

Germano Bettoncelli

Responsabile Nazionale Area Pneumologica SIMG

Importanza della terapia broncodilatatrice nelle patologie respiratorie croniche ostruttive

BPCO

L'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) sono patologie caratterizzate da un'ostruzione bronchiale che è variabile e reversibile nell'asma, ma persistente e progressiva nella BPCO. Si tratta di malattie di frequente riscontro nell'attività del medico di medicina generale, e la loro incidenza è complessivamente in aumento, al punto da costituire oggi un serio problema, non solo per i pazienti, ma anche per gli stessi servizi sanitari nazionali dei paesi sviluppati.

Fortunatamente oggi disponiamo di numerosi farmaci che ci consentono di intervenire efficacemente sulla storia clinica di questi pazienti e, sebbene da essi non ci si possa ancora attendere la guarigione, sicuramente ci garantiscono il miglioramento dei sintomi e un'evoluzione positiva del decorso della malattia. I β 2-stimolanti sono tra i più potenti farmaci in grado di indurre rapidamente la broncodilatazione. Recentemente il formoterolo è stato proposto anche come terapia al bisogno nell'asma (strategia SMART – *Single inhaler MAnteinance and Reliever Therapy*), grazie al suo riconosciuto rapido inizio d'azione. I LABA (beta-agonisti a lunga durata d'azione) e gli anticolinergici a lunga durata d'azione (LAMA) sono considerati delle vere e proprie pietre miliari nella terapia di mantenimento della BPCO, essendo in grado di migliorare la funzionalità polmonare, ridurre la dispnea, l'iperinflazione e la frequenza delle esacerbazioni.

Nel trattamento della BPCO anche i β 2-agonisti forniscono sostanziali benefici terapeutici essendo capaci di ridurre i sintomi e la frequenza delle esacerbazioni, di incrementare la resistenza allo sforzo e migliorare la qualità di vita. È noto che i β 2-agonisti esercitano la loro azione broncodilatatrice mediante la stimolazione degli adrenorecettori β 2 posti sulle cellule della muscolatura liscia bronchiale. Inoltre vi sono evidenze che essi possono indurre anche un ulteriore effetto antinfiammatorio mediante un'azione su alcuni tipi di cellule quali i neutrofili e i mastociti. Queste proprietà giustificano ulteriormente l'utilizzo di questi farmaci anche nelle patologie essenzialmente infiammatorie in particolare nella BPCO.

Va rilevato per altro che, a parte la convenienza economica, l'efficacia e la persistenza del miglioramento del flusso aereo ottenuta con i SABA (β 2-agonisti a breve durata d'azione), ad esempio il salbutamolo, è condizionata dalla necessità di ricorrere a frequenti somministrazioni, essendo limitata a poche ore la durata dell'effetto terapeutico. In realtà si registra un'apprezzabile incremento di efficacia in termini di outcome riferiti dai pazienti in trattamento con LABA e steroidi e con le relative combinazioni.

Attualmente vi sono a disposizione due LABA, formoterolo e salmeterolo, che richiedono due somministrazioni giornaliere. Malgrado l'indubbio vantaggio di questa riduzione della posologia, tutta-

via, la compliance dei pazienti alla terapia rimane ancora un consistente problema in gran parte irrisolto. Per questo un LABA in monosomministrazione giornaliera potrebbe consentire ulteriori vantaggi in confronto non solo con i SABA, ma anche con i LABA che richiedono due somministrazioni giornaliere. Alcuni di tali vantaggi sono un aumento dell'aderenza terapeutica, una miglior distribuzione e persistenza nelle 24 ore dell'incremento del flusso aereo, una condizione più favorevole in caso di somministrazione giornaliera combinata con un anticolinergico a lunga durata d'azione (ad es. tiotropio) nei pazienti BPCO in cui tale trattamento risulti indicato.

Altro aspetto importante, nel caso dei β 2-agonisti inalatori di nuova generazione, è che questi posseggono un più elevato indice terapeutico; raddoppiando infatti il dosaggio di quelli attualmente in commercio, quali salmeterolo e formoterolo, si assiste ad un aumento significativo dell'incidenza di effetti avversi quali cefalea, tremore, palpitazioni, crampi muscolari, ipotassiemia. Per tale motivo è necessario quindi migliorare la selettività delle molecole nei confronti dei recettori β 2 rispetto ai β 1, espressi prevalentemente sulle cellule muscolari lisce cardiache e responsabili degli effetti inotropi e di quelli β 3 presenti nel tessuto adiposo. Tra le cause che in molti casi pregiudicano l'efficacia della terapia inalatoria vi è la difficoltà del paziente nell'utilizzo corretto del device.

