

La terapia farmacologica della broncopneumopatia cronica ostruttiva

Paolo MONTUSCHI

*Istituto di Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia "A. Gemelli",
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Riassunto. - Attualmente non esistono farmaci che siano in grado di ridurre la progressiva diminuzione della funzionalità respiratoria che caratterizza la broncopneumopatia cronica ostruttiva. A questo riguardo, l'unico intervento che è risultato efficace è stato la sospensione dell'abitudine al fumo di sigaretta. La terapia farmacologica della broncopneumopatia cronica ostruttiva è attualmente di tipo sintomatico e si basa principalmente sui broncodilatatori come gli agonisti β_2 -adrenergici selettivi (a breve e lunga durata di azione), i farmaci anticolinergici, la teofillina o una associazione di questi farmaci. I glucocorticoidi non sono generalmente indicati nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva stabile per la mancanza di efficacia, gli effetti collaterali ed i costi elevati. Questi farmaci sono, comunque, indicati nelle riacutizzazioni. E' necessario lo sviluppo di nuove strategie farmacoterapeutiche per la broncopneumopatia cronica ostruttiva in quanto la terapia attuale è inadeguata.

Parole chiave: broncopneumopatia cronica ostruttiva, terapia farmacologica, broncodilatatori, glucocorticoidi, teofillina, antibiotici.

Summary (*Pharmacological therapy of chronic obstructive pulmonary disease*). - None of the available drugs for chronic obstructive pulmonary disease is able to reduce the progressive decline in lung function which is the hallmark of this disease. Smoking cessation is the only intervention that has been shown so far to reduce disease progression. The current pharmacological therapy for chronic obstructive pulmonary disease is largely symptomatic and is based on bronchodilators including selective β_2 -adrenoceptor agonists (short- and long-acting), anticholinergics, theophylline, or a combination of these drugs. Due to the lack of efficacy, side effects at high doses, and high costs, glucocorticoids should not be used routinely for management of stable chronic obstructive pulmonary disease, although they are effective for exacerbations. New pharmacological strategies for chronic obstructive pulmonary disease are needed because the current management is inadequate.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pharmacological therapy, bronchodilators, glucocorticoids, theophylline, antibiotics.

Introduzione

La terapia farmacologica della broncopneumopatia cronica ostruttiva ha l'obiettivo di prevenire e controllare la sintomatologia, diminuire la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, migliorare le condizioni generali e la tolleranza all'esercizio fisico. Nessuna delle classi di farmaci attualmente impiegati nella broncopneumopatia cronica ostruttiva è in grado di modificare la progressiva diminuzione della funzionalità respiratoria che caratterizza questa patologia [1-4]. Attualmente, l'unico intervento che si è dimostrato in grado di ridurre la progressione della broncopneumopatia cronica ostruttiva è la sospensione dell'abitudine al fumo di sigaretta [5]. Per conseguire questo obiettivo, terapie comportamentali e farma-

cologiche come la somministrazione di bupropione, un farmaco antidepressivo, e la terapia sostitutiva con nicotina sono risultate utili [6, 7]. Tuttavia, è importante cercare di controllare la sintomatologia della broncopneumopatia cronica ostruttiva con la terapia farmacologica per la quale sono state fornite indicazioni generali [5]:

- 1) l'aumento della terapia dovrebbe essere graduale (*stepwise*) sulla base della gravità della patologia. L'approccio di riduzione "a scalare" della terapia, valido per la terapia cronica dell'asma, non è applicabile alla broncopneumopatia cronica ostruttiva;
- 2) la terapia deve essere cronica e mantenuta invariata per lunghi periodi di tempo, a meno che non compaiano significativi effetti collaterali o riacutizzazioni;

3) poiché la risposta alla terapia farmacologica nel singolo paziente è variabile, è importante monitorare attentamente la terapia farmacologica e, se necessario, modificarla frequentemente.

I farmaci attualmente indicati nella terapia della broncopneumopatia cronica ostruttiva sono costituiti da:

- 1) broncodilatatori (farmaci β_2 -agonisti selettivi, anticolinergici antimuscarinici, metilxantine);
- 2) glucocorticoidi;
- 3) farmaci di altro tipo (vaccini, antibiotici, terapia con α_1 -antitripsina, mucolitici, antiossidanti, immunoregolatori, antitussigeni, vasodilatatori)

Questi farmaci saranno trattati nell'ordine con cui sono generalmente prescritti nella terapia di pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva sulla base della sua gravità. Comunque, è importante sottolineare che ciascuno schema terapeutico deve essere individualizzato, in quanto la relazione tra gravità della sintomatologia e gravità della riduzione della funzionalità respiratoria è influenzata da altri fattori come frequenza e gravità delle riacutizzazioni, presenza di complicazioni, presenza di insufficienza respiratoria, presenza di altre patologie, condizioni generali.

Questa rassegna si propone di fare il punto sulla terapia farmacologica della broncopneumopatia cronica ostruttiva che sarà trattata separatamente per quanto riguarda patologia clinicamente stabile e riacutizzazioni. Per la trattazione sistematica di terapie non farmacologiche della broncopneumopatia cronica ostruttiva, come riabilitazione funzionale polmonare [8-10], ossigenoterapia [11] e riduzione chirurgica polmonare nell'enfisema grave [12, 13], si rimanda a recenti rassegne.

Terapia della broncopneumopatia cronica ostruttiva stabile

Broncodilatatori

I broncodilatatori sono attualmente i principali farmaci nella terapia della broncopneumopatia cronica ostruttiva [5]. I broncodilatatori sono costituiti da farmaci β_2 -agonisti selettivi a breve durata di azione (salbutamolo, metaproterenolo, terbutalina, bambuterolo, pirbuterolo, isoetarina, bitolterolo, fenoterolo) o lunga durata di azione (salmeterolo, formoterolo), farmaci anticolinergici antimuscarinici (ipratropio bromuro, oxitropio bromuro, tiotropio bromuro) e metilxantine (teofillina). Farmaci β_2 -agonisti a breve e lunga durata di azione ed antimuscarinici si somministrano generalmente per via inalatoria (aerosol, polveri secche o soluzioni nebulizzate). La somministrazione di broncodilatatori avviene più frequentemente mediante dispositivi inalatori

pressurizzati dotati di dosimetro (*pressurized-metered dose inhalers*, MDI) o dispositivi inalatori per polveri secche (si veda riquadro). Nei pazienti con asma, considerata la minore biodisponibilità, la dose di farmaco somministrata mediante dispositivi inalatori per polveri secche dovrebbe essere doppia rispetto a quella somministrata con inalatori pressurizzati dotati di dosimetro [14], mentre in uno studio che confrontava l'inalazione di ipratropio bromuro mediante dispositivi inalatori pressurizzati dotati di dosimetro e dispositivi inalatori per polveri secche in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva non sono state evidenziate differenze tra i due tipi di dispositivi [15]. Un distanziatore per migliorare l'erogazione del farmaco risulta particolarmente utile nei pazienti che hanno difficoltà nel coordinare l'inalazione del farmaco. In uno studio su pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, l'inalazione di salbutamolo mediante dispositivi inalatori pressurizzati dotati di dosimetro con distanziatori e dispositivi inalatori per polveri secche ha provocato effetti broncodilatatori simili [16]. Comunque, sono necessari ulteriori studi per stabilire la deposizione nel sistema respiratorio e la relazione dose-effetto di farmaci erogati mediante i diversi dispositivi inalatori in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, in quanto costituiscono importanti fattori nella scelta della posologia. Farmaci β_2 -agonisti a breve durata di azione (salbutamolo, terbutalina) sono anche disponibili per somministrazione *per os* o parenterale. La teofillina si somministra generalmente *per os*, più frequentemente in preparazioni a rilascio controllato che ne prolungano l'effetto farmacologico anche se non ne eliminano significativamente la variabilità interindividuale della biodisponibilità. I broncodilatatori, per somministrazione cronica, costituiscono i farmaci principali nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva in quanto prevengono e migliorano la sintomatologia [17-19]. Uno dei principali effetti terapeutici dei broncodilatatori, almeno nella broncopneumopatia cronica ostruttiva grave, consiste nel migliorare lo svuotamento dei polmoni durante la fase espiratoria. Questo provoca riduzione della iperinflazione dinamica a riposo e sotto sforzo con conseguente miglioramento della tolleranza all'esercizio fisico [20] ma l'entità di tale miglioramento non è facilmente prevedibile sulla base dell'aumento del volume espiratorio forzato in un secondo (*forced expiratory volume in one second*, FEV₁) dopo un breve periodo di somministrazione di broncodilatatori [21, 22]. La valutazione dell'efficacia dei broncodilatatori si basa generalmente su questionari riguardanti le variazioni della sintomatologia. La broncopneumopatia cronica ostruttiva può richiedere l'inalazione di un farmaco β_2 -agonista a breve durata di azione somministrato "al bisogno" o,

quando l'ostruzione delle vie respiratorie è più grave, la somministrazione cronica di un farmaco antimuscarinico per via inalatoria o di un farmaco β_2 -agonista a lunga durata di azione [14].

