

# DOPPIA BRONCODILATAZIONE NEL TRATTAMENTO DELLA BPCO

Gaffuri Riva Valentino  
U.O.C Pneumologia Generale INRCA – IRCCS – Casatenovo ( LC )

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una patologia frequente caratterizzata da una progressiva e irreversibile limitazione al flusso delle vie aeree (1), correlata con una broncoostruzione ed una infiammazione cronica prevalentemente neutrofila ed i cui sintomi sono principalmente rappresentati da tosse ed escreato, riduzione delle difese locali per perturbazione della clearance muco-ciliare e dispnea. Si tratta di una malattia eterogenea con fenotipi diversi, che data l'attuale difficoltà a creare una correlazione con geni particolari, in questo caso hanno più il significato di Cluster diversi. Si va dalle forme in cui prevale una infiammazione cronica paucisintomatica delle vie aeree con lento decadimento della funzione, in quella in cui vi sono frequenti episodi acuti cui corrispondono rapide accelerazioni della riduzione della funzione ventilatoria, fino a quelle in cui prevale la distruzione dei setti alveolari definita come enfisema polmonare ed a tutta una serie di

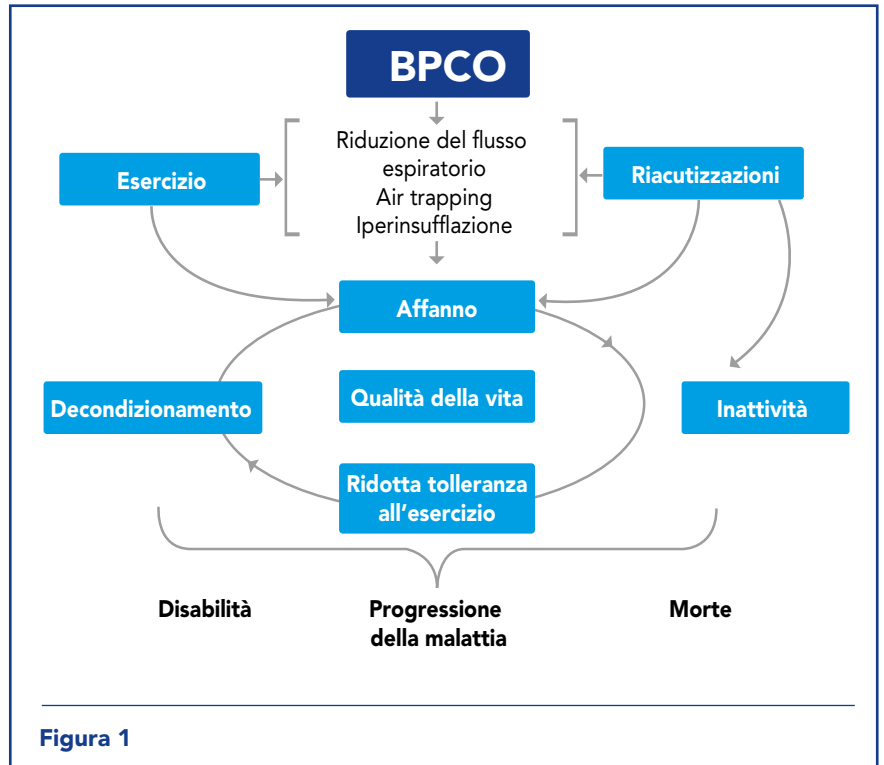


Figura 1

quadri misti. Tale patologia è in aumento sia come prevalenza che come gravità sia nei paesi occidentali che in quelli in via di sviluppo e nelle forme avanzate rappresenta una delle principali voci di spesa sanitaria e di ospedalizzazione, inoltre è in aumento anche la mortalità, ed è correlata con l'inquinamento ambientale e dell'ambiente di lavoro e soprattutto con il fumo di sigaretta. Una volta appannaggio quasi esclusivo del sesso maschile è attualmente in netto aumento anche nel sesso femminile, verosimilmente con l'aumento delle donne dedite ad attività professionali potenzialmente nocive ed al fumo di sigaretta. Presentandosi prevalentemente in soggetti anziani, tende spesso ad essere accompagnata da comorbidità che essa tende ad aggravare e da cui spesso viene aggravata. In particolar modo è molto frequente l'associazione con la cardiopatia ischemica, ma anche