L'obiettivo di facilitare l'inalazione del farmaco, anche nei pazienti con funzionalità polmonare fortemente ridotta, riducendo la quota che si deposita nelle alte vie aeree a favore di quella che raggiunge le aree più periferiche del polmone, ha portato a studiare sistemi sempre più evoluti ed efficaci. Per questo motivo alle prime formulazioni spray sono seguite quelle a polvere secca e più recentemente l'innovativo sistema Respimat®, caratterizzato da una raffinatissima evoluzione tecnologica che combina la facilità di utilizzo di un classico sistema aerosolizzante con la buona portabilità di un classico spray pressurizzato. Il sistema Respimat®, infatti, al confronto con i comuni spray, è in grado di generare una *plume* notevolmente più rallentata: tale prolungamento dell'emissione riduce, per il paziente, la necessità del rapido coordinamento tra l'erogazione e l'inalazione del farmaco. Anche la percentuale di particelle che raggiunge le aree del polmone sensibili all'effetto farmacologico appare qui sensibilmente maggiore al confronto con altri sistemi di erogazione.

Olodaterolo è un nuovo β_2 -agonista con una durata d'azione tale da consentire una monosomministrazione giornaliera, un rapido inizio d'azione e un indice terapeutico più elevato se confrontato con gli altri β_2 agonisti attualmente disponibili. Nei pazienti con BPCO da moderata a severa che pure continuavano ad assumere la propria terapia abituale questa molecola, sia nella formulazione di 5 μg che in quella di 10 μg in monosomministrazione giornaliera, ha dimostrato di migliorare significativamente la funzionalità polmonare, rispetto al placebo, senza sostanziali differenze di effetti tra i due dosaggi e di essere nel complesso ben tollerata¹. Il farmaco viene erogato attraverso il sistema Respimat® che garantisce tutti i vantaggi sopra ricordati.

Nel caso dei pazienti con BPCO quando il medico giudichi insoddisfacente il risultato in termini di sintomatologia e/o funzionalità polmonare, va considerata la possibilità di aumentare la dose del singolo broncodilatatore, secondo quanto previsto dalla scheda tecnica del farmaco in uso, o eventualmente l'aggiunta di un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione, con meccanismo d'azione differente^{2,3}.

In questo caso l'associazione di un LAMA + LABA ha dimostrato un effetto superiore rispetto alle singole mono-componenti assunte separatamente. Ci si è chiesti se in realtà l'azione di un LABA e di un LAMA assunti contemporaneamente sia esclusivamente additiva, oppure sinergica. È importante qui ricordare che, per tutti i farmaci, l'azione additiva non è semplicemente la somma degli effetti delle singole molecole, bensì una percentuale aggiuntiva di effetti, prevedibile con appositi modelli matematici. Quello sinergico è invece per definizione un effetto superiore rispetto a quello additivo. Il vantaggio clinicamente documentato dell'associazione LABA/LAMA potrebbe forse essere spiegato considerando gli effetti antinfiammatori sinergici dei broncodilatatori. Per queste considerazioni sono stati avviati studi che hanno valutato l'efficacia nei pazienti BPCO dell'associazione olodaterolo/tiotropio⁴. L'FDA (*Food and Drug Administration*) ha già approvato tale combinazione in monosomministrazione giornaliera per il trattamento di mantenimento a lungo termine in pazienti affetti da BPCO, inclusi la bronchite cronica e l'enfisema e analoga domanda di registrazione è stata presentata all'EMA, l'Agenzia Europea dei Medicinali.

Conclusioni

Nelle patologie respiratorie croniche, in particolare nella BPCO, la mancata aderenza al programma terapeutico pianificato dal medico costituisce il principale ostacolo al raggiungimento degli obiettivi di una buona gestione della malattia. Tra i fattori che contribuiscono alla scarsa aderenza vi sono le difficoltà nell'uso corretto dei *device* e i regimi di trattamento complicati o con frequenti somministrazioni, pertanto la loro semplificazione costituisce un elemento importante di miglioramento della compliance⁵. Per questo, oltre all'efficacia e alla tollerabilità, la lunga durata d'azione (24 ore preferibilmente) e la semplicità d'uso, sono importanti fattori cui il medico deve guardare nella scelta dei farmaci, singoli o in associazione, destinati al trattamento delle terapie croniche.

Bibliografia

- 1 Ferguson GT, Fležar M, Korn S, Korducki L, et al. *Efficacy of tiotropium + olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis*. *Adv Ther* 2015;32:523-36.
- 2 COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. *In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial*. *Chest* 1994;105:1411-9.
- 3 Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. *Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study*. *Eur Respir J* 2013;42:1484-94.
- 4 Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. *Pharmacological interaction between LABAs and LAMAs in the airways: optimizing synergy*. *Eur J Pharmacol* 2015;761:168-73.
- 5 Bender BG. *Overcoming barriers to nonadherence in asthma treatment*. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:S554-9.