Farmaci β_2 -agonisti selettivi

Non esistono differenze significative tra i vari farmaci β_2 -agonisti per quanto riguarda la selettività sui recettori β_2 -adrenergici, tranne metaproterenolo ed isoetarina che sono meno selettivi [23]. I farmaci β_2 -agonisti a breve durata di azione presentano un effetto broncodilatatore che compare entro 1-5 minuti e persiste per 2-6 ore [23]. Gli agonisti β_2 -adrenergici per via inalatoria a lunga durata di azione come salmeterolo e formoterolo hanno effetto broncodilatatore prolungato (circa 12 ore). A differenza di salmeterolo, che presenta una lenta insorgenza di azione farmacologica, formoterolo ha un effetto broncodilatatore che compare rapidamente in analogia ai farmaci β_2 -agonisti a breve durata di azione [23].

I farmaci β_2 -agonisti selettivi agiscono principalmente mediante stimolazione dei recettori β_2 -adrenergici sulle cellule della muscolatura liscia bronchiale. La formazione del complesso farmaco-recettore attiva una proteina legante il guanositri-fosfato (GTP) di tipo stimolatorio (Gs) con attivazione dell'adeniliciclastasi cui consegue aumento della concentrazione intracellulare di adenosinmonofosfato ciclico (AMPC) che, a sua volta, attiva una proteinchinasi AMPC-dipendente (proteinchinasi A) [24]. L'attivazione di quest'ultima provoca fosforilazione della chinasi delle catene leggere della miosina con riduzione dell'affinità di questo enzima per il complesso calcio-calmodulina, riduzione della formazione di chinasi delle catene leggere della miosina in forma attiva, riduzione della fosforilazione della miosina ed, in definitiva, riduzione della interazione dei filamenti di actina e miosina con conseguente effetto broncodilatatore. La stimolazione della proteinchinasi A provoca, inoltre, riduzione delle concentrazioni di ioni calcio intracellulari per aumento

Somministrazione aerosolica dei farmaci

La somministrazione locale dei farmaci a livello del sistema respiratorio può essere ottenuta mediante gli aerosol. Teoricamente, questa strategia di somministrazione farmacologica consente il raggiungimento di alte concentrazioni di farmaco a livello delle vie aeree senza significativo assorbimento del farmaco che è responsabile degli effetti sistemici, con conseguente miglioramento dell'indice terapeutico e della tollerabilità del farmaco somministrato. Farmaci come i β_2 -agonisti adrenergici o i glucocorticoidi hanno effetti collaterali potenzialmente gravi se somministrati per via sistemica. Per la loro importanza su efficacia e tollerabilità della terapia, è necessario conoscere i principi di somministrazione aerosolica dei farmaci, che saranno sintetizzati in seguito, ed assicurarsi che tale modalità di somministrazione sia eseguita correttamente dai pazienti. Per una trattazione dettagliata delle caratteristiche chimico-fisiche degli aerosol e dei dispositivi per la somministrazione aerosolica si rimanda ad una rassegna di Taburet e Schmit [1].

La caratteristica principale della somministrazione di farmaci presenti in particelle di aerosol a livello del sistema respiratorio è costituita dal loro diametro. Particelle con diametro superiore a 10 μm si depositano nella bocca o nella cavità oro-faringea, mentre particelle con diametro inferiore a 0,5 μm raggiungono gli alveoli senza depositarsi nei polmoni. Particelle con diametro compreso tra 1 e 5 μm sono le più efficaci in quanto raggiungono le piccole vie aeree dove si depositano ed esplicano la loro azione terapeutica. Non esistono dispositivi per la produzione di aerosol in grado di erogare solo particelle con diametro compreso tra 1 e 5 μm . Oltre al diametro delle particelle, altri fattori condizionano raggiungimento e deposito del farmaco nel sistema respiratorio. Tra questi, sono da annoverare la frequenza respiratoria e il trattenere il respiro dopo l'inalazione. Per l'inalazione dei farmaci, si consiglia di fare una inspirazione profonda lentamente e di trattenere il respiro per 5-10 secondi. Anche in condizioni ideali, solo una piccola percentuale del farmaco somministrato come aerosol raggiunge i polmoni, generalmente il 2-10% [2], mentre il rimanente è deglutito. Pertanto, per avere minimi effetti collaterali sistemici, un farmaco somministrato per aerosol dovrebbe essere poco assorbito dal sistema gastrointestinale o rapidamente inattivato mediante metabolismo epatico. Inoltre, qualunque strategia per aumentare la frazione di farmaco che raggiunge i polmoni e diminuire quella che raggiunge il sistema gastrointestinale migliora l'indice terapeutico. Ad esempio, con gli inalatori dotati di dosimetro, un distanziatore a grande volume può essere collegato all'inalatore. Un distanziatore è costituito da un tubo o da un soffiato espandibile inserito tra l'inalatore e la bocca; l'inalatore immette l'aerosol nel distanziatore da cui il paziente inala. Tale sistema può migliorare notevolmente il rapporto tra farmaco inalato e farmaco deglutito limitando la quantità di grandi particelle (con diametro > 10 μm) che raggiungono la bocca e riducendo la necessità del paziente di coordinare attentamente l'inalazione con l'attivazione dell'inalatore [3]. La coordinazione dell'inalazione è importante, considerato che più del 50% dei pazienti non impiegano correttamente gli inalatori [4, 5] e pertanto si riduce notevolmente la dose di farmaco inalato che raggiunge i polmoni mentre non si riduce quello che si deposita nella bocca.

Dispositivi per somministrazione inalatoria locale dei farmaci

I farmaci per via aerosolica possono essere somministrati mediante inalatori o nebulizzatori.

I dispositivi inalatori sono costituiti da inalatori pressurizzati dotati di dosimetro, inalatori attivati dalla respirazione ed inalatori di polveri secche. Gli inalatori pressurizzati dotati di dosimetro (*metered dose inhalers*, MDI) sono adatti per la maggior parte dei pazienti, ma alcuni pazienti, soprattutto persone anziane e bambini piccoli, trovano difficile il loro uso. I distanziatori possono essere utili in questi pazienti in quanto eliminano la necessità della coordinazione del respiro durante l'inalazione e sono efficaci anche in bambini al di sotto dei 5 anni. In alternativa, si possono impiegare inalatori attivati dalla respirazione o inalatori di polveri secche (anch'essi attivati dall'inalazione), che però sono meno adatti nei bambini piccoli. Nel sostituire un inalatore pressurizzato predosato con un inalatore di polveri secche, i pazienti possono riferire una mancata sensazione a livello di bocca o faringe precedentemente avvertita con ciascuna inalazione. Si può anche avere tosse. E' necessario insegnare ai pazienti ad usare correttamente gli inalatori, dal momento che una tecnica inalatoria non corretta è spesso alla base di una mancata risposta al farmaco.

I distanziatori eliminano la necessità della coordinazione tra l'attivazione di un inalatore pressurizzato predosato e l'inalazione. Il distanziatore riduce la velocità dell'aerosol ed il conseguente impatto sull'oro-faringe. Inoltre, il dispositivo consente un tempo più prolungato per l'evaporazione del propellente in modo che una maggiore percentuale di particelle può essere inalata e può depositarsi nei polmoni. Le dimensioni del distanziatore sono importanti, in quanto i distanziatori più grandi con una valvola ad una via sono i più efficaci. I distanziatori sono particolarmente efficaci nei pazienti che hanno difficoltà a coordinare l'inalazione, nei bambini, nei pazienti che richiedano alte dosi di farmaco e nei pazienti con tendenza alla candidosi da glucocorticoidi per via inalatoria. I pazienti dovrebbero inalare dal distanziatore immediatamente dopo l'attivazione dal momento che l'aerosol ha un'emivita breve; si consiglia l'attivazione di una dose singola. Il distanziatore dovrebbe essere sostituito ogni 6-12 mesi.

Un nebulizzatore trasforma una soluzione di un farmaco in un aerosol per inalazione e si impiega per somministrare dosi di farmaco nelle vie aeree più alte di quelle generalmente erogate da inalatori standard. La proporzione di soluzione nebulizzata che raggiunge i polmoni dipende dal tipo di nebulizzatore. Per quanto possa raggiungere il 30%, è più spesso vicino al 10% e, talvolta, al di sotto del 10%. La rimanente soluzione nebulizzata resta nel nebulizzatore come volume residuo o si deposita nel tubo del nebulizzatore. La entità della soluzione nebulizzata che si deposita nel sistema respiratorio dipende dalle dimensioni delle particelle di aerosol come descritto nel testo. Si dovrebbe avvertire il paziente che la dose di broncodilatatore somministrato per nebulizzazione è generalmente molto più alta di quella somministrata con un inalatore. I nebulizzatori a getto sono più impiegati di quelli ultrasonici e richiedono una velocità di flusso di gas di 6-8 l/min. Nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva ed ipercapnia, l'ossigeno può essere pericoloso ed i nebulizzatori dovrebbero essere alimentati con aria.

