

# ACTUALITĂȚI PRIVIND MEDICAȚIA ANTIOXIDANTĂ ȘI ANTELASTAZICĂ ÎN BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Florica Popescu\*, F. D. Popescu\*\*, L. N. Ghilencea\*\*\*

## REZUMAT

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este caracterizată prin variate anomalii la nivelul căilor aeriene și a parenchimului pulmonar. Radicalii liberi de oxigen joacă un rol important, iar unul din mecanismele importante antioxidante este ciclul redox glutationic. Terapia antioxidantă și antielastazică pot îmbunătăți dezechilibrele radicali liberi/sisteme antioxidante și elastază/antielastaze. N-acetilcisteina posedă efecte antioxidante, iar alfa-1 antitripsina prezintă acțiune antielastazică. Aceste strategii pot juca un rol important în abordarea farmacoterapeutică a bronhopneumopatiei obstructive cronice.

**Cuvinte cheie:** bronhopneumopatia cronică, medicația antioxidantă și antielastazică, N-acetilcisteina, alfa-1 antitripsina.

## ABSTRACT

### Chronic obstructive pulmonary disease. Antioxidant and antielastase therapy

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterised by various abnormalities in the airways and lung parenchyma. Oxygen free radicals play an important role, and one of the major antioxidants mechanisms is the glutation-redox cycle. Antioxidant and antielastase therapy can improve the balances between free radicals/antioxidant systems and elastase/antielastase. N-acetylcysteine has antioxidant effect and alpha-1 antitrypsin present antielastasic action. These strategies may play an important role in the pharmacotherapeutical approach of chronic obstructive pulmonary disease.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, antioxidant and antielastase drugs, N-acetylcysteine, alpha-1 antitrypsin.

Cel mai important factor de risc pentru bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este fumatul, care produce numeroase leziuni la nivelul căilor respiratorii și al parenchimului pulmonar. Un rol important în aceste anomalii îl au radicalii liberi de oxigen. Organismul este capabil să se protejeze de acești radicali liberi prin sistemele antioxidante pulmonare prezente în mucus, surfactant, fluidul epitelial și în țesutul pulmonar, atât intra- cât și extracelular. Un mecanism major de apărare antioxidantă este ciclul redox glutationic. Îmbunătățirea balanței dintre radicalii liberi și sistemele antioxidante, precum și a echilibrului dintre elastaze și antielastaze prin medicația antioxidantă și respectiv antielastazică este o atitudine terapeutică modernă, cu un rol probabil important în farmacoterapia bronhopneumopatiei obstructive cronice.

Deși sunt frecvent utilizați în unele țări europene, clasicii agenți mucokinetici nu au indicații clar stabilite de recomandările internaționale. Societatea Europeană de boli respiratorii (ERS) sugerează că nu există suficiente dovezi pentru larga utilizare a mucoliticelor. Societatea americană de boli toracice (ATS) comentează că singurul studiu controlat în Statele Unite a fost efectuat cu iodură organică (glicerol iodat). Recomandările Societății australiene și neo-zeelandeze de boli toracice (TSANZ) susțin că agenți ca acetilcisteina, bromhexinul și glicerolul iodat pot avea efecte benefice simptomatice și pot reduce frecvența și severitatea exacerbărilor (Rees P. J. 1995).

● **N-acetilcisteina**, derivat acetilat al cisteinei (cu radical tiol liber), este un mucolitic, activ pe faza gel a mucusului, care acționează ca precursor al glutationului (GSH). Este comercializată sub formă de granule sau pudră

pentru soluție buvabilă, comprimate, soluții pentru administrare inhalatorie sau injectabilă. Administrarea orală a fost cel mai mult studiată în tratamentul BPOC.

N-acetilcisteina are efecte mucolitice și antioxidante prin mai multe mecanisme de acțiune. Este un agent reductor prin prezența în structura sa a unui radical tiol liber (-SH).

N-acetilcisteina reduce glicoproteinele mucusului în subunități mai mici (acțiune demonstrată prin cromatografia pe gel), desfășurând punțile disulfidice ale structurilor terțiare și cuaternare ale mucoproteinelor. Restabilește viscozitatea și elasticitatea mucusului când proprietățile lui reologice sunt crescute, deci scade viscozitatea secrețiilor. Are acțiune atât pe mucusul purulent cât și pe cel nepurulent.

Ameliorarea clearance-ului mucociliar se realizează la cei cu epitelii ciliat intact (van Herwaarden C.L.A., 1996).

