

LA TEOFILLINA NELL'ASMA E NELLA BPCO: NUOVE PROSPETTIVE (2^a PARTE)

GAETANO CARAMORI, ALBERTO PAPI,
ADALBERTO CIACCIA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Centro
di Ricerca su Asma e BPCO, Università di Ferrara

ATTUALE APPROCCIO AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'ASMA BRONCHIALE

L'asma bronchiale è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree inferiori nella patogenesi della quale hanno un ruolo numerosi tipi di cellule e di mediatori. Nei soggetti predisposti, questa infiammazione provoca episodi ricorrenti di respiro sibillante, dispnea, senso di costrizione toracica e tosse, in particolare durante la notte o al mattino presto. Tali episodi sono in genere associati ad ostruzione del flusso aereo diffusa e variabile, che è spesso reversibile o spontaneamente o dopo trattamento. L'infiammazione provoca anche un aumento della reattività bronchiale a numerosi stimoli^{1,2}.

In base a questi concetti l'infiammazione delle vie aeree inferiori è considerata essere la causa dell'iperresponsività bronchiale ed i sintomi e l'ostruzione del flusso aereo sono considerati conseguenze cliniche dell'infiammazione cronica e dell'iperresponsività bronchiale^{1,2}.

Le attuali linee guida internazionali indicano come obiettivo del trattamento il controllo dell'asma, cioè eliminare i sintomi, le riacutizzazioni e le morti per asma e normalizzare la funzionalità respiratoria senza causare effetti collaterali significativi (Tab. I). Nella maggior parte dei pazienti con asma lieve persistente il controllo farmaco-

TABELLA I Obiettivi del trattamento farmacologico dell'asma nell'adulto.

- Rendere e mantenere il paziente asintomatico
- Prevenire le riacutizzazioni asmatiche
- Ridurre al minimo il consumo di farmaci al bisogno
- Normalizzare la funzionalità respiratoria
- Consentire al paziente un normale stile di vita, compresa una normale attività fisica, anche sportiva
- Ridurre al minimo gli effetti collaterali dei farmaci
- Prevenire le morti per asma

logico dell'asma può essere ottenuto con basse dosi di glucocorticoidi per via inalatoria (Tab. II). Gli antagonisti dei recettori dei cisteinil-leucotrieni o basse dosi di teofillina a lento rilascio sono un'alternativa, di seconda scelta in quanto meno efficace, a basse dosi di glucocorticoidi per via inalatoria nel trattamento di fondo dell'asma lieve persistente¹⁻³.

Nella maggior parte dei pazienti con asma moderato persistente, il controllo farmacologico dell'asma può essere ottenuto con basse dosi di glucocorticoidi per via inalatoria associati a β_2 -agonisti inalatori a lunga durata d'azione, spesso usati in combinazione in un singolo erogatore di polvere. Gli antagonisti dei recettori dei cisteinil-leucotrieni o basse dosi di teofillina a lento rilascio in associazione a basse dosi di glucocorticoidi per via inalatoria, sono un'alternativa, di seconda scelta in quanto meno efficace, ai β_2 -agonisti inalatori a lunga durata d'azione nel trattamento di fondo dell'asma moderato persistente^{1,2}.

Nel piccolo numero di pazienti con asma grave persistente, il controllo farmacologico dell'asma richiede dosi moderate-elevate di glucocorticoidi per via inalatoria associate a β_2 -agonisti inalatori a lunga durata d'azione, e basse dosi di teofillina a lento rilascio ed in alcuni casi anche a glucocorticoidi per via sistemica (asma dipendente dai glucocorticoidi per via sistemica)^{1,2}.

Tutti questi farmaci diminuiscono significativamente il numero delle riacutizzazioni asmatiche, ma non rimuovono rapidamente le manifestazioni cliniche acute dell'asma e, quindi, non vengono usati nel trattamento dei sintomi e delle riacutizzazioni asmatiche. Per questo motivo ad ogni livello di gravità dell'asma persistente va associato l'uso, al bisogno, di β_2 -agonisti inalatori a breve durata d'azione che rimuovono rapidamente le manifestazioni acute dell'asma, ad esempio i sintomi respiratori e l'ostruzione del flusso aereo e sono sufficienti da soli a controllare l'asma lieve intermittente (Tab. II)^{1,2}. I β_2 -agonisti inalatori a breve o lunga durata d'azione o gli antagonisti dei recettori dei cisteinil-leucotrieni sono inoltre in genere molto efficaci nella prevenzione dell'asma da sforzo^{1,2}.