Se impiegati correttamente, inalatori dotati di dosimetro e nebulizzatori, sono ugualmente efficaci nella somministrazione di farmaci a livello respiratorio. Comunque, diversi medici e pazienti preferiscono i nebulizzatori quando la capacità inspiratoria è ridotta. Gli inalatori dotati di dosimetro hanno il vantaggio di essere portatili e meno costosi; i nebulizzatori hanno il vantaggio di non richiedere coordinazione tra movimento della mano per erogare l'aerosol ed inalazione. Inoltre, le soluzioni nebulizzate possono essere erogate mediante una mascherina a pazienti anziani in stato confusionale. Un notevole svantaggio degli inalatori dotati di dosimetro è costituito dal loro contenuto in clorofluorocarbonio come propellente. Attualmente sono disponibili aerosol con propellenti diversi e più sicuri come gli idrofluoroalcani. Gli inalatori di polveri secche impiegano polveri di lattosio o glucosio che veicolano il farmaco. Uno svantaggio di questi dispositivi è che è necessario un flusso aereo relativamente alto per sospendere opportunamente la polvere. Persone anziane e con riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva possono non essere in grado di generare tali flussi aerei. La polvere può essere irritante per inalazione. La conservazione di inalatori di polveri in presenza di alte temperature o umidità può alterare il loro funzionamento.

Bibliografia

1. Taburet AM, Schmit B. Pharmacokinetic optimisation of asthma treatment. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:396-418.
2. Undem, JB, Lichenstein LM. Drugs used in the treatment of asthma. In: *The pharmacological basis of therapeutics*. X edizione. Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A (Ed.). New York: McGraw-Hill; 2001. p. 733-754.
3. Bryant DH, Shimizu I. *Sample design, sampling variance, and estimation procedures for the national ambulatory medical care survey*. (DHHS Publication number, PHS, 88-1382), Hyattsville (MD): US Dept. of Health and Human Services; 1988.
4. Epstein SW, Manning CP, Ashley MJ, Corey PN. Survey of the clinical use of pressurized aerosol inhalers. *Can Med Assoc J* 1979;120:813-6.
5. Macfarlane JT, Lane DJ. Irregularities in the use of regular aerosol inhalers. *Thorax* 1980;35:477-8.

dell'estrusione del calcio dalla cellula, riduzione dell'ingresso di calcio nella cellula ed aumento della captazione di calcio nel reticolo endoplasmatico liscio che costituisce il sito di deposito intracellulare dello ione calcio. La riduzione della concentrazione di calcio intracellulare provoca riduzione della formazione del complesso calcio-calmodulina a cui conseguono gli effetti precedentemente descritti. Oltre a questo, che costituisce il principale meccanismo dell'effetto broncodilatatore dei farmaci β_2 -agonisti selettivi, altri meccanismi possono teoricamente contribuire alla riduzione dell'ostruzione bronchiale. La stimolazione di recettori β_2 -adrenergici aumenta anche la conduttanza ai canali del potassio con iperpolarizzazione e rilascio della muscolatura liscia bronchiale [25]. Tale effetto è in parte indipendente dall'aumento di AMPc [25]. L'attivazione di recettori β_2 su cellule infiammatorie come mastociti, basofili, eosinofili, neutrofili, linfociti provoca aumento di AMPc e conseguente inibizione del rilascio di mediatori dell'infiammazione come leucotrieni, istamina, citochine [26, 27]. I farmaci β_2 -agonisti aumentano la *clearance* mucociliare, diminuiscono la permeabilità microvascolare e possono inibire la fosfolipasi A_2 con conseguente riduzione della sintesi di leucotrieni, prostaglandine e trombossano A_2 che costituiscono importanti mediatori dell'infiammazione [28]. L'importanza di questi meccanismi nell'effetto terapeutico dei farmaci β_2 -agonisti nell'uomo ed in particolare nella broncopneumopatia cronica ostruttiva non è nota.

La modalità di somministrazione inalatoria limita l'assorbimento dei farmaci β_2 -agonisti e, pertanto, i loro effetti collaterali sistemici. Comunque, solo circa il 10% di un aerosol entra nel sistema respiratorio mentre il rimanente è deglutito e può essere assorbito nel tratto intestinale con conseguenti effetti collaterali sistemici. Inoltre, le particelle aerosoliche inferiori a 1 μm di diametro raggiungono gli alveoli e possono essere assorbite nei capillari polmonari. Il principale effetto collaterale dei farmaci β_2 -agonisti selettivi somministrati per via inalatoria a dosi terapeutiche è costituito dal tremore muscolare che, peraltro, tende a ridursi di intensità con il protrarsi della terapia, fenomeno noto come tolleranza farmacologica o abitudine. Non è noto se la tolleranza farmacologica sia dovuta a desensitizzazione (*down regulation*) dei recettori β_2 -adrenergici su cellule muscolari scheletriche o a fenomeni di adattamento nel sistema nervoso centrale. Per somministrazione inalatoria di dosi terapeutiche di β_2 -agonisti la tachicardia non è frequente. L'assorbimento di farmaci β_2 -agonisti, soprattutto a dosi più alte per le quali si perde la relativa selettività per i recettori β_2 -adrenergici, può provocare tachicardia per stimolazione di recettori β_1 -adrenergici cardiaci. Anche la stimolazione di recettori β_2 -adrenergici cardiaci, per quanto numericamente

meno rappresentati, può contribuire alla tachicardia [23]. Tale effetto collaterale è particolarmente temibile nei pazienti con cardiopatia ischemica o con preesistenti aritmie nei quali i farmaci β_2 -agonisti, anche se per via inalatoria, devono essere somministrati con cautela. La broncodilatazione può provocare alterazioni del rapporto ventilazione-perfusione con conseguente riduzione della pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso che è generalmente transitoria e di lieve entità. Altri effetti collaterali dei farmaci β_2 -agonisti somministrati per via sistemica (ipopotassiemia, aumento delle concentrazioni plasmatiche di glucosio, lattato ed acidi grassi liberi) sono molto meno frequenti quando questi farmaci sono somministrati per via inalatoria.

Farmaci antimuscarinici

I farmaci antimuscarinici somministrati come broncodilatatori sono derivati ammoniaci quaternari che presentano assorbimento polmonare o gastrointestinale <1% dopo somministrazione per via inalatoria. Il sistema nervoso parasimpatico svolge un ruolo importante nella regolazione del tono bronchiale. Fibre vagali attivano recettori nicotinici e muscarinici M_1 su gangli parasimpatici del sistema respiratorio; brevi fibre post-gangliari rilasciano acetilcolina che stimola recettori muscarinici M_3 su cellule muscolari lisce bronchiali con conseguente aumento della motilità. Inoltre, le ghiandole sottomucose bronchiali presentano recettori muscarinici M_3 la cui stimolazione provoca aumento della secrezione bronchiale. Mediatori dell'infiammazione come eicosanoidi, istamina e bradichinina possono inoltre scatenare riflessi parasimpatici che spiegano parte del loro effetto broncocostrittore. I farmaci antimuscarinici somministrati come broncodilatatori sono antagonisti non selettivi dei recettori colinergici muscarinici. Il loro effetto sull'ostruzione bronchiale è principalmente dovuto all'antagonismo di recettori muscarinici M_3 su cellule muscolari lisce bronchiali con conseguente effetto broncodilatatore e di recettori muscarinici M_3 su cellule delle ghiandole sottomucose con riduzione dell'attività parasimpatica colinergica basale e sotto stimolo e conseguente riduzione dell'ostruzione bronchiale. A differenza dell'atropina, i broncodilatatori antimuscarinici non hanno effetti inibitori sulla *clearance* mucociliare. I motivi di tale differenza non sono noti. L'efficacia dei farmaci antimuscarinici dipende dal ruolo del tono vagale colinergico nella fisiopatologia dell'ostruzione bronchiale. I broncodilatatori antimuscarinici sono generalmente considerati più efficaci nella broncopneumopatia cronica ostruttiva che nell'asma. Questo potrebbe in parte essere dovuto al diverso ruolo fisiopatologico del sistema vagale parasimpatico nelle due patologie.

Dopo somministrazione per via inalatoria sotto forma di aerosol, ipratropio ha un effetto massimale dopo 30-60 minuti che persiste per 3-6 ore rendendo necessaria la somministrazione del farmaco 3-4 volte al giorno. Generalmente, ipratropio provoca lo stesso effetto broncodilatatore di modesta entità che si ottiene con dosi massimali di farmaci β_2 -agonisti [23]. Oxitropio ha effetti farmacologici simili ad ipratropio e può essere somministrato tre volte al giorno. Tiotropio bromuro, un nuovo farmaco anticolinergico a lunga durata di azione in fase di registrazione in Italia, per cui è possibile una sola somministrazione giornaliera, ha una efficacia simile o maggiore rispetto ad altri broncodilatatori [29] ed è verosimilmente utile nelle associazioni di farmaci per la broncopneumopatia cronica ostruttiva. Tiotropio bromuro è indicato nella terapia di mantenimento della broncopneumopatia cronica ostruttiva ma non è efficace nell'antagonizzare il broncospasmo acuto. Comunque, come nel caso di pazienti asmatici, la somministrazione cronica di broncodilatatori è controversa, in quanto in alcuni studi è stata associata a peggioramento della broncopneumopatia cronica ostruttiva [30]. Per il loro trascurabile assorbimento, i farmaci antimuscarinici provocano raramente effetti collaterali sistemici e sono generalmente ben tollerati. Possibili effetti collaterali sono costituiti da xerostomia, nausea, stipsi, cefalea [14]. I broncodilatatori antimuscarinici dovrebbero essere somministrati con cautela nel glaucoma, ipertrofia prostatica benigna ed ostruzione urinaria [14]. Sono stati descritti casi di glaucoma acuto ad angolo chiuso per somministrazione di ipratropio nebulizzato soprattutto in associazione a salbutamolo nebulizzato [14].

