

BPCO: un approccio multifattoriale

Stefano Centanni

Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Milano
U.O.C. Pneumologia, Ospedale "San Paolo", Milano

La BPCO è una malattia respiratoria prevenibile, trattabile, associata a significativi effetti extrapulmonari. L'ostruzione al flusso è generalmente progressiva e associata ad una abnorme risposta infiammatoria causata dall'inalazione particolarmente del fumo di sigaretta o di particelle nocive o gas e quindi da esposizioni lavorative o da inquinanti atmosferici indoor e outdoor.

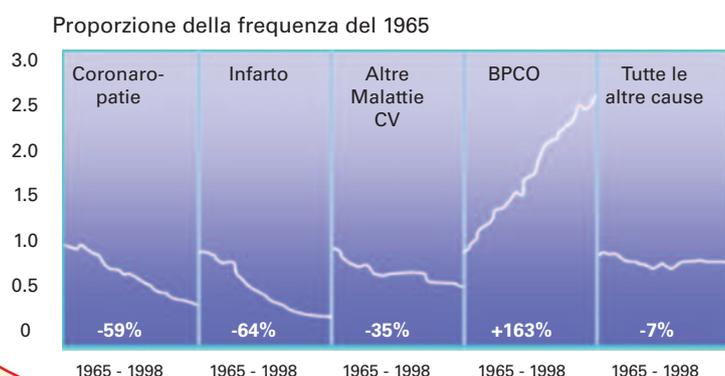
Sappiamo tutti che si tratta di una patologia estremamente importante con un peso epidemiologico elevatissimo. Nel 2020 sarà la terza causa di morbidità, mortalità e invalidità nel mondo e, contrariamente ad altre patologie di altrettanta importanza epidemiologica, è una patologia che ha una mortalità in controtendenza rispetto ad esempio alle coronaropatie, all'infarto e ad altre malattie del comparto cardiovascolare (Fig.1).

I sintomi, a tutti ben noti, sono tosse, produzione di espettorato e dispnea da esercizio, ma sappiamo benissimo che la tosse e il catarro possono precedere anche di molti anni la comparsa della dispnea. Sono sintomi a cui il paziente BPCO si abitua progressivamente e che quindi tende a considerare un corollario "normale" alla sua vita di fumatore. Spesso non va dal medico a denunciarli perché sa che il medico evidentemente gli consiglierebbe di smettere di fumare. Quindi frequentemente quando il paziente arriva alla nostra osservazione è perché incomincia a lamentare dispnea e noi intercettiamo la patologia troppo tardi.

Vengono riportati di seguito i due fenotipi classici di paziente BPCO: il paziente con enfisema centrobulbare (*blue bloater*), il paziente bronchitico cronico nelle fasi molto avanzate di malattia, e l'enfisematoso panlobulare (*pink puffer*) (Fig.2).

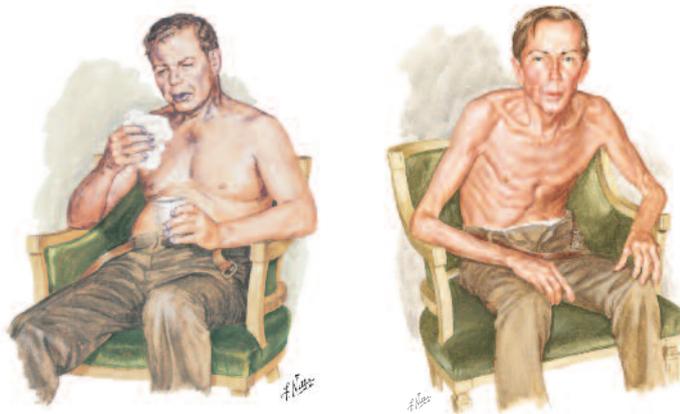
Figura 1.

