicato in caso di gravi alterazioni epatiche e renali e deve essere somministrato con cautela nei pazienti portatori di ulcera peptica.

Interazioni: in seguito alla somministrazione di ambroxolo, le concentrazioni di alcuni antibiotici (amoxicillina, cefuroxima, eritromicina) risultano incrementate nelle secrezioni broncopolmonari e nella saliva ^[2].

SOBREROLO

Il sobrerolo, molecola a struttura terpenica, appartiene al gruppo dei mucolitici/mucoregolatori ad azione indiretta per le sue peculiari caratteristiche. Infatti, mediante un meccanismo d'idratazione, causa un aumento del richiamo di acqua dalla mucosa bronchiale, riducendo il riassorbimento dello ione sodio. Ne consegue un aumento del volume delle secrezioni bronchiali e una riduzione della viscosità del muco tracheobronchiale (dovuto alla maggiore quantità di acqua). Aumenta inoltre la velocità del battito ciliare, favorendo la clearance mucociliare e la rimozione del muco.

Farmacocinetica: dopo somministrazione orale il farmaco viene assorbito rapidamente dal tratto gastrointestinale e raggiunge un'elevata concentrazione del muco bronchiale già dopo sessanta minuti dalla somministrazione. Il tempo di emivita plasmatica del sobrerolo è di 2,39 ore e di 2,98 ore nel muco bronchiale. Viene metabolizzato a livello epatico, dove viene sottoposto a processi di

trasformazione e di glucuroconiugazione, con la formazione di nuovi metaboliti. L'eliminazione avviene quasi totalmente per via renale.

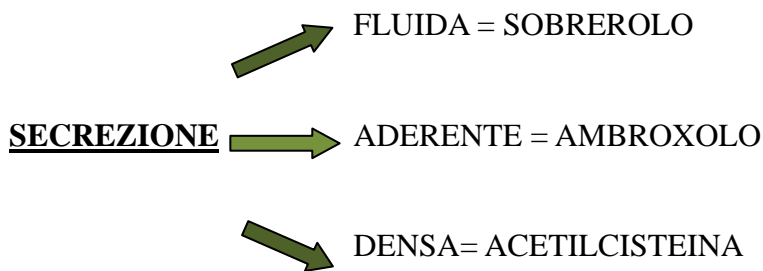
Sobrerolo viene utilizzato nella pratica clinica come mucolitico e fluidificante nelle affezioni acute e croniche dell'apparato respiratorio.

Effetti indesiderati e controindicazioni: in tutti gli studi clinici eseguiti, il sobrerolo ha dimostrato di possedere un'ottima tollerabilità locale e sistemica la quale giustifica il suo impiego anche in patologie minori. Rispetto agli altri mucolitici il sobrerolo è disponibile in diverse forme farmaceutiche adatte a ogni situazione clinica, sia per i pazienti adulti (fiale intramuscolo, compresse, bustine, supposte, aerosol) che per pazienti pediatrici al di sopra dei due anni (sciroppo, gocce, supposte)^[2].

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEI MUCOLITICI/MUCOREGOLATORI					
	Indicazioni	Meccanismo d'azione	Forme farmaceutiche	Avvertenze e controindicazioni	Interazioni
Sobrerolo	Mucolitico, fluidificante nelle affezioni acute e croniche con ipersecrezione e broncospasmo nelle quali favorisce la rimozione delle secrezioni.	Aumento del volume delle secrezioni bronchiali, riduzione della viscosità del muco tracheobronchiale; aumento della clearance mucociliare.	Soluzione iniettabile per uso intramuscolare; supposte; soluzione da nebulizzare per uso inalatorio; gocce orali; soluzione; sciroppo; capsule rigide; granulato per soluzione orale.	Gravidanza e allattamento; cautela nei cardiopatici, nei gravi epato- e nefropatici, nei glaucomatosi.	Interazione favorevole con ampicillina poiché determina aumento della concentrazione dell'antibiotico nel tessuto respiratorio o nel liquido pleurico.
Acetilcisteina	Trattamento delle affezioni respiratorie caratterizzate da ipersecrezione densa e vischiosa.	Riduzione della viscosità tracheobronchiale; effetto mucolitico e fluidificante. Azione antiossidante e protettiva a livello del tessuto polmonare.	Comprese effervescenti; granulato per soluzione orale; sciroppo; fiale per aerosol.	Gravidanza e allattamento; in pz con asma bronchiale (se compare broncospasmo il trattamento deve essere immediatamente sospeso).	Inattivazione di alcuni antibiotici (beta lattamici): non somministrare contemporaneamente.