Teofillina

La teofillina, una metilxantina, è tra i farmaci broncodilatatori meno costosi. Essendo la sua solubilità in acqua molto bassa, la teofillina è somministrata per via iniettiva come aminofillina, una miscela di teofillina ed etilendiammina, che è 20 volte più solubile della teofillina. L'effetto broncodilatatore della teofillina è dovuto alla inibizione relativamente non selettiva delle fosfodiesterasi dei nucleotidi ciclici e all'antagonismo competitivo dei recettori dell'adenosina [31]. Almeno undici isoenzimi delle fosfodiesterasi sono stati identificati [32]. L'inibizione degli isoenzimi della fosfodiesterasi di tipo III e IV provoca rilasciamento della muscolatura liscia bronchiale *in vitro* [33] ed inibitori selettivi della fosfodiesterasi di tipo IV sono in corso di sperimentazione nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (si veda Barnes, questo stesso fascicolo, p. 573-8). Anche l'antagonismo dei recettori dell'adenosina contribuisce all'effetto broncodilatatore della teofillina [34]. Oltre all'effetto broncodilatatore, la

teofillina può avere effetti antinfiammatori nel sistema respiratorio come indica la riduzione del numero dei neutrofili e della concentrazione di interleuchina-8 nell'espettorato indotto in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, dove non è stato possibile ottenere tali effetti dopo somministrazione di alte dosi di glucocorticoidi per via inalatoria [31]. Studi *in vitro* hanno evidenziato che basse dosi di teofillina possono antagonizzare la "resistenza" all'effetto dei glucocorticoidi indotta dal fumo in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva [31].

La teofillina si somministra generalmente *per os* in formulazioni convenzionali o, più frequentemente, a rilascio controllato o per via endovenosa (come aminofillina) [23]. Sono disponibili formulazioni a rilascio controllato da somministrare ogni 8, 12 o 24 ore. La somministrazione di teofillina per via endovenosa deve essere eseguita molto lentamente, in un tempo non inferiore a 20 minuti [14], per il rischio di comparsa di effetti tossici gravi come aritmie e convulsioni. La somministrazione per via inalatoria non è efficace, mentre quella per via intramuscolare non è possibile per l'effetto irritante del farmaco nel sito di iniezione. L'assorbimento della teofillina dopo somministrazione di formulazioni convenzionali è rapido e completo con un "picco" di concentrazioni plasmatiche entro 2 ore dalla somministrazione del farmaco; l'assorbimento di teofillina in preparazioni a rilascio controllato presenta ampia variabilità interindividuale per cui è necessario individualizzare la posologia. La teofillina è eliminata principalmente attraverso il metabolismo epatico (una frazione inferiore al 15% è escreta inalterata nelle urine) [23]. La velocità di eliminazione della teofillina è ampiamente variabile. L'emivita di eliminazione è mediamente di 8-9 ore nell'adulto di circa 3,5 ore nei bambini [23] ed è aumentata nell'insufficienza cardiaca ed epatica, nelle infezioni virali, nelle persone anziane e per concomitante somministrazione di alcuni farmaci come cimetidina, ciprofloxacina, eritromicina, fluvoxamina e contraccettivi orali. L'emivita di eliminazione della teofillina è diminuita nei fumatori e negli alcolisti cronici e per concomitante somministrazione di farmaci come fenitoina, carbamazepina, rifampicina e barbiturici [14]. Oltre all'effetto broncodilatatore, la teofillina può aumentare la contrattilità cardiaca, avere effetto psicostimolante, avere effetto diuretico ed aumentare la contrattilità diaframmatica [23]. A quest'ultimo effetto è stata attribuita una possibile valenza terapeutica nella broncopneumopatia cronica ostruttiva. Comunque, la teofillina presenta alcuni svantaggi tra cui il basso indice terapeutico che ne limita la somministrazione. Per questo motivo e per l'ampia variabilità interindividuale nella biodisponibilità è necessario il monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche di teofillina. Questo

comporta l'esecuzione di prelievi ematici seriali dopo il raggiungimento delle concentrazioni del farmaco allo stato stazionario (*steady-state*) per controllare che la concentrazione plasmatica di teofillina si trovi all'interno dell'intervallo (*range*) terapeutico, vale a dire quell'ambito di concentrazioni plasmatiche di farmaco per cui la maggior parte dei pazienti presenta effetti terapeutici in assenza di effetti tossici, anche se gli effetti collaterali sono comunque presenti alle concentrazioni terapeutiche. Il *range* terapeutico per la teofillina è compreso tra 10 e 20 µg/ml ed effetti tossici cominciano a comparire a concentrazioni di teofillina superiori a 25 µg/ml; al di sopra di 45 µg/ml è elevato il rischio di effetti tossici gravi come aritmie e convulsioni. Alle concentrazioni plasmatiche terapeutiche i principali effetti collaterali della teofillina sono costituiti da anoressia, nausea, emesi, insonnia, agitazione, palpitazioni, ipotensione [23].

Glucocorticoidi

I glucocorticoidi per via inalatoria attualmente disponibili in Italia sono costituiti da beclometasone dipropionato, budesonide, flunisolide, fluticasone propionato, triamcinolone acetone. Non esistono differenze significative tra questi farmaci per quanto riguarda efficacia e tollerabilità [14, 23]. Mometasone e ciclesonide, due nuovi glucocorticoidi in fase di avanzata sperimentazione clinica, sembrano avere una durata di azione più prolungata con possibilità di monosomministrazione giornaliera. Ciclesonide è un pro-farmaco che è attivato da una esterasi polmonare con possibilità di aumento della selettività di azione e riduzione degli effetti collaterali sistemici da assorbimento dei glucocorticoidi. I glucocorticoidi non provocano rilasciamento della muscolatura liscia bronchiale e, pertanto, non hanno effetto sulla bronco-costrizione acuta. I glucocorticoidi si legano a specifiche proteine recettoriali citoplasmatiche, a loro volta legate a proteine regolatorie come le proteine dello shock termico ed una immunofillina [23]. L'interazione glucocorticoide-recettore provoca una variazione conformazionale del recettore a cui consegue il distacco delle proteine regolatorie, la dimerizzazione dei complessi glucocorticoide-recettore e la traslocazione nel nucleo dove il complesso farmaco-recettore si lega a specifiche sequenze regolatorie del DNA (*glucocorticoid response elements*, GRE) che modulano l'espressione di geni adiacenti. Il tempo necessario per l'espressione genica e la sintesi di proteine, spiega l'effetto ritardato dei glucocorticoidi che generalmente compare dopo diverse ore dalla loro somministrazione. Il meccanismo dell'azione antinfiammatoria dei glucocorticoidi è dovuto, in gran parte, alla inibizione dell'espressione di geni che codificano per citochine pro-

infiammatorie nelle cellule infiammatorie delle vie respiratorie [23]. Parte dell'effetto antinfiammatorio dei glucocorticoidi può essere dovuto all'induzione di lipocortina una proteina che inibisce le fosfolipasi A₂, enzimi che scindono l'acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana. L'acido arachidonico è il substrato per la sintesi di leucotrieni, prostaglandine e trombossano A₂ che costituiscono importanti mediatori dell'infiammazione. Nonostante i glucocorticoidi siano generalmente efficaci nell'asma, l'effetto anti-infiammatorio di questi farmaci nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva è controverso e sembra essere molto limitato [2-4, 35]. Questo sembra riflettere una diversa fisiopatologia della broncopneumopatia cronica ostruttiva rispetto all'asma. Recentemente, sulla base di studi *in vitro*, è stato ipotizzato che stress ossidativo e fumo di sigaretta, che svolgono un ruolo importante nella fisiopatologia della broncopneumoptia cronica ostruttiva, inducano resistenza alla azione dei glucocorticoidi mediante meccanismi che implicano la acetilazione degli istoni, proteine nucleari che costituiscono importanti regolatori dell'espressione genica [31, 36]. La variabilità degli effetti dei glucocorticoidi sull'infiammazione delle vie respiratorie può, inoltre, essere dovuta alla eterogeneità della patologia ed alla limitata riproducibilità degli indicatori di infiammazione [37, 38]. Quello che è certo è che i glucocorticoidi non modificano la storia naturale della broncopneumopatia cronica ostruttiva valutata sulla base della velocità di riduzione del FEV₁ (Fig. 1). Quattro ampi studi clinici