I β_2 -agonisti inalatori a lunga durata d'azione sono in grado di controllare i sintomi dell'asma anche se usati in monoterapia ma, a differenza dei glucocorticoidi per via inalatoria, non prevengono le riacutizzazioni asmatiche e

TABELLA II
Trattamento farmacologico nell'asma bronchiale dell'adulto* ** *.**

1. Asma lieve intermittente	β_2 -agonisti inalatori a breve durata d'azione al bisogno
2. Asma lieve persistente	Glucocorticoidi per via inalatoria a basse dosi oppure (seconda scelta) Antagonisti dei recettori dei cisteinil-leucotrieni
3. Asma moderato persistente	Glucocorticoidi per via inalatoria a basse dosi + β_2 -agonisti inalatori a lunga durata d'azione e/o associati a (seconda scelta) Antagonisti dei recettori dei cisteinil-leucotrieni e/o associati a (seconda scelta) Teofillina a lento rilascio a basse dosi
4. Asma grave persistente	Glucocorticoidi per via inalatoria a dosi moderate-elevate e β_2 -agonisti inalatori a lunga durata d'azione e Teofillina a lento rilascio a basse dosi Considera solo come ultima opzione l'uso di glucocorticoidi per via sistemica

* = In tutte le forme di asma persistente il trattamento con farmaci antiasmatici di fondo deve essere continuo, quotidiano;

** = In tutte le forme di asma persistente è raccomandato l'uso al bisogno dei β_2 -agonisti inalatori a breve durata d'azione;

*** = In tutte le forme di asma il trattamento delle riacutizzazioni asmatiche dipende dalla loro gravità.

non hanno un effetto significativo sull'infiammazione e l'iperresponsività bronchiale, anche se studi recenti suggeriscono una loro limitata attività anti-infiammatoria⁴⁻⁶. Per questi motivi, attualmente, i β_2 -agonisti inalatori a lunga durata d'azione sono controindicati da soli nella terapia di fondo dell'asma bronchiale.

Rispetto al salmeterolo, il formoterolo ha un effetto broncodilatante più rapido, pari quasi a quella dei β_2 -agonisti inalatori a breve durata d'azione, ed una analoga durata d'azione: per questo motivo risulta essere molto promettente, anche se ancora sperimentale, il suo uso anche al bisogno nel trattamento dei sintomi asmatici, ma non delle riacutizzazioni asmatiche.

RUOLO DELLA TEOFILLINA NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON ASMA BRONCHIALE PERSISTENTE

Nei pazienti con asma lieve persistente la teofillina a lento rilascio a basse dosi diminuisce i sintomi respiratori, ma non la concentrazione di ossido nitrico nell'aria espirata ed il grado di iperresponsività bronchiale⁷.

Tuttavia la teofillina a basse dosi è meno efficace di basse dosi di glucocorticoidi per via inalatoria nel controllo dell'asma lieve persistente.

La teofillina a lento rilascio a basse dosi è quindi raccomandata come un'alternativa, di seconda scelta, a basse dosi di glucocorticoidi per via inalatoria nei pazienti con asma lieve persistente. La teofillina a lento rilascio a basse dosi è particolarmente utile nei pazienti con asma moderato persistente nella terapia dell'asma notturno che

persiste nonostante un trattamento regolare con basse dosi di glucocorticoidi per via inalatoria, ma a questo scopo è meno efficace e meno ben tollerata dei β_2 -agonisti inalatori a lunga durata di azione, ai quali può però essere utilmente associata^{1,2}.

La teofillina a lento rilascio a basse dosi è anche indicata, in aggiunta ad altri farmaci, nel trattamento dell'asma grave persistente (Tab. II).

Non sono ancora disponibili sufficienti studi clinici controllati di confronto sull'efficacia della teofillina a lento rilascio a basse dosi rispetto agli antagonisti dei recettori dei cisteinil-leucotrieni nel trattamento di fondo dell'asma lieve o moderato persistente.