Variatione della percentuale della mortalità aggiustata per età negli Stati Uniti



da Slide Kit "Progetto Mondiale BPCO 2009" - www.goldcopd.it
(pubblicato con permesso)

Figura 2.
Le due tipologie di paziente "BPCO"



Blue bloater

Pink puffer

Reprinted from www.netterimages.com
© Elsevier Inc. All Rights Reserved

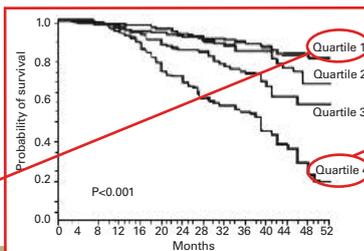
Ovviamente in medicina non vi sono soltanto il bianco e il nero. Partendo dallo sviluppo della BPCO per interazione tra il soggetto e l'ambiente esterno, gli stimoli esogeni come il fumo di sigaretta, per arrivare ad una patologia più propriamente genetica, quella da deficit di $\alpha 1$ -antitripsina, che sono i due paradigmi estremi, vi sono in realtà una serie di grigi che molto spesso complicano il quadro clinico e fisiopatologico.

D'altra parte che i pazienti siano diversi tra loro lo sappiamo tutti (Fig.3): la

Figura 3 riporta pazienti che hanno tutti la stessa funzione ventilatoria, se ci limitiamo alla sola valutazione del FEV₁, ma estremamente diversi tra di loro se consideriamo altri parametri quali BMI, BODE, capacità di esercizio, percezione della dispnea. Sono quindi pazienti che probabilmente necessitano di un approccio terapeutico diverso.

Figura 3.

Multidimensionalità della BPCO



PT 1
58 y
FEV₁: 28 %
MRC: 2/4
6MWD: 540 mt
BMI: 30
BODE: 3



Courtesy of Bartolome Celli

VEMS < 35%

PT 4
72 y
FEV₁: 34%
MRC: 4/4
6MWD: 154 mt
BMI: 23
BODE: 8

da Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al.
The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2004; 350:1005-1012 - reprinted by permission of the publisher Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Noi tendenzialmente intercettiamo il paziente molto in ritardo. Questo è un grosso problema perché evidenze recenti ci indicano che possiamo trattare utilmente la BPCO anche in fase precoce di malattia e quindi la diagnosi ritardata è un reale problema perché perdiamo del tempo sicuramente prezioso.

In Figura 4 viene presentato un dato del Policlinico San Matteo di Pavia (Fig.4). Vediamo che su 100 pazienti BPCO riacutizza-

ti che giungono in ospedale per riacutizzazione di patologia, una riacutizzazione così grave da

suggerire al paziente di recarsi presso il pronto soccorso, il 28% è senza diagnosi, cioè non sa di avere la BPCO. Questo è un dato che ci testimonia il ritardo di

diagnosi e quanto lavoro noi dobbiamo ancora fare in quest'ottica.

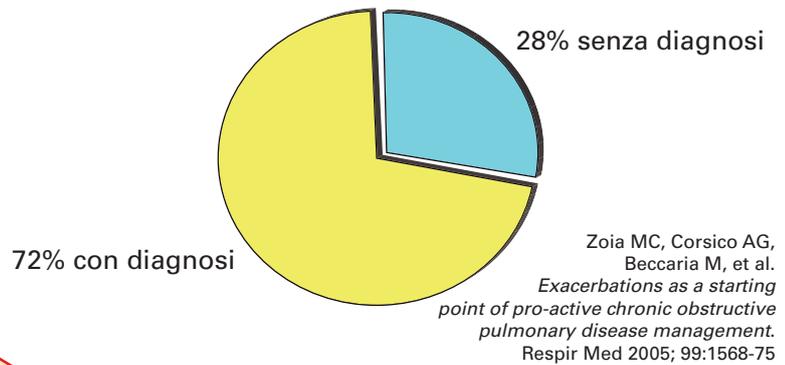
In Figura 5 viene presentata la mia visione della BPCO, spero condivisa anche dai lettori (Fig. 5): un circolo vizioso del paziente che parte dall'ostruzione al flusso che determina iperinsufflazione dinamica, riduzione della capacità di esercizio, sedentarietà e decondizionamento, che nella gran parte dei pazienti BPCO non sono una scelta ma una necessità, nel senso che il paziente BPCO adegua progressivamente il suo tipo di vita alle possibilità, per esempio di movimento, che la malattia progressivamente gli consente. Il paziente BPCO è, come è noto, un paziente che respira ad alti volumi di riempimento: noi sappiamo che modificando la meccanica ventilatoria di questo paziente utilizzando farmaci broncodilatatori contribuiamo ad esufflare questo paziente e gli consentiamo di avere un miglioramento in termini di capacità di esercizio.