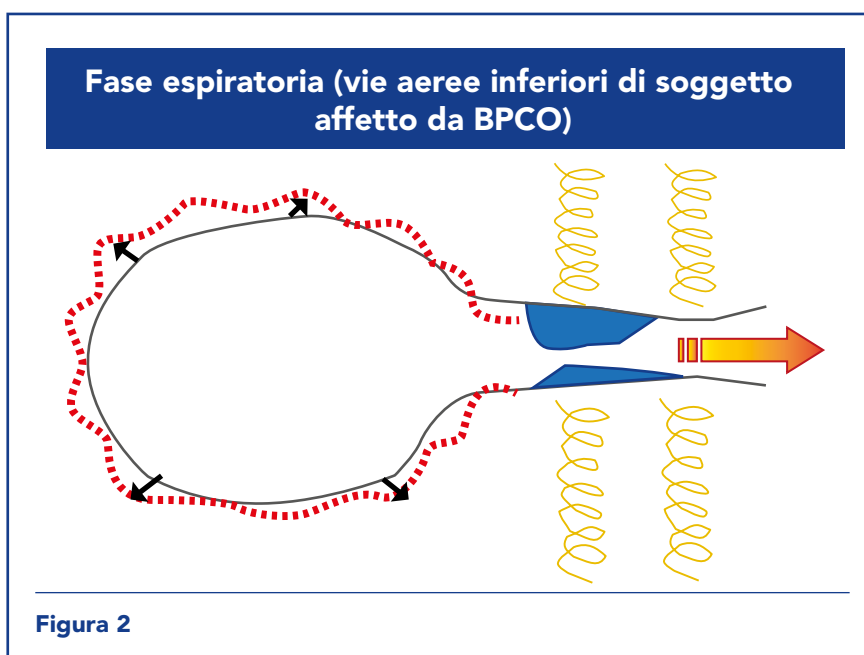


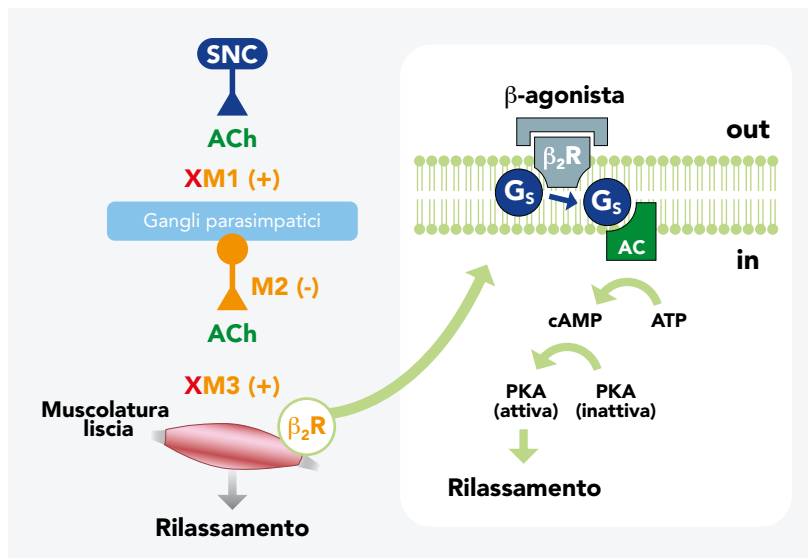
Figura 2



con il diabete e l'obesità. Per quanto riguarda il meccanismo fisiopatologica della malattia, la dispnea che è senz'altro il sintomo più rilevante e limitante per il paziente, appare ampiamente legata all'aumento del contenuto aereo negli spazi bronchiali distali con o senza distruzione dei setti alveolari, con conseguente aumento della CFR, cioè della quantità di aria che permane alla fine di una espirazione normale e spesso anche del VR che rappresenta la quantità d'aria alla fine di una espirazione forzata. Ciò comporta un aumento del lavoro respiratorio per distensione dei muscoli respiratori, portando attraverso la perdita di efficienza della meccanica ventilatoria ad un'insufficienza respiratoria globale con ipossiemia ed ipercapnia. Inoltre l'iperinsufflazione sembra generare infiammazione di per sé attraverso il rilascio di vari mediatori. Tale patologia attraverso diversi meccanismi, ma soprattutto attraverso la limitazione della capacità di esercizio, porta ad un progressivo decondizionamento muscolare, inabilità ed infine alla morte (Fig 1). Pur non essendo l'unico meccanismo la contrazione della muscolatura liscia bronchiale (tono bronco motore) gioca un ruolo fondamentale nell'aumento delle resistenze delle vie aeree e quindi nell'iperinsufflazione (Fig 2). Appare quindi centrale nel trattamento ridurre l'iperinsufflazione riducendo il tono della muscolatura liscia bronchiale e permettendo

una dessufflazione almeno parziale. I meccanismi principali, anche se non gli unici, coinvolti nel tono broncomotore sono il sistema beta-adrenergico la cui attivazione provoca rilasciamento del muscolo liscio ed il sistema colinergico la cui attivazione provoca contrazione della muscolatura liscia bronchiale (Fig 3). È quindi possibile utilizzare in clinica farmaci stimolanti i recettori adrenergici ed in particolare i

