

# LA DOPPIA BRONCODILATAZIONE NEL TRATTAMENTO DELLA BPCO

Simona D'Agostino

Dirigente Medico Specialista Pneumologa P.O. San Gennaro ASL Napoli 1 Centro

La BPCO è una malattia in continua e costante espansione sia per quanto riguarda i casi accertati che per il numero dei decessi ad essa legati. Le autorità sanitarie e le società scientifiche di tutto il mondo registrano infatti un incremento costante e allarmante della malattia, per cui è indispensabile ogni sforzo mirato al controllo della medesima.

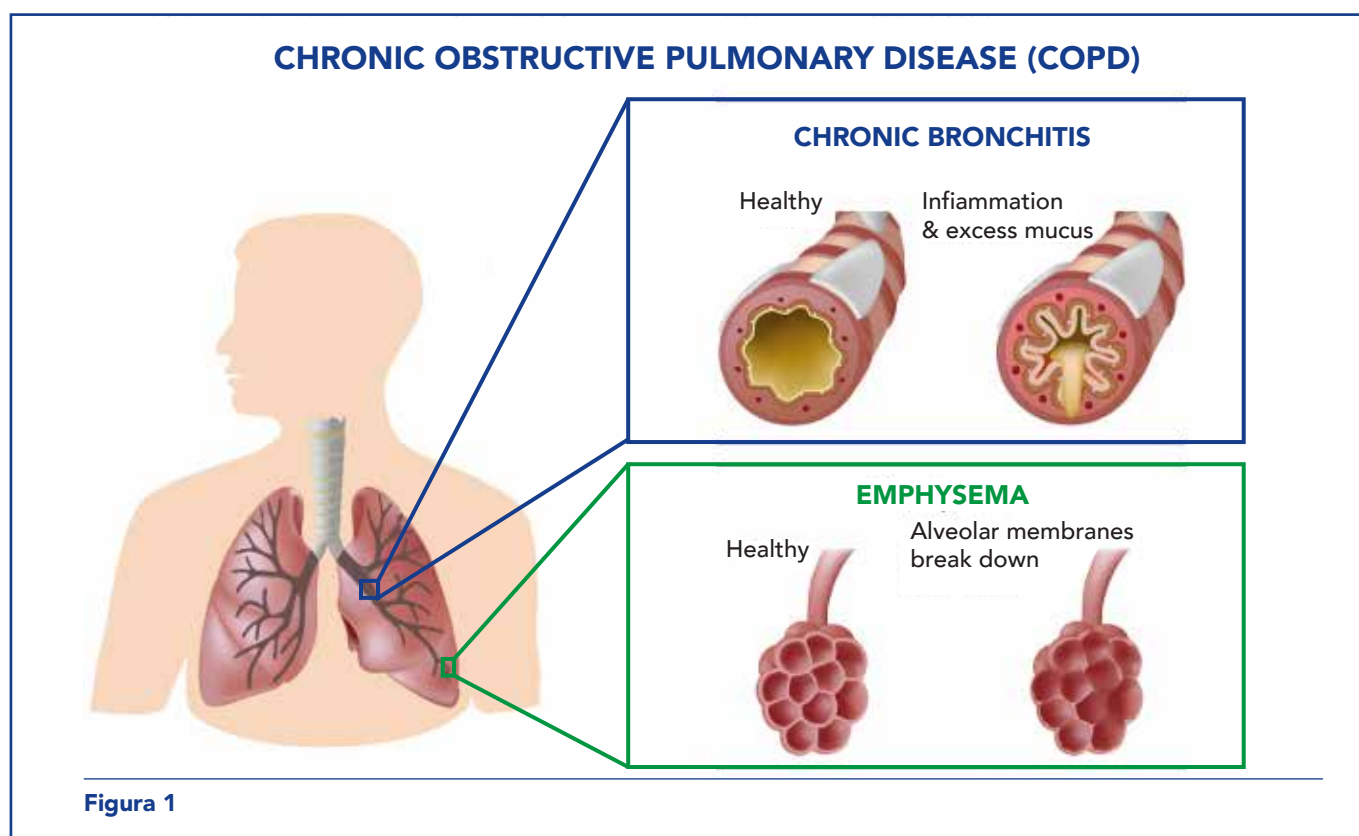
Questa patologia, di grande rilevanza nel mondo industrializzato, conta nel mondo oltre 210 milioni di casi (© World Health Organization 2007), mentre in Italia la stima è di 3 milioni di malati, di cui oltre 60.000 in Ossigenoterapia a Lungo Termine (necessità di assunzione di Ossigeno per almeno 18 ore al dì) e circa 20.000 in ventiloterapia (ventilazione meccanica che fornisce aria arricchita di ossigeno mediante maschere facciali). Si calcola che nel 2030 questa patologia sarà la III causa di morte nel mondo e che nel 2020 rappresenterà la V causa di disabilità e alterata qualità di vita.