Questo si ripercuote in modo importante sulla qualità di vita del paziente. Quindi questo è un aspetto estremamente rilevante per quelli che sono gli *outcome* terapeutici.

La qualità di vita del paziente tradotta in *real life* indica che si tratta di un paziente che, se opportunamente desufflato riesce a fare cose che l'iperinsufflazione dinamica viceversa non gli consentirebbe di fare. Per esempio gli consente di fare una passeggiata, di camminare, di fare qualche esercizio fisico e quindi di ritardare la sedentarietà e il conseguente decondizionamento.

Figura 4.

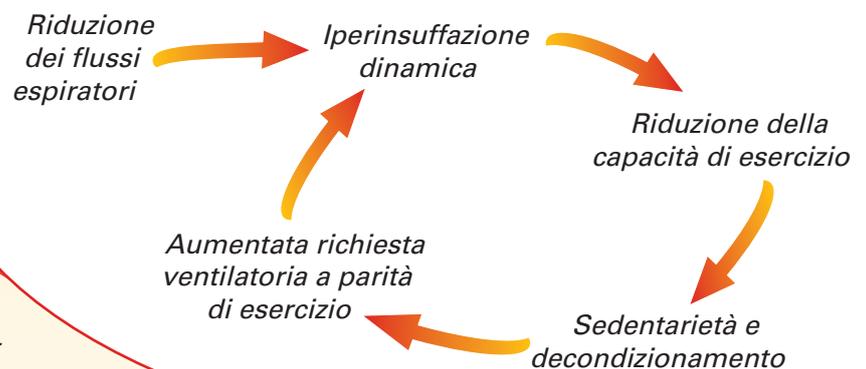
Le riacutizzazioni come punto di partenza per gestire la BPCO



IRCCS Policlinico San Matteo Dipartimento d'emergenza 2002

Figura 5.

Circolo vizioso del paziente BPCO



È quindi del tutto evidente che i farmaci broncodilatatori sono il cardine della terapia della BPCO poiché migliorano quella componente meccanica della ventilazione che rende l'apparato respiratorio del paziente BPCO non in grado di modificare i suoi parametri per rispondere alle esigenze metaboliche del momento dettate per esempio dall'esercizio fisico.

Il diagramma di Fletcher e Peto noto a tutti dal 1977⁽¹⁾ descrive il decadimento funzionale del soggetto normale e quello del paziente fumatore che sviluppa BPCO. È un diagramma ricavato dall'osservazione di circa 700 pazienti e che ha sicuramente molto condizionato i nostri atteggiamenti nei confronti della conoscenza della BPCO in questi anni. La curva di decadimento non è così armonica e non è così progressiva. Una modifica del diagramma di decadimento elaborata da Claudio Tantucci ci fa vedere che la curva ha una concavità che il diagramma di Fletcher e Peto non ha. Questo vuol dire che il decadimento non è così progressivo, non è così armonico. In realtà i pazienti perdono di più in fasi precoci della malattia. Come è abbastanza logico pensare, perde di più chi ha più da perdere. E questo è un altro aspetto che deve farci considerare l'opportunità e la necessità di intercettare dal punto di vista diagnostico questi pazienti in una fase maggiormente precoce di malattia.