N-acetilcisteina neutralizează (direct sau prin metaboliți săi) glutationul și anumiți radicali liberi inhalați sau eliberați de reacția inflamatorie sau celula hipoxică (efect antioxidant).

Există o reacție nonenzimatică directă a N-acetilcisteinei cu radicalii liberi. Se produce astfel o diminuare a leziunilor induse de peroxidul de hidrogen ( $H_2O_2$ ). Efectul protector este legat de creșterea concentrației intracelulare a GSH. Efectul protector la nivel celular se realizează via metabolismul GSH.

Având o absorbție intestinală rapidă, concentrația plasmatică maximă se obține în 30 - 60 min. N-acetilcisteina suferă biotransformare hepatică și la nivelul peretelui intestinal, metaboliți ca N-acetilcistina, NN-diacetilcistina putând fi evidențiați în plasmă.

N-acetilcisteina stimulează sinteza hepatică de GSH care

\* Conferențiar dr. Florica Popescu, Disciplina de Farmacologie, Facultatea de Medicină, Universitatea din Craiova

\*\* Asistent universitar Florin-Dan Popescu, Disciplina de Alergologie, U.M.F. „Carol Davila”, București

\*\*\* Liviu Nicolae Ghilencea, Doctorand, Disciplina de Farmacologie, Facultatea de Medicină din Craiova

va fi transportat sangvin. Eliberarea moleculei de *cisteină* în intestin și ficat susține producția intracelulară de GSH.

N-acetilcisteina previne sau *reduce efectele toxice* ale fumului de țigară *asupra funcției neutrofilelor și macrofagelor* alveolare și asupra culturilor de fibroblaști. *Reduce markerii de activare* a celulelor inflamatoare la fumători, scade activitatea chemotactică a neutrofilelor și crește numărul limfocitelor și secreția de LTB<sub>4</sub> a macrofagelor alveolare. În lichidul de lavaj bronhoalveolar reduce conținutul în lactoferină și proteină cationică eozinofilică.

N-acetilcisteina *previne hiperplazia celulelor mucoase* indusă de fumul de țigară. Mai mult, unele studii sugerează că poate exercita un efect *antiinflamator*, protejând țesutul față de stress-ul oxidant indus de fumul de țigară (inhibă agresiunea radicalilor liberi din fumul de țigară la nivel respirator).

N-acetilcisteina are ca *indicație* principală bronhopneumopatia obstructivă cronică, în special în cazul secrețiilor bronșice viscoase, aderente, care nu pot fi eliminate ușor, constituind un factor iritativ declanșator de tuse și un factor favorizant al persistenței și accentuării proceselor inflamatorii și infecțioase. N-acetilcisteina *amelioarează simptomatologia* la bolnavii cu BPOC și crește calitatea vieții acestora. S-a constatat o *reducere a frecvenței și severității exacerbărilor* ca urmare a tratamentului cu N-acetilcisteină.

*Monitorizarea* tratamentului se face de la 6 săptămâni, iar *evaluarea* la 6 luni (van Herwaarden C.L.A., 1996).

N-acetilcisteina se administrează oral la adulți în doză de 200 mg de 3 ori pe zi (granulele se dizolvă într-o jumătate de pahar cu apă, comprimatele se înghit sau se dezagregă în apă).

N-acetilcisteina în doză de 600 mg zilnic timp de 5 ani a avut efecte favorabile asupra deteriorării volumului expirator maxim pe secundă (VEMS) la bolnavii cu BPOC, mai ales la fumători cu vârste peste 50 de ani. N-acetilcisteina este mai eficientă decât glicerolul iodat, acesta fiind doar mucolitic, fără efecte antioxidante (van Herwaarden C.L.A., 1996). Un studiu cu N-acetilcisteină, 300 mg de două ori pe zi, timp de 5 ani, a dovedit că influențează pozitiv calitatea vieții bolnavilor cu BPOC.

La administrare orală N-acetilcisteina poate produce, mai ales la doze mari, efecte adverse digestive: epigastralgie, greață, vomă, diaree. Rareori apar: stomatită, hemoptizii, urticarie, cefalee, tinitus, febră, frisoane. Reacțiile anafilactice sunt rare.

N-acetilcisteina nu este indicată în caz de alergie la produs, ulcer gastro-duodenal activ, la vârstnici cu insuficiență respiratorie.

**Agentele antielastazice** de tipul *alfa-1 antitripsinei și inhibitorul proteazei leucocitare secretorii*, pot fi utili în farmacoterapia BPOC deoarece pot limita progresia bolii prin prevenirea distrucției elastinei la nivel pulmonar.