L'andamento della BPCO è caratterizzato da ridu-

zione del flusso espiratorio, air trapping, riacutizzazioni, creando iperinsufflazione che causa dispnea, ridotta tolleranza all'esercizio fisico, ridotta attività, scadente qualità di vita correlata allo stato di salute, progressione della malattia ed infine morte (1-2).

Nella BPCO il ridotto ritorno elastico statico del polmone (P(st)L) e l'aumentata resistenza delle vie aeree (Raw) ostacolano il flusso espiratorio, portando a intrappolamento d'aria e iperinsufflazione che appiattiscono il diaframma riducendo la forza contrattile espiratoria (3). L'ostruzione espiratoria determina sia dispnea espiratoria che iperinflazione dinamica con dispnea inspiratoria.

Quindi, in soggetti geneticamente predisposti sottoposti ad esposizioni ambientali e/o occupazionali dannose e, soprattutto, abitudine tabagica, dopo un periodo di latenza si determina la malattia, inizialmente con la comparsa di eventi biochimici e cellulari, successivamente evidenza di patologia strutturale documentata da anomalie radiografi-



che, anormalità fisiologiche e funzionali e quindi con il risultato di manifestazioni cliniche (4).

Una delle caratteristiche di questa patologia è che i pazienti affetti da BPCO, per ridurre l'intensità dei sintomi, riducono gradualmente le loro attività fisiche, spesso inconsciamente, vivendo inizialmente nella illusione di non essere costretti a modificare le abitudini quotidiane, mentre in realtà la progressiva riduzione dell'autonomia porta ad una vita sedentaria che aumenta ulteriormente la dispnea per effetto del decondizionamento dell'abitudine all'esercizio fisico (5-6).

Assistiamo ad una spirale perversa che porta questi malati a limitare progressivamente la velocità nei movimenti che, associata alla difficoltà nel salire le scale, determina un graduale confinamento nella propria abitazione che successivamente si riduce ad una sola parte di questa fino ad immobilizzarsi tra letto e poltrona (7).

L'obiettivo del trattamento è quello di ridurre i sintomi, migliorare la qualità di vita, migliorare la tolleranza all'esercizio fisico, ridurre le riacutizzazioni così da prevenire la progressione del danno funzionale e ridurre la mortalità.

Gli strumenti farmacologici a disposizione sono:

- $\beta 2$  agonisti (SABA e LABA)
- Antimuscarinici (LAMA)
- Corticosteroidi inalatori o sistemici
- Inibitori della PDE-4
- NAC
- Antibiotici

Importante è la rapida individuazione della patolo-

gia e la precoce attuazione di programmi terapeutici in quanto la progressione del danno è particolarmente sensibile e rapida nelle fasi precoci della BPCO (8).

La terapia fondamentale è quella con broncodilatatori che provocano desufflazione polmonare con aumento del flusso FEV1 aumento dei volumi FVC e CI, migliorando la tolleranza all'esercizio.

Le classi farmacologiche a nostra disposizione sono i  $\beta 2$  agonisti e gli Antimuscarinici. I  $\beta 2$  agonisti rilassano la muscolatura liscia delle vie aeree attraverso l'attivazione dei  $\beta 2$  recettori che porta all'incremento della AMPc con il conseguente rilassamento della muscolatura liscia delle vie aeree e quindi broncodilatazione (9). Anche i broncodilatatori antimuscarinici rilassano la muscolatura liscia delle vie aeree bloccando il tono colinergico, che è la prima componente reversibile della BPCO, in quanto inibiscono gli effetti broncostrittori dell'acetilcolina a livello dei recettori muscarinici M3 localizzati sulla muscolatura liscia delle vie aeree, mentre i recettori muscarinici M2 agiscono con un meccanismo di feedback inibitorio nel rilascio di acetilcolina. I  $\beta 2$ -agonisti sono relativamente più efficaci nelle vie aeree distali: pareti degli alveoli, muscolatura bronchiale, cellule dell'epitelio delle vie aeree, endotelio vascolare, tessuto muscolare liscio dei bronchioli e larghe vie aeree, ghiandole submucosali.