Noi sappiamo che qualcosa si può fare in termini di broncodilatazione. Analizzando i dati dello studio TORCH⁽²⁾, in cui è stato possibile rallentare il declino funzionale per oltre 2 anni, notiamo come nei pazienti che assumevano l'associazione salmeterolo-fluticasone, il decadimento del FEV₁ intercettava la baseline dopo 2 anni di terapia. Lo stesso ci ha mostrato lo studio UPLIFT, in cui la condizione di pre-broncodilatazione (forse la condizione maggiormente simile alla nostra attività quotidiana che prevede visita medica, esame spirometrico, eventualmente EGA ma non una ulteriore broncodilatazione rispetto alla consueta terapia domiciliare con cui il paziente giunge a controllo), in termini di decadimento di FEV₁ intercettano baseline addirittura 42 mesi circa dopo l'inizio del protocollo. Il dato è confermato anche con altri parametri. Addirittura è possibile notare come la FVC non ritorna alla linea del baseline neppure al termine dello studio, ovvero quattro anni dopo l'inizio dello studio⁽³⁾.

È possibile, soprattutto con farmaci broncodilatatori, ritardare in maniera significativa il decadimento funzionale del paziente e questo, secondo quanto emerge dai dati dello studio UPLIFT, è vero anche nei pazienti con minor gravità della malattia, tornando quindi a renderci manifesto come sarebbe fondamentale arrivare a diagnosi precoci e a trattare i pazienti in una fase precoce di malattia.

Lo studio UPLIFT ha messo anche in luce che, così come per quanto riguarda i parametri ventilatori considerati, il trattamento ha determinato un netto miglioramento del tempo alla prima esacerbazione e del numero di riesacerbazioni annue per paziente anche in stadi non gravi di malattia.

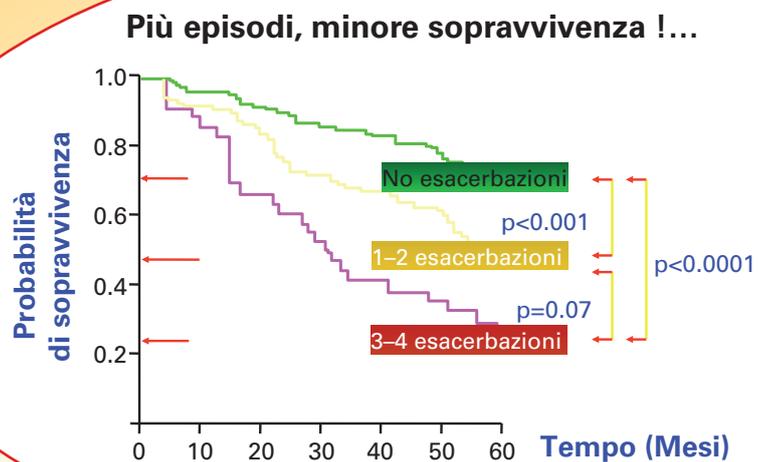
Cosa possiamo derivare quindi da questi studi? Che è possibile modificare il declino della funzione; questo si ripercuote positivamente sulla qualità di vita del paziente ma è anche possibile con un buon trattamento avere un impatto positivo sulle riacutizzazioni e sulle ospedalizzazioni. Queste sono evidenze scientifiche a favore di un intervento maggiormente precoce.

Ma che cosa è una riacutizzazione di BPCO? Come vive il paziente una riacutizzazione? È evidente che la riacutizzazione è un momento estremamente importante nella storia naturale del paziente BPCO che determina un'accelerazione del decadimento funzionale, un aumento nei sintomi, ansietà nel paziente e si ripercuote negativamente sulla qualità di vita. Il numero maggiore di riacutizzazioni costituisce un aumento del rischio di ospedalizzazioni, e tutto si traduce in un marcato aumento del rischio di mortalità.