Carbocisteina	Mucolitico e fluidificante nelle affezioni acute e croniche dell'apparato respiratorio.	Modificazione in termini quantitativi e qualitativi della secrezione mucosa tracheobronchiale. Riduce la viscosità della secrezione e regolarizza la secrezione del muco agendo sulle ghiandole mucipare, di cui riduce l'ipertrofia.	Sciropo; granulato per sospensione orale	Gravidanza e allattamento; ulcera gastroduodenale	NO
Bromexina	Trattamento delle turbe della secrezione nelle affezioni respiratorie acute e croniche con ipersecrezione mucosa.	Fluidificazione del muco tracheobronchiale.	Granulato per sospensione orale; compresse; supposte; soluzione iniettabile per uso intramuscolare o endovenoso; gocce orali; sciropo.	Gravidanza e allattamento; ulcera gastroduodenale; gravi epatopatie; in caso di comparsa di gravi lesioni della cute: sospendere il trattamento.	NO
Ambroxolo	Trattamento delle turbe della secrezione nelle affezioni broncopolmonari acute e croniche con ipersecrezione di muco.	Riduzione della viscosità tracheobronchiale; aumento della clearance mucociliare.	Compresse; capsule rigide a rilascio prolungato; sciropo; granulato per sospensione: soluzione orale o da nebulizzare; supposte.	Gravidanza e allattamento; gravi interazioni epatiche e renali; ulcera peptica; comparsa di gravi lesioni della cute.	Aumenta la concentrazione di antibiotici (amoxicillina, cefuroxima, eritromicina) nelle secrezioni broncopolmonari e nella saliva.

L'impiego dei farmaci mucoattivi, non essendo praticabile un intervento mirato, in base alle caratteristiche del muco, nel singolo paziente, avviene in pratica su base empirica, ad esempio è preferibile un farmaco come il sobrerolo se la secrezione è fluida, l'ambroxolo se la secrezione è aderente, l'acetilcisteina se la secrezione è densa^[8].



IMPIEGO DEI MUCOLITICI NEI BAMBINI AL DI SOTTO DEI DUE ANNI

L'Agenzia Italiana del farmaco ha recentemente controindicato l'impiego dei mucolitici nei bambini di sotto dei due anni. L'allarme è partito dalla Francia, dove un'analisi dei dati di farmacovigilanza ha messo in evidenza che questi farmaci possono causare un peggioramento dell'ostruzione respiratoria e aggravamento di bronchiolite acuta nei bambini piccoli, dovuti a un aumento delle secrezioni bronchiali che i bambini hanno poi difficoltà a eliminare attraverso la tosse a causa delle caratteristiche fisiologiche delle loro vie respiratorie^[9].

L'AIFA ha inoltre raccomandato delle semplici misure non farmacologiche da utilizzare al posto dei mucolitici nel bambino al di sotto dei due anni:

- Pulizia nasale con soluzione fisiologica;
- Idratazione;
- Tenere fresca la stanza (19-20°C), assicurare il cambio dell'aria;
- Umidificazione dell'aria;
- Eliminazione del fumo nell'ambiente.

Se la tosse dovesse prolungarsi per più di 4-5 giorni, l'AIFA raccomanda di rivolgersi al medico^[10].

Bibliografia

1. Rubin J, Black, PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *British medical Journal* 2001; 322: 12171- 1276
2. Rossi F., Cuomo V., Riccardi C. *Farmacologia. Principi di base e applicazioni terapeutiche.* Edizioni Minerva Medica, 2005
3. Gillissen A, Nowak D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in anti-oxidant therapy. *Respir Med* 1998;92 (4):609-23.
4. Puchelle E, Aug F, Polu JM. Effect of the mucoregulator S-carboxy-methyl-cysteine in patients with chronic bronchitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;14(3):177-84
5. Garcet S, Servin A, Huyen VN. Effect of a prolonged treatment by S-carboxy-methyl-cysteine on the disturbances of the pulmonary protein synthesis induced by sulfur dioxide in the rat. *C R Seances Soc Biol Fil* 1974; 168(1):43-6
6. Barnes PJ. New concepts in chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Med* 2003;54:113-29
7. Brandolini L, Allegretti M, berdini V, Cervellera MN, Mascagni P, Rinaldi M, et al. Carbocysteine Lysine salt monohydrate is a selective scavenger of reactive oxygen intermediates (ROIs). *Eur Cytokine Netw* 2003;14(1):20-6
8. Zangara Aldo, *Terapia Medica Ragionata*, Piccin Nuova Libreria Spa, Padova, 2002
9. Mallet P, et al. Respiratory paradoxical adverse drug reactions associated with acetylcysteine and carbocysteine systemic use in pediatric patients: a national survey. *PloS One* 2011;6:e22792
10. AIFA 2010