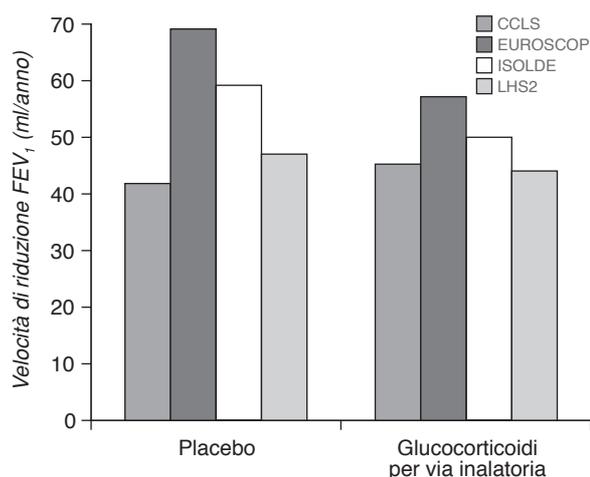


Fig. 1. - Velocità di riduzione del volume espiratorio forzato in un secondo (FEV₁) dopo placebo o glucocorticoidi per via inalatoria in quattro studi clinici multicentrici, controllati e randomizzati: Copenhagen City Lung Study (CCLS), EUROSCOP, ISOLDE e Lung Health Study 2 (LHS2). Nessuno studio clinico ha evidenziato un effetto significativo dei glucocorticoidi inalatori sulla velocità di riduzione del FEV₁.

multicentrici controllati e randomizzati (EUROSCOP, Copenhagen City Lung study, ISOLDE e Lung Health Study 2 [2-4, 35]) hanno dimostrato in maniera univoca che i glucocorticoidi per via inalatoria non hanno effetti significativi sulla progressiva diminuzione del FEV₁ in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva di grado lieve e moderato-grave. Uno di questi studi [4] in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva più grave ha mostrato una riduzione della frequenza di riacutizzazione (da 1,33 a 0,99 per anno, pari al 25%) mentre in uno studio precedente su un campione numericamente inferiore è stata rilevata una riduzione della gravità ma non della frequenza delle riacutizzazioni con i glucocorticoidi per via inalatoria [39]. Da questi studi si evince che i glucocorticoidi per via inalatoria si dovrebbero somministrare solo in quei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva moderata-grave (FEV₁ <50% del valore teorico) che presentino frequenti riacutizzazioni e che richiedano terapia con antibiotici o glucocorticoidi *per os* [5]. La dose di glucocorticoidi richiesta per diminuire la frequenza di riacutizzazioni in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva moderata-grave non è nota con esattezza, ma sulla base delle conoscenze attuali, è probabilmente elevata [40]. Per i limitati effetti terapeutici ed i numerosi effetti collaterali sistemici, i glucocorticoidi *per os* non sono generalmente indicati nella terapia della broncopneumopatia cronica ostruttiva clinicamente stabile. Associazioni di glucocorticoidi per via inalatoria e β_2 -agonisti a lunga durata di azione sono in corso di sperimentazione.

La somministrazione dei glucocorticoidi per via inalatoria nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva stabile deve essere attentamente valutata anche in considerazione dei possibili effetti collaterali di questi farmaci. La candidosi oro-faringea, dovuta all'effetto immunosoppressore locale dei glucocorticoidi, è un effetto collaterale frequente. Tale effetto è evitabile entro certi limiti mediante distanziatori a grande volume o mediante risciacqui della cavità oro-faringea dopo l'erogazione del farmaco. Anche se somministrati per una via di somministrazione locale come quella inalatoria aerosolica, i glucocorticoidi, per la loro elevata liposolubilità, possono essere in parte assorbiti con conseguenti effetti collaterali sistemici. Tra questi, particolarmente importanti sono l'inibizione della sintesi di cortisolo endogeno per inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene soprattutto a dosi giornaliere superiori a 1500 μg [23]; la possibile osteoporosi anche a dosi di 500 μg al giorno [23]; un rischio leggermente aumentato di glaucoma, soprattutto per terapie prolungate ad alte dosi, e di cataratta [23]. I glucocorticoidi, soprattutto ad alte dosi, dovrebbero essere inalati con dispositivi dotati di distanziatori a grande volume che aumentano la

deposizione profonda del farmaco e diminuiscono quella oro-faringea, con conseguente riduzione dell'incidenza di candidosi. Comunque, per l'assenza di documentata efficacia, i possibile effetti collaterali, anche sistemici, e gli elevati costi, la somministrazione di glucocorticoidi per via inalatoria a tutti i pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva stabile non ha alcuna base farmacologica razionale e dovrebbe essere limitata solo ai casi precedentemente descritti [5].

Considerazioni cliniche

La scelta tra farmaci β_2 -agonisti, anticolinergici, antimuscarinici, teofillina o associazioni di farmaci dipende dalla risposta alla terapia nel singolo paziente. Rispetto all'aumento della dose di un singolo broncodilatatore, l'associazione di broncodilatatori può migliorare l'efficacia e diminuire gli effetti collaterali [41].

In pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, gli agonisti β_2 -adrenergici per via inalatoria a lunga durata di azione come salmeterolo e formoterolo migliorano notevolmente la sintomatologia, la tolleranza all'esercizio fisico e le condizioni generali [42-44]. Sia i farmaci β_2 -agonisti che gli anticolinergici a lunga durata di azione diminuiscono la frequenza di riacutizzazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva [45, 46] con un meccanismo di azione che non è attualmente noto. Tali broncodilatatori non sembrano provocare tachifilassi, vale a dire rapida diminuzione dell'intensità dell'effetto farmacologico per somministrazione continua o ripetuta, e sono ben tollerati. Attualmente, non esistono dati sulle associazioni di diverse classi di farmaci broncodilatatori a lunga durata di azione, ma è nota l'efficacia della associazione di anticolinergici a breve durata di azione con β_2 -agonisti a lunga durata di azione [47].

Alte dosi di broncodilatatori somministrate mediante nebulizzatori sono ancora ampiamente prescritte nella broncopneumopatia cronica ostruttiva grave. Le linee guida della Società Britannica di Medicina Respiratoria sulla terapia con nebulizzatori [48] consigliano che sia uno pneumologo a valutarne l'efficacia. Prima di provare la somministrazione cronica mediante nebulizzatore, è consigliabile valutare l'efficacia di alte dosi di un broncodilatatore somministrato mediante un inalatore pressurizzato dotato di dosimetro con distanziatore. La somministrazione di teofillina nella broncopneumopatia cronica ostruttiva stabile rimane controversa. La teofillina provoca broncodilatazione nella broncopneumopatia cronica ostruttiva [49, 50] con un effetto variabile sulla tolleranza all'esercizio fisico e sulla sintomatologia [19, 51-53]. La teofillina ha una insorgenza di azione farmacologica lenta e, generalmente, è indicata come terapia di mantenimento piuttosto che per risolvere rapidamente la sintomatologia.

Inibitori della fosfodiesterasi più recenti e maggiormente selettivi, come gli inibitori dell'isoenzima 4 della fosfodiesterasi, migliorano la funzionalità respiratoria nella broncopneumopatia cronica ostruttiva [54] e diminuiscono la frequenza di riacutizzazioni [55]. Comunque, sono necessari ulteriori studi per una adeguata valutazione della efficacia e della tollerabilità di questa nuova classe di farmaci.

I broncodilatatori a lunga durata di azione somministrati una o due volte al giorno provocano un miglioramento della sintomatologia della stessa entità o superiore rispetto alla somministrazione cronica di broncodilatatori a breve durata di azione. Per questo motivo, è possibile prendere in considerazione la somministrazione di broncodilatatori a lunga durata di azione nel programmare la terapia di pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva che richiedano terapia cronica per migliorare la sintomatologia. La teofillina può essere indicata nei pazienti con sintomi persistenti nonostante la terapia con broncodilatatori a lunga durata di azione, ma per gli svantaggi precedentemente descritti, si dovrebbe continuare la somministrazione di teofillina solo in presenza di una sua documentata efficacia sulla sintomatologia. Attualmente, anche sulla base di dati di farmacologia di base che hanno permesso di chiarire il meccanismo di azione della teofillina a livello genico, il ruolo di questo farmaco nella terapia della broncopneumopatia cronica ostruttiva è stato rivalutato [31].

I glucocorticoidi per via inalatoria sono generalmente prescritti nella broncopneumopatia cronica ostruttiva senza, tuttavia, che sia dimostrata la loro efficacia. I pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva hanno generalmente una risposta trascurabile o assente in seguito alla somministrazione di glucocorticoidi [2-4, 14, 35]. Alcuni pazienti possono migliorare dopo terapia con glucocorticoidi, ma è probabile che questi pazienti abbiano una concomitante componente asmatica [36]. È stato proposto un *trial* terapeutico di due settimane con glucocorticoidi *per os* per identificare i pazienti con documentabile risposta spirometrica presupponendo che la risposta acuta sia predittiva di quella cronica [5]. Comunque, la somministrazione di glucocorticoidi *per os* per due settimane non è generalmente in grado di identificare i pazienti che risponderanno ai glucocorticoidi per via inalatoria [4, 56]. Pertanto, un *trial* terapeutico con questi farmaci nella broncopneumopatia cronica ostruttiva non è generalmente indicato [5], a meno che non sia necessario escludere una componente asmatica [36]. I glucocorticoidi non riducono l'infiammazione polmonare alla base della broncopneumopatia cronica ostruttiva [36] e diversi studi di lunga durata hanno dimostrato che non sono in grado di ridurre la progressione di questa patologia [2-4, 35]. Anche in considerazione del rischio di effetti collaterali sistemici, soprattutto ad alte dosi, i glucocorticoidi non dovrebbero

essere generalmente somministrati nella broncopneumopatia cronica ostruttiva [36], mentre sono indicati nel trattamento delle riacutizzazioni. Inoltre, secondo le linee guida GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), i glucocorticoidi per via inalatoria sono indicati in pazienti sintomatici con broncopneumopatia cronica ostruttiva che abbiano una documentata risposta spirometrica a tali farmaci o nei pazienti con $FEV_1 < 50\%$ del valore teorico e frequenti riacutizzazioni (due o più all'anno) che necessitino di terapia con antibiotici o glucocorticoidi *per os* [5]. Tuttavia, questa impostazione terapeutica non è universalmente condivisa [36], in quanto l'effetto di alte dosi di glucocorticoidi per via inalatoria sulla frequenza di riacutizzazioni in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva grave è controverso [4, 39]. Inoltre, considerazioni di tipo farmacoeconomico, oltre a quelle riguardanti il profilo farmacologico, precedentemente discusse, non rendono giustificabile la somministrazione indiscriminata di glucocorticoidi per via inalatoria nella broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Vaccini