Questo dato si ripercuote anche sulla minor sopravvivenza di questi pazienti. Se si considera il grafico della Figura 6, dove in verde vengono indicati i pazienti che non riacutizzano e in giallino i pazienti che hanno un numero modesto di riacutizzazioni annuo, in termini di sopravvivenza è possibile notare come i pazienti che riacutizzano in maniera importante hanno purtroppo una prognosi sicuramente molto più povera e infausta (Fig. 6)⁽⁵⁾.

Il numero di riacutizzazioni incide anche sul numero di ospedalizzazioni e anche questo è un dato che ben conosciamo. Ciò è estremamente importante perché l'ospedalizzazione, e soprattutto la riammissione in ospedale per riacutizzazione di BPCO, determina un rischio di morte molto alto; il paziente che viene ospedalizzato, che viene riammesso in ospedale per riacutizzazione di BPCO, ha una bassa probabilità di sopravvivere a 2 anni dalla prima ammissione in ospedale. Quindi anche la riacutizzazione è certamente un elemento di estrema importanza che entra a tutto tondo nella progressione della patologia determinando aumento della flusso limitazione, dell'ostruzione, dell'*air rapping*, dell'iperinflazione, della mancanza di respiro, dell'inattività e del progressivo decondizionamento. In quest'ottica il prevenire o curare in maniera adeguata il numero delle

Figura 6.



da Soler-Cataluña JJ, et al.⁽⁵⁾; mod. - reprinted with permission from BMJ Publishing Group Ltd

riacutizzazioni ha un impatto sicuramente favorevole sulla storia naturale della patologia. Quindi le riacutizzazioni sono un elemento molto importante che noi dovremmo tenere in grande considerazione nella valutazione del paziente BPCO.

La frequenza delle esacerbazioni è quindi un altro importante *outcome* che dobbiamo considerare nella gestione del paziente BPCO⁽⁶⁾. La stratificazione di gravità del paziente BPCO va fatta ovviamente sulla diagnosi funzionale, sul grado di ostruzione, sui fattori di rischio ma anche evidentemente su altri aspetti relativi alla vita del paziente, quali comorbidità e numero di riacutizzazioni che dobbiamo quindi conoscere e tenere anche in grande considerazione prospettica⁽⁷⁾. Il paziente che frequentemente si riacutizza è un paziente comunque grave, è un paziente che sicuramente ha una prognosi più infausta rispetto al paziente scarso riacutizzatore.

È talmente importante questo argomento che grande attenzione si pone sui risultati dei grandi trial che stanno emergendo. Un dato dallo studio TORCH sul numero delle esacerbazioni che richiedevano ospedalizzazione mette in luce come ancora una volta i pazienti trattati con l'associazione avevano un minor numero di riacutizzazioni. L'impatto della terapia di combinazione è stato anche positivo su questo importante parametro, pur sapendo che l'utilizzo di steroide inalatorio ad alto dosaggio ha determinato un aumento del numero di polmoniti per altro non gravi e che non hanno condizionato il risultato in termini di sopravvivenza.

Molti studi si sono occupati di questo aspetto relativo alle riacutizzazioni. Per esempio lo studio INSPIRE⁽⁸⁾, uno studio più corto che paragonava il trattamento con associazione salmeterolo-fluticasone ad alto dosaggio rispetto al tiotropio in termini effettivi sul numero di riacutizzazioni. Un risultato forse abbastanza inatteso: il tasso di riacutizzazioni tra i due bracci di trattamento era assolutamente simile, non vi era nessuna differenza statisticamente significativa anche se, andando ad analizzare la qualità e il tipo di riacutizzazioni qualche differenza in realtà c'era perché, se non era diverso il numero di riacutizzazioni, era diversa la tipologia delle riacutizzazioni, ovvero i pazienti trattati con l'associazione andavano incontro a riacutizzazioni che necessitavano dell'utilizzo di antibiotici mentre i pazienti in terapia con tiotropio andavano incontro a riacutizzazioni che necessitavano di trattamento con steroidi. Il numero è lo stesso, il tipo di riacutizzazione probabilmente è diverso.