● *Inhibitorul leucoproteazei secretorii sau antileucoproteaza* (secretory leukoprotease inhibitor, SLPI) recombinată (12kDa) produce la bolnavii cu fibroză chistică o suprimare semnificativă a elastazei neutrofilelor la nivelul tractului respirator și o reducere a nivelurilor unui mediator inflamator important, interleukina 8 (IL-8). Deoarece administrarea inhalatorie trebuie făcută în doze mari (100 mg), greu de aplicat în clinică, actual se urmărește sintetizarea unor molecule noi pentru scopuri similare.

● *Terapia de substituție cu alfa-1 antitripsină (AAT)* crește activitatea antielastazică a serului și a lichidului de

lavaj bronhoalveolar. Tratamentul periodic cu AAT menține nivelul seric deasupra pragului necesar protecției față de activitatea elastazelor neutrofile la nivel pulmonar. ATS recomandă screening-ul pentru AAT.

Bolnavii cu *emfizem pulmonar sever*, candidați pentru terapia cu AAT, sunt cei cu obstrucție respiratorie, care au întrerupt fumatul și care prezintă deficit dovedit de AAT și fenotip proteazic inhibitor Pi<sup>null</sup> sau PiZ. Tratamentul cu AAT se adresează bolnavilor cu deficit de AAT, peste 18 ani, cu AAT sub 11 mmol/l și funcție pulmonară afectată (ATS).

Preparatul medicamentos cu AAT se administrează săptămânal sau lunar, *intravenos* sau pe cale *inhalatorie*, la intervale regulate. Deși se recomandă AAT săptămânal, administrarea la 2 - 4 săptămâni este la fel de eficientă. Nu se recomandă administrarea AAT în emfizemul obișnuit, la care deficitul homozigotic sever nu a fost dovedit.

*Administrarea inhalatorie* este o alternativă indicată bolnavilor cu deficit dovedit de AAT. Alfa-1 antitripsina naturală sau recombinată nu este susceptibilă distrugerii în timpul nebulizării și este absorbită din tractul respirator în circulația sistemică. Concentrația plasmatică maximă după administrarea AAT sub formă de aerosoli apare la aproximativ 3 - 4 ore. Administrarea inhalatorie zilnică de AAT, prin nebulizare, timp de o săptămână, normalizează nivelurile pe suprafața epitelială. Se poate administra inhalator 20 - 40 mg și cu ajutorul unor dispozitive inhalatorii cu pulbere uscată.

## BIBLIOGRAFIE

1. **BLANK C.A., BRANTLY M:** Clinical features and molecular characteristics of alpha-1 antitrypsin deficiency, *Ann. Allergy*, 1994, 72, 105
2. **CALVERLEY P:** Comparison of COPD guidelines, *4th International Respiratory Forum COPD*, 1996, London
3. **CHAPMAN K.R.:** Therapeutic approaches to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An emerging Consensus, *Am. J. Med.* 1996, vol. 100 (1A): 5S - 10S
4. **GREENING A.:** Pharmacotherapy for COPD, presentation, *the Fourth International Respiratory Forum - Chronic Obstructive Pulmonary Disease, London 1996*
5. **POPESCU F., NEGULESCU M., POPESCU F.D.:** Farmacologie clinică - Aparat respirator, *Ed. Sitech*, 1995, 12 - 265
6. **POPESCU F., POPESCU F.D.:** Farmacoterapia bronhopneumopatiei obstructive cronice, *Ed. Sitech, Craiova*, 1997, 74 - 84
7. **POPESCU F.D., POPESCU F., VOICU V.:** Farmacoterapie inhalatorie, *Ed. Sitech*, 1996, 119 - 120, 171 - 186
8. **REES P.J.:** Guidelines generally agree on management of stable COPD, *COPD a World-wide Commitment, Lung & Respir.*, vol. 12, 1995, 2: 5 - 7
9. **VAN HERWAARDEN, BAST A., DEKHVIJZEN P.N.R.:** The role of N-acetylcysteine in the treatment of COPD: experimental studies, in *COPD: diagnosis and treatment, Excerpta Medica*, 118 - 121, 1996
10. **VAN STEENBERGEN W.:** Alpha-1 antitrypsin deficiency: an overview, *Acta Clin. Belg.*, 1993, 48: 171
11. **VEMURI S., YU C.T., ROOSDORP N.:** Formulation and stability of recombinant alpha-1 antitrypsin, *Pharm. Biotechnol.* 1993, 5: 263
12. **\*\* AMERICAN THORACIC SOCIETY:** Statement, Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Resp. and Crit. Care Med.*, 1995, vol. 152, 5: S78 - S121.