Va ricordato che la teofillina a lento rilascio a basse dosi è significativamente meno costosa di tutti gli altri farmaci antiasmatici di fondo ed insieme agli antagonisti dei recettori dei cisteinil-leucotrieni ed ai glucocorticoidi per via sistemica, rappresentano gli unici farmaci antiasmatici di fondo somministrabili per via orale.

TRATTAMENTO OSPEDALIERO DELLE RIACUTIZZAZIONI ASMATICHE

Dopo gli opportuni accertamenti ed esami (ove possibile almeno il picco di flusso espiratorio e/o la saturazione arteriosa di ossigeno), che non devono comunque ritardare l'inizio della terapia, il paziente va sottoposto, il più precocemente possibile, al trattamento con numerosi farmaci (Tab. III), in genere somministrati contemporaneamente per raggiungere il più rapidamente possibile la remissione della riacutizzazione asmatica. L'ossigeno va

TABELLA III
Trattamento ospedaliero delle gravi riacutizzazioni asmatiche.

1. da somministrare a tutti i pazienti:	Ossigeno β_2 agonisti a rapida azione per via inalatoria glucocorticoidi per via sistemica
2. da somministrare solo ad alcuni pazienti:	ipratropio bromuro solfato di magnesio aminofillina

somministrato in tutti i casi in cui la saturazione arteriosa di ossigeno è inferiore al 90%, mentre il paziente sta respirando aria ambiente. Come regola, il paziente va trattato con ossigeno, anche quando non è possibile monitorare con un pulsossimetro la saturazione arteriosa di ossigeno. I β_2 -agonisti inalatori a breve durata di azione vanno somministrati tramite aerosol predosati raccordati ad un distanziatore di grande dimensioni o per nebulizzazione e possono essere nebulizzati direttamente con l'ossigeno invece che con l'aria ambiente^{1 6}. Rimane controverso il dosaggio del β_2 -agonista inalatorio a breve durata di azione e la frequenza delle somministrazioni, ma viene in genere seguito il principio del dosaggio cumulativo sulla base della risposta del paziente. La somministrazione per via endovenosa di β_2 -agonisti a breve durata di azione aumenta gli effetti collaterali senza essere più efficace: per questo motivo è consigliabile solo se il paziente non può assumere terapia per via inalatoria o essa non è disponibile^{1 6}. La somministrazione per via sistemica di glucocorticoidi accelera la risoluzione delle riacutizzazioni asmatiche che non rispondono adeguatamente ai β_2 -agonisti inalatori a breve durata di azione e previene le recidive. I glucocorticoidi somministrati per via orale sono in genere altrettanto efficaci dei glucocorticoidi somministrati per via endovenosa e si consiglia tale via perché meno invasiva e meno costosa.

L'associazione nella stessa nebulizzazione di un β_2 -agonista inalatorio a breve durata di azione con un anticolinergico inalatorio (ipratropio, ossitropio) potrebbe produrre in alcuni casi un effetto broncodilatatore superiore rispetto a quello ottenuto con la somministrazione del solo β_2 -agonista inalatorio a breve durata di azione^{1 6}.

La somministrazione per via endovenosa di solfato di magnesio potrebbe essere utile⁶ nei casi di:

- grave riacutizzazione asmatica che non ha risposto alla terapia broncodilatatrice per via inalatoria;
- asma pericolosa per la vita;
- asma quasi letale.

RUOLO DELLA TEOFILLINA NEL TRATTAMENTO DELLE RIACUTIZZAZIONI ASMATICHE

Aspetto controverso, vede alcuni esperti ritenere addirittura inutile questo uso. La somministrazione e.v. di aminofillina potrebbe forse risultare utile nella terapia di pazienti ricoverati in ospedale per gravi riacutizzazioni asmatiche con insufficienza respiratoria acuta che non hanno risposto ai precedenti trattamenti farmacologici prima di procedere alla loro intubazione endotracheale e ventilazione meccanica^{1 6}.

Bibliografia

La bibliografia completa verrà pubblicata al termine del 3° articolo dedicato alla teofillina.