### LAMA e LABA determinano broncodilatazione attraverso siti e modi d'azione complementari



ACh = acetilcolina PKA = proteinchinasi (A)

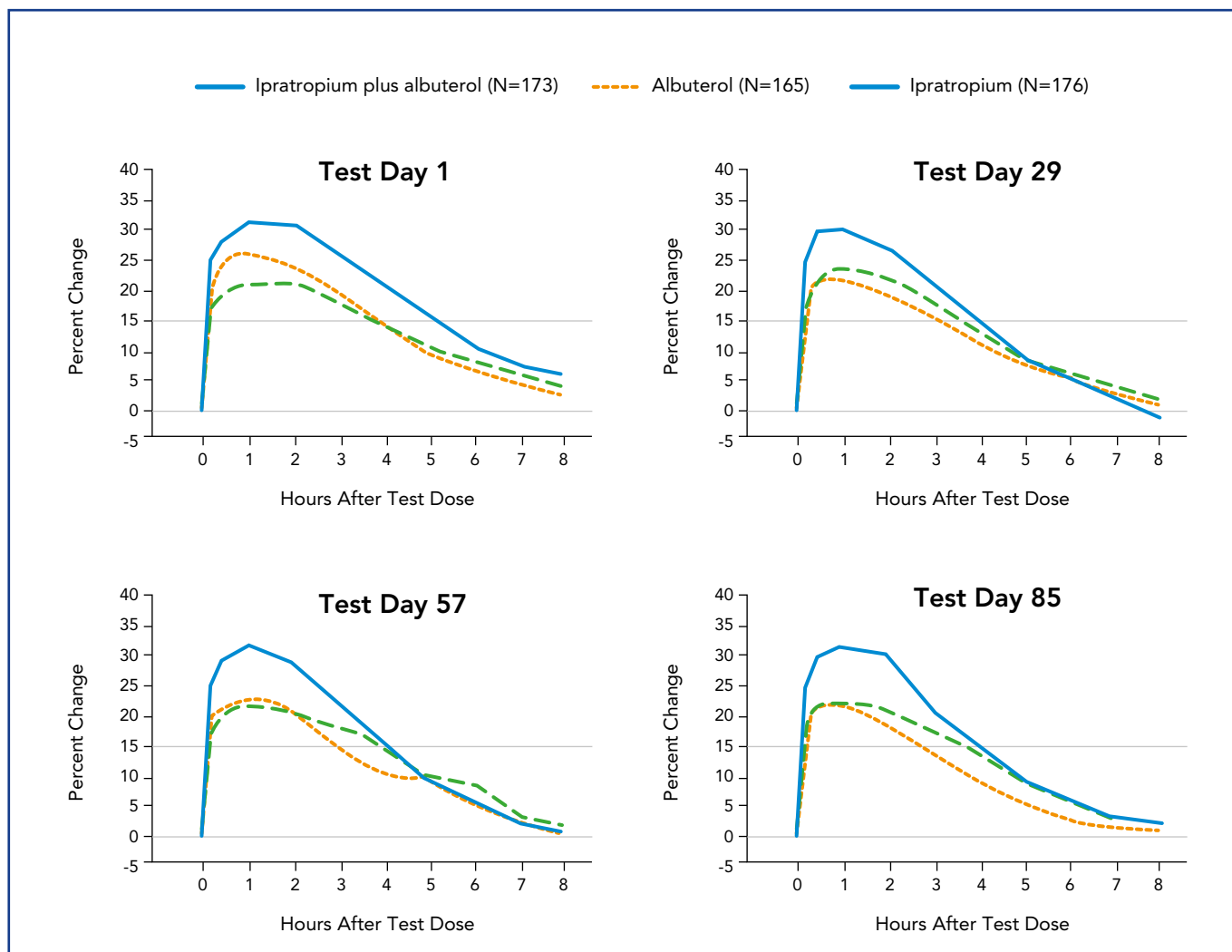
Modificata da: Cazzola M. et al. Pharmacol Ther 2010;23 (4); 257-67

Figura 3

	LABA Beta 2 agonisti	LAMA Antimuscarinici	LABA/ LAMA	LABA/ICS
Once Daily <b>1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indacaterolo</li> <li>Olodaterolo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tiotropio</li> <li>Glicopirronio</li> <li>Umeclidinio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indacaterolo / Glicopirronio</li> <li>Vilanterolo / Umeclidinio</li> <li>Olodaterolo / Tiotropio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vilanterolo Fluticasone</li> </ul>
Twice Daily <b>2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formoterolo</li> <li>Salmeterolo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acclidinio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formoterolo / Acclidinio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Salmeterolo Fluticasone</li> <li>Formoterol Budesonide</li> </ul>

Figura 4





**Figura 5** - Percent changes in mean FEV<sub>1</sub> from test day baselines

sottotipi beta due e farmaci bloccanti i recettori M2 ed M3 dell'acetilcolina (2).