Anche l'UPLIFT ci ha mostrato dati interessanti in rapporto alla capacità di diminuire le riacutizzazioni di BPCO con una riduzione del 14% tra i pazienti che assumevano anche il tiotropio rispetto alla normale terapia per la BPCO rispetto ai pazienti che aggiungevano il placebo alla usuale terapia. Il dato è interessante anche in termini di quantità di ospedalizzazioni e abbiamo visto come l'ospedalizzazione sia importante ai fini prognostici del paziente con BPCO.

Questi dati sono stati confermati anche da uno studio pubblicato recentemente sul Blue Journal da Tobias Welte e con cui è stata aggiunta un'altra associazione, budesonide-formoterolo, a pazienti abitualmente in terapia con il tiotropio⁽⁹⁾. Anche questo ha espresso un dato favorevole sul numero delle riacutizzazioni, anche se la brevità dello studio non consente di trarre dati così definitivi come quelli che emergono da trial annuali o plurianuali.

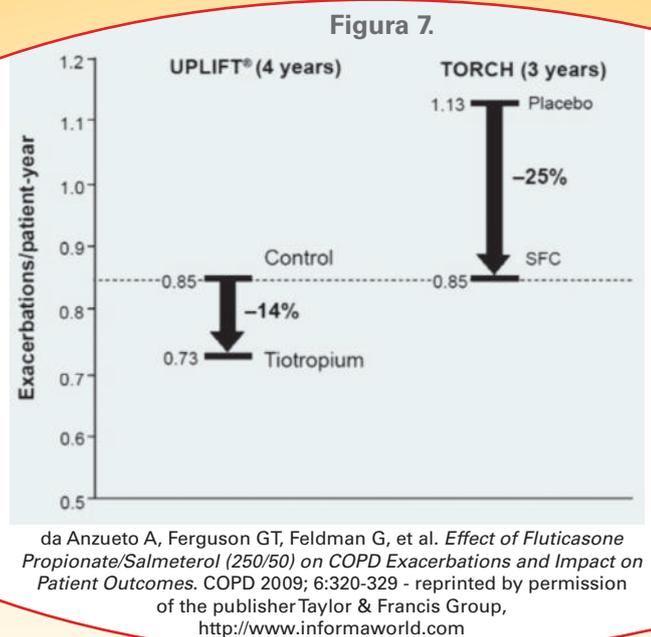
C'è quindi molta attenzione sull'*outcome* riacutizzazione in molti grandi trial internazionali. Se andiamo a fare una sintesi su ciò che ci hanno detto i due studi lunghi, TORCH e UPLIFT, in termini di possibilità di ridurre il rischio di riacutizzazioni abbiamo evidenze estremamente importanti. Considerando che in realtà i due studi hanno presupposti molto diversi (Fig.7) giacché nello studio TORCH i pazienti che assumevano placebo, assumevano come placebo un trattamento non attivo. Viceversa nello studio UPLIFT il braccio di controllo era affidato all'assunzione di una normale terapia per la BPCO a cui i pazienti aggiungevano tiotropio o placebo. Basandoci sui dati che emergono dall'interpretazione di questi grandi studi, abbiamo dunque la consapevolezza che c'è molto spazio per ridurre in realtà il numero delle riacutizzazioni nei pazienti BPCO.

A queste considerazioni si aggiunge uno studio pubblicato nel 2008 su Lancet in merito all'effetto del trattamento cronico con carbocisteina sulle esacerbazioni di BPCO, lo studio PEACE (Fig.8)⁽¹⁰⁾. Uno studio importante che aveva come obiettivo primario verificare se attraverso la somministrazione di carbocisteina in pazienti BPCO era possibile prevenire il numero di esacerbazioni aumentando conseguentemente il livello di qualità della vita e contemporaneamente verificare anche i possibili effetti collaterali di questo trattamento.