La vaccinazione può diminuire le complicanze gravi e la mortalità per influenza nei pazienti anziani tra cui quelli con broncopneumopatia cronica ostruttiva ed è consigliata, ogni anno, una volta in autunno o una volta in autunno ed una in inverno [57, 58]. I vaccini contro lo pneumococco sono stati somministrati a pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva e possono diminuire le complicanze della polmonite nei pazienti anziani, ma non esistono indicazioni per una loro somministrazione generalizzata nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Antibiotici

Molti studi controllati su larga scala hanno dimostrato che la profilassi antibiotica o la somministrazione cronica di antibiotici non hanno alcun effetto sulla frequenza delle riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva [40]. Analogamente, la profilassi antibiotica durante il periodo invernale è inefficace [40]. Pertanto, i dati attualmente disponibili non sostengono l'efficacia della profilassi antibiotica contro le infezioni batteriche o le riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Farmaci mucolitici

I farmaci mucolitici (ambroxolo, erdoiteina, carbocisteina, glicerolo iodato) provocano una diminuzione della frequenza di riacutizzazioni di bronchite cronica rispetto a placebo [59]. Poiché questi studi sono relativamente di breve durata (2-6 mesi) ed in pazienti

con broncopneumopatia cronica ostruttiva di grado lieve ($FEV_1 > 50\%$ del valore teorico), la somministrazione sistematica di farmaci mucolitici nella broncopneumopatia cronica ostruttiva non è attualmente indicata.

Antiossidanti

Lo stress ossidativo svolge un ruolo importante nella fisiopatologia della broncopneumopatia cronica ostruttiva e la somministrazione di farmaci antiossidanti costituisce una interessante strategia terapeutica. N-Acetilcisteina, un farmaco mucolitico ed antiossidante, ha provocato riduzione della frequenza di riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva nella maggior parte degli studi clinici [60]. E' attualmente in corso uno studio controllato e randomizzato di lunga durata sugli effetti di N-acetilcisteina sulla riduzione progressiva del FEV_1 in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva e sulla frequenza di riacutizzazioni. Comunque, sulla base dei dati attuali N-acetilcisteina non è indicata nella broncopneumopatia cronica ostruttiva [40].

Terapie non farmacologiche

Fisioterapia

Una trattazione dettagliata del ruolo della fisioterapia nella broncopneumopatia cronica ostruttiva esula dall'obiettivo di questo articolo per cui si rimanda ad ampie rassegne sull'argomento [8, 9, 61]. Numerosi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia della fisioterapia nella broncopneumopatia cronica ostruttiva [8, 9, 61-67]. Tra gli effetti terapeutici, tutti dimostrati in studi clinici controllati e randomizzati ed osservabili in pazienti con diversa gravità di broncopneumopatia cronica ostruttiva, sono da annoverare la migliorata tolleranza all'esercizio fisico, il miglioramento della dispnea e delle condizioni generali, la diminuzione dei ricoveri ospedalieri [40, 68]. Se la fisioterapia è regolare, questi effetti terapeutici sono persistenti [69, 70]. E' ancora controverso se ripetuti corsi di fisioterapia consentono ai pazienti di mantenere gli effetti terapeutici ottenuti inizialmente [40]. I programmi di fisioterapia sono efficaci nei pazienti ricoverati, ambulatoriali ed in quelli trattati a domicilio [65, 70-72]. Disponibilità e costi possono essere fattori importanti nella scelta della sede della fisioterapia che è meno costosa a livello ambulatoriale [40]. La fisioterapia può anche diminuire la durata della degenza [65, 70, 71]. In Italia, le strutture ospedaliere che prevedano un servizio di fisioterapia respiratoria sono attualmente relativamente poche, ma è auspicabile un aumento dei centri di riabilitazione funzionale respiratoria. E' importante

spiegare ai pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva i vantaggi dell'esecuzione regolare degli esercizi ed inserirli in programmi di educazione sanitaria riguardanti esecuzione degli esercizi e stile di vita.

Terapia con ossigeno

Le indicazioni per la terapia domiciliare con ossigeno sono cambiate negli ultimi cinque anni ed i dati attuali indicano che nei pazienti con minore ipossia e nei pazienti con desaturazione notturna isolata con pressioni parziali dei gas maggiormente mantenute durante il giorno, la terapia domiciliare con ossigeno non è efficace [73, 74]. Questo è probabilmente dovuto alla lenta velocità di riduzione della emodinamica polmonare osservata in questi pazienti [75]. Al contrario, la somministrazione di ossigeno durante l'esercizio fisico migliora la tolleranza allo sforzo diminuendo l'iperinflazione dinamica anche nei pazienti che non hanno desaturazione [76].

Terapia delle riacutizzazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva

Secondo una definizione recente, la riacutizzazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva consiste in "una variazione della sintomatologia maggiore della abituale variabilità giornaliera che richieda una modifica della terapia farmacologica" [77]. Le riacutizzazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva peggiorano le condizioni generali [78] e sono notevolmente costose. Il numero di riacutizzazioni è correlato alla gravità della broncopneumopatia cronica ostruttiva. I pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva moderata-grave hanno una o due riacutizzazioni per anno [4, 78]. Molti fattori condizionano il tipo di terapia farmacologica e la sede in cui la terapia è attuata (ambulatoriale o ospedaliera).

La gravità delle riacutizzazioni dipende dalla gravità della broncopneumopatia cronica ostruttiva. Nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva lieve, le riacutizzazioni sono associate ad aumento della dispnea con tosse ed espettorazione e possono essere spesso trattate in ambito non ospedaliero. Le riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva grave sono spesso associate ad insufficienza respiratoria che può essere letale e richiedere il ricovero ospedaliero, in reparto o in terapia intensiva. Le riacutizzazioni sono spesso causate da infezioni batteriche e virali che sono presenti in circa il 50% dei casi [79-81]. Altri fattori come inquinamento atmosferico e temperatura possono causare riacutizzazioni [82]. Comunque, in circa un terzo delle riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva non è possibile identificare una causa [83]. Uno dei problemi

principali è la decisione di trattare la riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva a domicilio o in ospedale. Questa decisione è influenzata dalla gravità dei sintomi, dalla gravità della broncopneumopatia cronica ostruttiva e dalla necessità di ricovero ospedaliero. Studi recenti hanno evidenziato che circa il 30% dei pazienti ricoverati per riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva potevano essere curati adeguatamente a casa con dimissione immediata o entro breve tempo ed assistenza infermieristica domiciliare [84-87]. I pazienti preferiscono questo tipo di terapia che è ampiamente adottato per facilitare le dimissioni di quei pazienti per cui inizialmente era stato necessario il ricovero ospedaliero [85, 88]. Comunque, uno studio clinico ha dimostrato che, rispetto al ricovero ospedaliero, la terapia domiciliare non ha migliorato lo stato di salute dei pazienti, mentre ha aumentato i costi [89, 90].

Terapia domiciliare

L'algoritmo riportato in Fig. 2, che si basa su un approccio terapeutico a "scalini" (*stepwise*) [91-94], può essere utile nella terapia domiciliare delle riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva che si basa su broncodilatatori, se necessario somministrati per nebulizzazione, antibiotici, se la sintomatologia indica un'infezione batterica, e glucocorticoidi *per os* nelle riacutizzazioni moderate-gravi. Si deve aumentare la dose e/o la frequenza di somministrazione dei broncodilatatori o iniziare la terapia con questi farmaci se non erano somministrati in precedenza. Può essere utile somministrare un farmaco antimuscarinico ad alte dosi "al bisogno" per diversi giorni mediante nebulizzatore, anche se la terapia cronica con nebulizzatore dopo una riacutizzazione non è generalmente

indicata [5]. I glucocorticoidi per via sistemica sono efficaci nelle riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva in quanto facilitano il miglioramento clinico e della funzionalità respiratoria [86, 95, 96] e sono indicati nei pazienti con riacutizzazioni moderate/gravi di broncopneumopatia cronica ostruttiva quando il valore di base del FEV₁ è inferiore al 50% del valore teorico [5]. Dose e durata del trattamento ottimali non sono noti, ma la somministrazione di prednisolone *per os* alla dose di 40 mg al giorno per 10 giorni è generalmente efficace [5]. La somministrazione di budesonide per nebulizzazione è efficace quanto i glucocorticoidi *per os* nel migliorare la funzionalità respiratoria, ma non è chiaro se l'aumento dei costi che i glucocorticoidi inalatori comportano sia giustificato [97]. La terapia antibiotica, che generalmente non richiede la somministrazione parenterale [40], è indicata se sono presenti due o più dei seguenti sintomi: aumentata dispnea, espettorato purulento, aumento del volume dell'espettorato [98]. Si dovrebbero scegliere antibiotici efficaci su *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* che sono i batteri che più frequentemente provocano riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva.