Questi farmaci sono a disposizione da molto tempo nelle forme a breve durata d'azione e venivano spesso mescolati e somministrati per via aerosolica, ma negli ultimi decenni sono state sviluppate forme a più lunga durata di azione e vie di somministrazione più efficaci rispetto al tradizionale aerosol in particolare nel raggiungere le vie aeree distali importante sede dei fenomeni descritti. Recentemente sono stati introdotti in terapia inalatori che contengono entrambi i prodotti.

La somministrazione contemporanea dei due prodotti a lunga durata d'azione (rispettivamente LABA per i beta due agonisti e LAMA per i bloccanti muscarinici) hanno dimostrato un effetto superiore rispetto alla somministrazione non solo dei mono-componenti, ma anche di entrambi i componenti in tempi diversi (3,4,5). Ciò suggerisce l'opportunità di utilizzare un unico device per somministrare entram-

bi i farmaci (Fig 4). I meccanismi di sinergia si esercitano non solo agendo contemporaneamente sui recettori post-sinaptici attraverso l'attivazione diretta del rilasciamento muscolare esercitata dai LABA e la prevenzione della broncoconstrizione per l'azione bloccante sui recettori muscarinici M2 ed M3 esercitata dai LAMA, ma anche con effetti pre-sinaptici, prevenendo infatti il LAMA la desensibilizzazione dei beta-recettori post-sinaptici e riducendo il LABA il rilascio di acetilcolina.

Inoltre vi è una diversa distribuzione dei recettori, prevalendo i recettori anticolinergici nelle vie aeree centrali e quelli beta-adrenergici nelle vie aeree periferiche. Diversi studi hanno dimostrato la rapidità d'insorgenza e la stabilità nel tempo di questi effetti sulla muscolatura liscia che si traduce in un recupero del FEV<sub>1</sub> (Fig 5).

Questi farmaci sembrano in grado inoltre di ridurre numero, gravità e necessità di ospedalizzazione delle riacutizzazioni che rappresentano una delle prin-



cipali cause di accelerazione della malattia, indipendentemente dall'uso o meno di steroide associato, permettendone quindi la riduzione anche in assenza di steroide per via inalatoria.

L'utilizzo o meno dello steroide nel trattamento della BPCO rimane tuttavia ancora un punto controverso con opinioni assai diverse tra i differenti autori, non si deve tuttavia pensare che esso possa essere sempre sostituito in toto dalla doppia bronco dilatazione, avendo un ruolo importante nei soggetti dotati di una certa reversibilità nelle prove funzionali respiratoria, nei soggetti con quota eosinofilia significativa, nei frequenti riacutizzatori e nelle sindromi ACOS che rappresentano una combinazione tra bronchite cronica ed asma. Il posizionamento di questi farmaci è un altro argomento controverso.

Attualmente l'uso di questa combinazione è riservata alla broncopneumopatia media o grave (soggetti con elevata dispnea e/o frequenti riacutizzazioni) in accordo con le ultime raccomandazioni GOLD, ma è opinione dell'autore che una sua estensione anche

alle fasi iniziali della malattia, ove la riduzione del FEV1 e la distruzione dei setti alveolari è ancora in fase iniziale e quindi la situazione è maggiormente influenzabile dalla terapia, potrebbe contribuire a rallentare ulteriormente il progredire della malattia e permettere un recupero funzionale maggiore dell'attuale ed una conservazione maggiore della capacità di esercizio fisico che, in concomitanza con la cessazione del fumo di sigaretta ed i provvedimenti volti a ridurre l'inquinamento ambientale, potrebbe modificare significativamente il panorama della malattia. Tuttavia al momento ciò non è possibile anche per la presenza di un piano terapeutico che individua chiaramente il tipo di paziente e ne limita la prescrizione al solo specialista. In conclusione abbiamo oggi a disposizione un arma in più contro la BPCO che ha comunque dimostrato di avere attività sui sintomi, riduzione delle complicanze, prevenzione della progressione della malattia, recupero della capacità di esercizio fisico ed un buon profilo di sicurezza e tollerabilità.

#### Bibliografia

1. Linee Guida GOLD 2017
2. G. Pelaia et al; International Journal of Experimental and Clinical Pharmacology; supplement for Italy 08-04-2014.
3. Wedzicha JA, et al. N Engl J Med. Online May 15, 2016.
4. Wedzicha JA, et al. N Engl J Med. Online May 15, 2016 Supplementary appendix.
5. Marc Drecamer et al.. The Lancet com/respiratory May 15 ,2014.