Uno studio della durata di 1 anno, multicentrico, randomizzato, doppio cieco, controllato contro placebo. Oltre 700 pazienti trattati che ricevevano 1.500 mg/die di carbocisteina rispetto al gruppo placebo.

End-point primario: numero di esacerbazioni durante la durata dello studio, 1 anno.

**Impatto
della strategia
terapeutica sulle
riacutizzazioni**



End-point secondari: qualità della vita, funzione respiratoria e saturazione.

Figura 8.

Effects of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study)

Zheng JP, et al. Lancet 2008;371:2013-2018⁽¹⁰⁾

Lo studio comprendeva per la maggior parte pazienti BPCO al secondo-terzo stadio della classificazione GOLD. Lo studio PEACE ha messo in luce dati assolutamente interessanti che hanno evidenziato una netta diminuzione (24,5%) delle riacutizzazioni nei pazienti che ricevevano trattamento con carbocisteina rispetto al placebo, dato estremamente importante ed interessante (Fig.9).

La gravità di patologia non ha influito su questo risultato e il tutto si ripercuoteva positivamente sulla qualità della vita perché, come abbiamo detto, la riacutizzazione è un momento difficile per il paziente BPCO e quindi determina un vissuto di malattia particolarmente problematico. Nei due gruppi non vi era differenza in termini di eventi avversi; in sostanza la carbocisteina è risultata assolutamente ben tollerata. Il risultato maggiormente importante non riguarda tanto il numero totale di riacutizzazioni

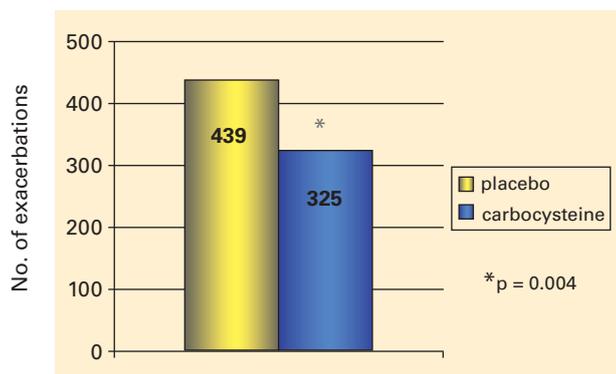
quanto soprattutto la riduzione del numero di successive riacutizzazioni, dato estremamente interessante

che ha portato gli autori a concludere che il trattamento con carbocisteina è risultato essere efficace nel ridurre il numero delle esacerbazioni nel paziente BPCO, aumentando conseguentemente il livello di qualità della vita (Fig. 10).

Fig. 10).

Figura 9.

Results: Exacerbation Rate (Rappresentazione grafica di dati numerici)



Zheng JP, et al. Lancet 2008;371:2013-2018⁽¹⁰⁾

Treatment with carbocysteine determines a reduction of exacerbation of 24.5%

Possiamo in qualche modo avanzare ipotesi interpretative sul perché di un risultato così interessante dal punto di vista clinico? Noi sappiamo che il 75-80% di riacutizzazioni di BPCO ha un motivo infettivo e che i virus giocano sicuramente un ruolo di estrema importanza da soli o insieme con batteri.

zazioni di BPCO ha un motivo infettivo e che i virus giocano sicuramente un ruolo di estrema importanza da soli o insieme con batteri.

zazioni di BPCO ha un motivo infettivo e che i virus giocano sicuramente un ruolo di estrema importanza da soli o insieme con batteri.

C'è anche qualche altro dato che può contribuire a spiegarci il lusinghiero risultato dello studio PEACE soprattutto per quanto conosciamo sulla capacità in vitro della carbocisteina di inibire l'infezione da rinovirus in cellule epiteliali tracheali. I dati di un studio⁽¹¹⁾ hanno messo in luce come il trattamento con carbocisteina abbia ridotto in maniera significativa la capacità del virus di infettare la cellula di epitelio tracheale umana in maniera abbastanza visibile per la carbocisteina rispetto al placebo. In conclusione gli autori di questo studio esprimono la possibilità che la carbocisteina sia in grado di limitare l'aggressività del rinovirus nei confronti dell'epitelio respiratorio.