La scelta degli antibiotici si deve, comunque, basare sull'antibiogramma [5, 40].

Terapia ospedaliera

I criteri per la necessità di terapia ospedaliera (in pronto soccorso o durante ricovero) di riacutizzazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva sono descritti nelle linee guida GOLD [5]. La terapia ospedaliera è sempre più concentrata sul trattamento dell'insufficienza respiratoria e complicanze associate, particolarmente in considerazione della tendenza ad anticipare le dimissioni [40]. Innanzitutto, è necessario stabilire se la riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva può essere letale ed in questo caso è necessario ricoverare il paziente in terapia intensiva. Il rischio di letalità per riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva è associato al grado di acidosi respiratoria, presenza di patologie concomitanti e necessità di ventilazione assistita [83]. In assenza di queste caratteristiche, il rischio di letalità è basso, anche se i pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva di base grave richiedono comunque il ricovero ospedaliero [5]. In questi casi, l'efficacia della terapia domiciliare è modesta [89]. Comunque, se la terapia domiciliare è preceduta da una attenta valutazione in pronto soccorso ed associata ad adeguata assistenza medico-infermieristica, i risultati sono molto migliori [99]. La terapia ospedaliera delle riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva si basa sulla ossigeno terapia controllata [5].

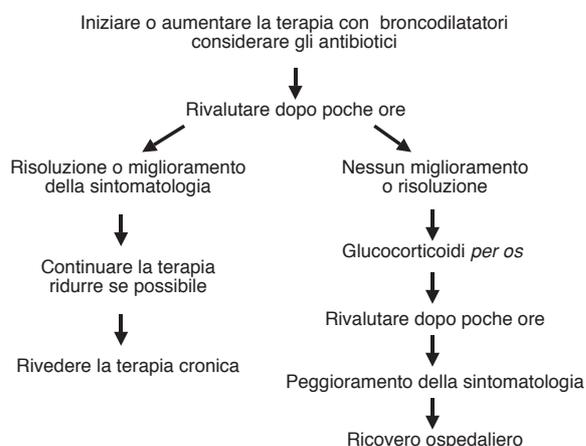


Fig. 2. - Algoritmo per il trattamento domiciliare di una riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva (modificato da [5]).

Nelle riacutizzazioni non complicate, è relativamente agevole ottenere un'adeguata ossigenazione ($\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ o $\text{SaO}_2 > 90\%$), ma si può avere ritenzione di CO_2 [5]. I β_2 -agonisti sono i principali broncodilatatori nella terapia della riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva [91, 92, 100]. Se non si ottiene un rapido effetto broncodilatatore con questi farmaci, si può somministrare un farmaco antimuscarinico anche se l'efficacia di questa associazione è controversa [101, 102], come controverso è il ruolo della teofillina nelle riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva [5]. Nella maggior parte dei casi la teofillina provoca un miglioramento modesto della funzionalità respiratoria, mentre alcuni studi hanno evidenziato un peggioramento degli scambi gassosi e dell'ipossia [103, 104]. Nelle riacutizzazioni più gravi, si può prendere in considerazione la somministrazione di teofillina endovena che, comunque, richiede un attento monitoraggio terapeutico delle concentrazioni plasmatiche per evitare la comparsa di effetti tossici dose-dipendenti [103, 105, 106]. I glucocorticoidi *per os* o per via endovenosa sono indicati in associazione ai broncodilatatori (e, se necessario, ad antibiotici e terapia con ossigeno) nella terapia ospedaliera delle riacutizzazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva. [5, 86, 95, 96]. La dose ottimale di glucocorticoidi non è nota, ma alte dosi aumentano il rischio di importanti effetti collaterali. Generalmente, si somministra prednisolone *per os* alla dose di 30-40 mg per 10-14 giorni [5]. La terapia prolungata non aumenta l'efficacia, mentre aumenta il rischio di effetti collaterali [5]. Gli antibiotici sono efficaci solo quando la riacutizzazione è associata ad espettorato purulento e l'aumento del volume dell'espettorato e/o la febbre indicano un'infezione batterica [98]. La terapia antibiotica deve essere efficace su *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, i microrganismi batterici più frequentemente implicati nelle riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva. Comunque, per la scelta, dell'antibiotico è necessario basarsi sull'antibiogramma. La tossicità da eccessiva terapia con ossigeno in pronto soccorso è ancora un problema rilevante che potrebbe essere risolto aumentando la consapevolezza del rischio per il paziente [104]. Nei casi di riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva grave (stadio III), è necessaria la ventilazione meccanica che può essere invasiva (convenzionale) o non invasiva con l'obiettivo di ridurre mortalità e morbosità e di migliorare la sintomatologia. La ventilazione non invasiva a pressione positiva costituisce un'alternativa efficace alla ventilazione meccanica convenzionale nelle unità di terapia intensiva ed è anche applicabile nei reparti con personale infermieristico specializzato [108, 109]. Per una descrizione dettagliata di tali metodiche si

rimanda alle linee guida GOLD [5]. È importante prevenire l'insorgenza di polmoniti nosocomiali per diminuire morbosità e durata del ricovero ospedaliero, anche se nei pazienti con pH persistentemente $< 7,30$ la ventilazione non invasiva a pressione positiva intermittente sembra essere meno efficace [109].

Conclusioni

La terapia farmacologica della broncopneumopatia cronica ostruttiva è attualmente di tipo sintomatico e si basa principalmente sulla somministrazione di broncodilatatori per via inalatoria come farmaci anticolinergici, farmaci β_2 -adrenergici agonisti selettivi e teofillina. Per l'assenza di documentata efficacia, gli effetti collaterali e gli elevati costi, i glucocorticoidi non sono generalmente indicati nella broncopneumopatia cronica ostruttiva stabile, mentre sono efficaci nelle riacutizzazioni. In assenza di farmaci che siano in grado di ridurre la progressiva diminuzione della funzionalità respiratoria che caratterizza questa patologia, la sospensione dell'abitudine al fumo di sigaretta, il principale fattore di rischio per broncopneumopatia cronica ostruttiva, costituisce la misura più efficace. Sono in corso numerosi studi per chiarire la fisiopatologia della broncopneumopatia cronica ostruttiva che è ancora relativamente poco nota. È auspicabile che questi studi favoriscano l'identificazione e lo sviluppo di nuovi efficaci farmaci per una patologia in cui la terapia farmacologica attuale è inadeguata.

Ringraziamenti

Il presente lavoro è stato redatto in parte con i fondi di Ateneo 2001-2002 e 2002-2003, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 16 giugno 2003.

BIBLIOGRAFIA

1. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA Jr, Enright PL, Kanner RE, O'Hara P, *et al.* Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.
2. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, Ohlsson SV. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
3. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.

4. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute; 2001. (Publication number 2701) (Updated 2003).
6. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, Smith SS, Muramoto ML, Daughton DM, Doan K, Fiore MC, Baker TB. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91.
7. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, Gonzales D, Dozier G, Patel MK, Jamerson B. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357:1571-5.
8. American Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation - 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1666-82.
9. British Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2001;56:827-34.
10. Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, Martin S, Wong E, Guyatt GH, Goldstein RS. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003793.
11. Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR, Alpers JH. A review of long-term oxygen therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2001;95:437-43.
12. Cooper JD. Clinical trials and future prospects for lung volume reduction surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002;14:365-70.
13. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, Weinmann G, Wood DE. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
14. Respiratory system. In: *British National Formulary*. 45. ed. London: Pharmaceutical Press; 2003. p. 131-65.
15. Cuvelier A, Muir JF, Benhamou D, Weitzenblum E, Zuck P, Delacenserie R, Taytard A, Iacono P. Dry powder ipratropium bromide is as safe and effective as metered-dose inhaler formulation: a cumulative dose-response study in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Care* 2002;47:159-66.
16. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Tsukino M, Hajiro T, Mishima M, Izumi T. Comparison of the bronchodilator effects of salbutamol delivered via a metered-dose inhaler with spacer, a dry-powder inhaler, and a jet nebulizer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1999;66:119-23.
17. Vathenen AS, Britton JR, Ebden P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:850-5.
18. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1188-91.
19. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988;297:1506-10.
20. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:967-75.
21. Hay JG, Stone P, Carter J, Church S, Eyre-Brook A, Pearson MG, Woodcock AA, Calverley PM. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992;5:659-64.
22. Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable "fixed" airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:624-9.
23. Udem, JB, Lichenstein LM. Drugs used in the treatment of asthma. In: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A (Ed.). *The pharmacological basis of therapeutics*. 10. ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 733-54.
24. Johnson M, Coleman RA. Mechanisms of action of β_2 adrenoceptor agonists. In: Busse, WW, Holgate, ST (Ed.). *Asthma and rhinitis*. Cambridge: Blackwell Scientific Publications; 1995. p. 1278-95.
25. Kume H, Hall IP, Washabau RJ, Takagi K, Kotlikoff MI. Beta-adrenergic agonists regulate K_{Ca} channels in airway smooth muscle by cAMP-dependent and -independent mechanisms. *J Clin Invest* 1994;93:371-9.
26. Hughes JM, Seale JP, Temple DM. Effect of fenoterol on immunological release of leukotrienes and histamine from human lung *in vitro*: selective antagonism by β -adrenoceptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 1983;95:239-45.
27. Barnes PJ. Effect of β -agonists on inflammatory cells. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S10-7.
28. Seale JP. Whither β -adrenoceptor agonists in the treatment of asthma. *Prog Clin Biol Res* 1988;263:367-77.
29. Calverley PM. The future for tiotropium. *Chest* 2000;117(2 Suppl):67S-9S.
30. van Schayck CP, Dompeling E, van Herwaarden CL, Folgering H, Verbeek AL, van der Hoogen HJ, van Weel C. Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand? A randomised controlled study. *BMJ* 1991;303:1426-31.
31. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:813-8.
32. Soderling SH, Beavo JA. Regulation of cAMP and cGMP signaling: new phosphodiesterases and new functions. *Curr Opin Cell Biol* 2000;12:174-9.
33. Torphy TJ, Udem BJ, Cieslinski LB, Luttmann MA, Reeves ML, Hay DW. Identification, characterization and functional role of phosphodiesterase isozymes in human airway smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;265:1213-23.
34. Feoktistov I, Polosa R, Holgate ST, Biaggioni I. Adenosine A_{2B} receptors: a novel therapeutic target in asthma? *Trends Pharmacol Sci* 1998;19:148-53.
35. The Lung Health Study Research Group II. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.