Gli antimuscarinici invece sono più efficaci nelle vie aeree prossimali: muscolatura bronchiale, cellule epiteliali, terminazioni nervose, ghiandole submucosali (10). È plausibile che l'effetto della stimolazione dei  $\beta 2$  agonisti sia maggiore durante l'inibizione dei M2 mAChR e che i LAMA esercitino la loro azione broncolitica inibendo gli M3mAChRs, ma anche bloccando i M2mAChRs con un'azione transitoria. Ne consegue che entrambi i farmaci devono essere somministrati nello stesso tempo, in modo che l'inibizione del M2mAChR sblocchi il  $\beta 2$  agonista permettendogli di essere più responsivo quando è stimolato (11).

Le raccomandazioni GOLD hanno sottolineato che l'uso dei broncodilatatori è fondamentale per la gestione dei sintomi della BPCO e che la combinazione di broncodilatatori di diverse classi farmacologiche può migliorare l'efficacia terapeutica e ridurre il rischio di effetti avversi dovuti all'incremento della dose di un singolo broncodilatatore (12-13).

I LABA, attivando i recettori  $\beta 2$ , aumentano la cAMP, mentre i LAMA ini-



Figura 2

bendo gli M3 ottengono una riduzione del Ca intracellulare; la combinazione dei due principi attivi garantisce una migliore bronco dilatazione rispetto ai due componenti da soli, l'azione su due vie diverse ottiene un sinergismo che massimizza la broncodilatazione (14). Questa è l'ultima tappa di un lungo cammino della terapia broncodilatatrice con aerosol predosati iniziata nel 1956 con l'introduzione in commercio della prima bomboletta con il primo farmaco in aerosol pre-dosato o MDI (Metered Dose Inhaler), comunemente detto spray, che ha costituito una mutamento decisivo per il trattamento delle malattie respiratorie croniche, portata avanti negli anni '70 con i  $\beta 2$  agonisti short-acting (SABA) e successivamente con il trattamento con CSI; è quindi la volta degli antimuscarinici e poi, negli anni '90, dei  $\beta 2$  agonisti long-acting per arrivare all'inizio del 2000 ad associazioni precostituite LABA+ICS, poi i LAMA nel 2004, gli ultra LABA nel 2010, i nuovi LAMA nel 2013 ed infine nel 2015 le nuove associazioni UltraLAMA/UltraLABA. Lo studio Flame (15) è stato fondamentale nella de-

terminazione dell'importanza di un trattamento terapeutico che prevede un'associazione farmacologica LABA/LAMA e che dimostra la superiorità nella prevenzione della riacutizzazione in pazienti con BPCO con storia di almeno 1 riacutizzazione nell'anno precedente, miglioramento della qualità di vita, riduzione dell'uso di farmaci al bisogno rispetto all'associazione  $\beta 2$  agonisti steroidi (16-17). Oggi le combinazioni di molecole a disposizioni sono diverse: Indacaterolo-Glycopyrronio, Olodaterolo-Tiotropio Formoterolo-Aclidinio Vilanterolo-Umeclidinio. Non esiste al momento nessuna comparazione diretta fra le associazioni LAMA/LABA disponibili e, quindi, il loro utilizzo deve basarsi su elementi individuali di preferenza basati sulla esperienza diretta e sulla corretta gestione dei diversi devices. Concludendo, nella gestione dei pazienti BPCO, la terapia broncodilatatrice rappresenta un elemento cardine e l'uso di due broncodilatatori, preferibilmente long-acting, appartenenti a classi diverse ha un solido razionale a causa dell'effetto sinergico.

#### Bibliografia

1. Celli B. et Al Chest 2003; 124:1743-48;
2. Mahler DA. Eur. Resp. Rev 2004; 13(89):45-9
3. Cooper CB et Al Am. J Med 2008; 121 (7 suppl): S33-45
4. Decramer Met Al. Thorax 2010, 65: 837-841
5. Reardon JZ. Et Al. Am.J Med 2006: 119; S32-S37
6. Zu Wallack R. COPD 2007: 4; 293-297
7. Proc Am Thorac Soc Vol5. Pp878-883, 2008
8. Tantucci Int J Chron Obstruc Pulmon Dis 2012: 7; 95-99
9. Johonson Am J Respir Crit Care Med 1998
10. Barnes P. Proc Am Thorac Soc 2004, 1: 345-51
11. Lòpez-Campos Arch Broncopneumol. 2013 Jul; 49(7): 279-81
12. Cazzola M. e Al Pulm Pharmacol Ther 2010; 23: 257-267
13. Jones R et Al Prim Care Respir J 2011; 20: 33-35
14. Spina D. Eur Clin Respir J 2015.2
15. Wedzicha JA NEJM 2016 Jun 9;374(23):2222-34.
16. Wedzicha JA et Al N.Engl J Med Online may15, 2016
17. Donohue J. Editorial NEJM 15 may 2016