Interessante è anche la capacità della carbocisteina di inibire l'adesione dello streptococco pneumoniae, uno dei batteri più importanti nella riacutizzazione della BPCO, in cellule epiteliali umane faringee. Anche questo è uno studio in vitro⁽¹²⁾, confermato da un altro più recente⁽¹³⁾, che ci da qualche indicazione sui possibili meccanismi d'azione della carbocisteina, la quale, per altro, ha anche un effetto antiossidante e anche qui sappiamo quanto il danno ossidativo concorra in maniera importante nel determinare la BPCO e nell'aumentare il degrado funzionale, il danno parenchimale nel paziente BPCO⁽¹³⁾.

Torniamo alla definizione iniziale di BPCO: la BPCO è una malattia respiratoria prevenibile e trattabile e cominciamo ad avere chiari segnali che è possibile fare qualcosa di significativo per i pazienti BPCO. Ovviamente al trattamento farmacologico si associano importantissimi trattamenti di tipo riabilitativo. E ovviamente la prevenzione primaria è possibile ed è estremamente importante ed auspicabile.

In tema di terapia farmacologica della BPCO, queste sono ad oggi le evidenze dei farmaci più frequentemente utilizzati: Evidenza A per i farmaci broncodilatatori di diversa classe e i corticosteroidi inalatori su cui c'è evidenza, ma oggi anche un po' di perplessità, soprattutto sull'utilizzo degli ICS ad alto dosaggio, esclusivamente in associazione con i broncodilatatori β_2 adrenergici e mai da soli. Molto più basse sono le evidenze che riguardano i farmaci antiossidanti e i mucolitici. Credo però che, alla luce dei risultati espressi, questi farmaci debbano essere riconsiderati perché sono potenzialmente in grado di fornire un supporto assolutamente importante.

È ovvio che la prevenzione è fondamentale. La riduzione dei fattori di rischio è il pri-

Figura 10.

Conclusions

Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study

The long term management of carbocysteine was effective for COPD patients in terms of reduction of exacerbations and improvement in quality of life.

Zheng JP, et al. Lancet 2008; 371:2013-2018⁽¹⁰⁾

mo passo per prevenire la riduzione della BPCO quindi è sempre più importante raccomandare ai nostri pazienti di smettere di fumare perché sappiamo che questo è il primo e più efficace rimedio per contrastare la BPCO così come fondamentale è implementare il ruolo della prevenzione primaria, ovverosia fare di tutto perché le persone, soprattutto i giovani, non inizino a fumare.

BIBLIOGRAFIA

1. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic air flow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-8.
2. Calverley PA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
3. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al., for the UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
4. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower Respiratory Illnesses Promote FEV1 Decline in Current Smokers But Not Ex-Smokers with Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease . Results from the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:358-364.
5. Soler-Cataluña JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:925-931.
6. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al., on behalf of the American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on outcomes of COPD. ATS/ERS Task Force. Outcome for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008; 31:416-469.
7. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26:1138-1180.
8. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:19-26.
9. Welte T, Miravitlles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:741-750.
10. Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:2013-18.
11. Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, et al. Carbocisteine inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. *Eur Respir J* 2006; 28-51-58.
12. Cakan G, Turkoz M, Turan T, et al. S-carboxymethylcysteine inhibits the attachment of Streptococcus pneumoniae to human pharyngeal epithelial cells. *Microb Pathog* 2003; 34:261-265.
13. Suer Eda, Sayrac S, Sarinay E, et al. Variation in the attachment of streptococcus pneumoniae to human pharyngeal cells after treatment with S-carboxymethylcysteine. *J Infect Chemother* 2008; 14:333-336.