36. Barnes PJ. Inhaled corticosteroids are not beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:342-4.
37. Confalonieri M, Mainardi E, Della Porta R, Bernorio S, Gandola L, Beghe B, Spanevello A. Inhaled corticosteroids reduce neutrophilic bronchial inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998;53:583-5.
38. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:542-8.
39. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. *Lancet* 1998;351:773-80.
40. MacNee W, Calverley PM. Chronic obstructive pulmonary disease. 7. Management of COPD. *Thorax* 2003;58:261-5.
41. 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.
42. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax* 1995;50:750-4.
43. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, Siebert M, Pelsis N, Crawford C. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997;10:815-21.
44. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med* 1995;89:357-62.
45. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, Broughton J, Bailey W, Friedman M, Wisniewski M, Rickard K. Use of a long-acting inhaled β_2 -adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1087-92.
46. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, Menjoge SS, Serby CW, Witek T Jr. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-24.
47. van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000;15:878-85.
48. The Nebuliser Project Group of the British Thoracic Society Standards and Care Committee. BTS Guidelines on current best practice for nebuliser treatment. *Thorax* 1997;52(Suppl. 2):S1-106.
49. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989;320:1521-5.
50. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993;48:227-32.
51. Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline improves gas exchange during rest, exercise, and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1030-6.
52. Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, Pariente R. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984;311:349-53.
53. Cooper CB, Davidson AC, Cameron IR. Aminophylline, respiratory muscle strength and exercise tolerance in chronic obstructive airway disease. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987;23:15-22.
54. Compton CH, Gubb J, Nieman R, Edelson J, Amit O, Bakst A, Ayres JG, Creemers JP, Schultze-Werninghaus G, Brambilla C, Barnes NC; International Study Group. Cilomilast, a selective phosphodiesterase-4 inhibitor for treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, dose-ranging study. *Lancet* 2001;358:265-70.
55. Edelson JD, Compton C, Nieman R, et al. Cilomilast Ariflo a potent, selective phosphodiesterase-4 inhibitor for treatment of patient with chronic obstructive pulmonary disease: results of 6-month trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:A771.
56. Senderovitz T, Vestbo J, Frandsen J, Maltbaek N, Norgaard M, Nielsen C, Kampmann JP. Steroid reversibility test followed by inhaled budesonide or placebo in outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. The Danish Society of Respiratory Medicine. *Respir Med* 1999;93:715-8.
57. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:778-84.
58. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:120-5.
59. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001287.
60. Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R, Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2000;22:209-21.
61. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. American College of Chest Physicians. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Chest* 1997;112:1363-96.
62. Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:861-4.
63. Morgan MD. The prediction of benefit from pulmonary rehabilitation: setting, training intensity and the effect of selection by disability. *Thorax* 1999;54(Suppl 2):S3-7.
64. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;348:1115-9.
65. Goldstein RS, Gort EH, Stubbing D, Avendano MA, Guyatt GH. Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 1994;344:1394-7.
66. O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, Webb KA. The impact of exercise reconditioning on breathlessness in severe chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2005-13.

67. Wijkstra PJ, Ten Vergert EM, van Altena R, Otten V, Kraan J, Postma DS, Koeter GH. Long term benefits of rehabilitation at home on quality of life and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50:824-8.
68. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1248-53.
69. Foglio K, Bianchi L, Buletto G, Battista L, Pagani M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1999;13:125-32.
70. Griffiths TL, Burr ML, Campbell JA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, Turner-Lawlor PJ, Payne N, Newcombe RG, Ionescu AA, Thomas J, Tunbridge J, Ionescu AA. Results of one year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:362-8.
71. Wijkstra PJ, van Altena R, Kraan J, Otten V, Postma DS, Koeter GH. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease improves after rehabilitation at home. *Eur Respir J* 1994;7:269-73.
72. McGavin CR, Gupta SP, Lloyd EL, McHardy GJ. Physical rehabilitation for the chronic bronchitic: results of a controlled trial of exercises in the home. *Thorax* 1977;32:307-11.
73. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997;52:674-9.
74. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Ehrhart M, Levi-Valensi P, Zielinski J, Delaunois L, Cornudella R, Moutinho dos Santos J. Sleep-related O₂ desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur Respir J* 1997;10:1730-5.
75. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducolone A, Ehrhart M, Oswald-Mammosser M. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:219-24.
76. O'Donnell DE, Bain DJ, Webb KA. Factors contributing to relief of exertional breathlessness during hyperoxia in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:530-5.
77. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117(Suppl 2):398-401S.
78. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-22.
79. Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, Ausina V. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316-20.
80. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, Hernandez C, Rodriguez-Roisin R. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1498-505.
81. Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000;16:677-83.
82. MacNee W. Acute exacerbations of COPD. Consensus conference on management of chronic obstructive pulmonary disease. *J R Coll Physicians Edinb* 2002;32:16-26.
83. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-67.
84. Skwarska E, Cohen G, Skwarski KM, Lamb C, Bushell D, Parker S, MacNee W. Randomized controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000;55:907-12.
85. Cotton MM, Bucknall CE, Dagg KD, Johnson MK, MacGregor G, Stewart C, Stevenson RD. Early discharge for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Thorax* 2000;55:902-6.
86. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:456-60.
87. Davies L, Wilkinson M, Bonner S, Calverley PM, Angus RM. "Hospital at home" versus hospital care in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prospective randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321:1265-8.
88. Ojoo JC, Moon T, McGlone S, Martin K, Gardiner ED, Greenstone MA, Morice AH. Patients' and carers' preferences in two models of care for acute exacerbations of COPD: results of a randomised controlled trial. *Thorax* 2002;57:167-9.
89. Shepperd S, Harwood D, Gray A, Vessey M, Morgan P. Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. II: cost minimisation analysis. *BMJ* 1998;316:1791-6.
90. Shepperd S, Harwood D, Jenkinson C, Gray A, Vessey M, Morgan P. Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. I: three month follow up of health outcomes. *BMJ* 1998;316:1786-91.
91. Celli BR. Current thoughts regarding treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1996;80:589-609.
92. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
93. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77-121.
94. Sachs FL. Chronic bronchitis. *Clin Chest Med* 1981;2:79-89.
95. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;154:407-12.
96. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, Anderson P, Morgan NA. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1941-7.
97. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, Rouleau M, Boukhana M, Martinot JB, Duroux P. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:698-703.

98. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
99. Gravil JH, Al-Rawas OA, Cotton MM, Flanigan U, Irwin A, Stevenson RD. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998;351:1853-5.
100. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52(Suppl 5):S1-28.
101. Moayyedi P, Congleton J, Page RL, Pearson SB, Muers MF. Comparison of nebulised salbutamol and ipratropium bromide with salbutamol alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50:834-7.
102. Fernandez A, Munoz J, de la Calle B, Alia I, Ezpeleta A, de la Cal MA, Reyes A. Comparison of one versus two bronchodilators in ventilated COPD patients. *Intensive Care Med* 1994;20:199-202.
103. Barbera JA, Reyes A, Roca J, Montserrat JM, Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Effect of intravenously administered aminophylline on ventilation/perfusion inequality during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1328-33.
104. Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, McKim DA, Paterson NA, Wood TE, Donner A. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999;115:38-48.
105. Lloberes P, Ramis L, Montserrat JM, Serra J, Campistol J, Picado C, Agusti-Vidal A. Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1988;1:536-9.
106. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Effron D. Theophylline concentrations in patients with acute exacerbations of COPD. *Am J Emerg Med* 1990;8:289-92.
107. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax* 2000;55:550-4.
108. Brochard L, Manchebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
109. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-5