

## *Prefazione*

La broncopneumopatia cronica ostruttiva è una patologia infiammatoria cronica del sistema respiratorio che è caratterizzata da una limitazione del flusso aereo non completamente reversibile. La prevalenza della broncopneumopatia cronica ostruttiva in Italia è del 4,4% e può arrivare a circa il 15% nelle persone anziane. La broncopneumopatia cronica ostruttiva è attualmente la quarta causa di mortalità nel mondo e si prevede un aumento della sua prevalenza nei prossimi anni. Prevalenza e morbosità di broncopneumopatia cronica ostruttiva sono notevolmente sottostimate in quanto la patologia è generalmente riconosciuta e diagnosticata solo quando si manifesta clinicamente in una fase relativamente avanzata. Inoltre, le divergenze nella definizione di broncopneumopatia cronica ostruttiva ostacolano la raccolta accurata di dati epidemiologici. Comunque, è indubbio che la broncopneumopatia cronica ostruttiva per il suo andamento cronico, la sua prevalenza e per il suo potenziale di malattia fortemente disabilitante, implica nei Paesi occidentali un'elevata spesa sanitaria per il suo trattamento e costi indiretti di morbosità che gravano sul sistema socio-economico.

L'andamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva è generalmente progressivo con riduzione della funzionalità respiratoria superiore a quello prevedibile in base all'età e con comparsa di riacutizzazioni. Dal punto di vista clinico, la broncopneumopatia cronica ostruttiva è caratterizzata da tosse, espettorazione e dispnea da sforzo. In base al grado di limitazione del flusso aereo misurato con la spirometria è stata proposta una classificazione di gravità comprendente pazienti a rischio di broncopneumopatia cronica ostruttiva, con malattia lieve, moderata, grave o molto grave; questa classificazione può risultare utile anche dal punto di vista terapeutico.

Tradizionalmente, la definizione di broncopneumopatia cronica ostruttiva comprende bronchite cronica ed enfisema polmonare. La bronchite cronica è una definizione clinica che implica la presenza di tosse ed espettorazione per almeno tre mesi all'anno per due anni consecutivi. L'enfisema è invece una definizione istopatologica che implica la distruzione dei setti alveolari con alterazione degli scambi gassosi.

Attualmente, si preferisce considerare la broncopneumopatia cronica ostruttiva come una patologia in cui la limitazione cronica del flusso aereo è dovuta a due componenti: l'ostruzione delle piccole vie aeree (bronchiolite ostruttiva) e la distruzione parenchimale (enfisema). Il contributo relativo di queste due componenti varia da paziente a paziente. Attualmente, si ritiene che la broncopneumopatia cronica ostruttiva sia il risultato dell'interazione di fattori ambientali (fumo di sigaretta, esposizione professionale a polveri e composti chimici, inquinanti atmosferici e domestici) e genetici. Tra questi ultimi, per la maggior parte ancora sconosciuti, è da annoverare la carenza di  $\alpha_1$ -antitripsina, un inibitore circolante di serin-proteasi, la cui attivazione contribuisce alla distruzione dei setti inter-alveolari che caratterizza l'enfisema.

Nella maggior parte dei casi, la broncopneumopatia cronica ostruttiva è associata all'abitudine al fumo la cui sospensione costituisce attualmente l'intervento più efficace per modificare la storia naturale della malattia. Generalmente, si ritiene che solo il 15-20% dei fumatori sviluppi broncopneumopatia cronica ostruttiva clinicamente rilevabile. Anche se è probabile che questa percentuale sia in realtà superiore perché la broncopneumopatia cronica ostruttiva in molti casi non è riconosciuta e diagnosticata, questo fatto indica l'importanza del ruolo di altri fattori, tra cui quelli genetici, nella sua fisiopatologia.

La broncopneumopatia cronica ostruttiva pone al medico di base ed allo specialista problemi di tipo diagnostico e terapeutico. La diagnosi di broncopneumopatia cronica ostruttiva si basa su una anamnesi di esposizione a fattori di rischio, in primo luogo il fumo di sigaretta, e sulla presenza di limitazione del flusso aereo non completamente reversibile, con o senza sintomi.

Il decorso della broncopneumopatia cronica ostruttiva, per quanto la patologia sia nella maggior parte dei casi progressiva, è variabile da paziente a paziente. Generalmente, una storia di tosse cronica ed espettorazione di molti anni precede la comparsa di limitazione del flusso aereo, anche se non tutti gli individui con tosse ed espettorazione presenteranno broncopneumopatia cronica ostruttiva. Pertanto, è molto importante identificare i soggetti a rischio per broncopneumopatia cronica ostruttiva ed intervenire prima che questa possa diventare clinicamente manifesta e costituire un importante problema sanitario. In pazienti con tosse cronica, espettorazione ed una storia di esposizione a fattori di rischio è necessario valutare una possibile limitazione del flusso aereo, anche in assenza di dispnea. La spirometria costituisce la metodica principale nella diagnosi della broncopneumopatia cronica ostruttiva in quanto è una misura obiettiva, riproducibile e standardizzata della limitazione del flusso aereo. Un valore di volume espiratorio forzato in un secondo dopo somministrazione di broncodilatatore  $<80\%$  del valore teorico ed un rapporto volume espiratorio forzato in un secondo/capacità vitale forzata  $<70\%$  confermano la diagnosi di broncopneumopatia cronica ostruttiva. L'emogasanalisi è necessaria per valori di volume espiratorio forzato in un secondo  $<40\%$  del valore teorico o in presenza di sintomatologia che indica insufficienza respiratoria o del cuore destro.

La diagnosi precoce di broncopneumopatia cronica ostruttiva è resa più difficile dalla scarsa correlazione tra grado di limitazione del flusso aereo e gravità della sintomatologia. La decisione di consultare il medico, e quindi la possibilità di porre diagnosi, è generalmente motivata dall'effetto di un dato sintomo, spesso la dispnea e la diminuita tolleranza allo sforzo, sulla vita del paziente. E' necessario, quindi, che il medico, attraverso informazioni anamnestiche, cliniche e funzionali, sappia riconoscere e diagnosticare la broncopneumopatia cronica ostruttiva. Deve essere sottolineato, ancora una volta, che la sospensione dell'abitudine al fumo di sigaretta costituisce attualmente l'intervento più efficace, nella maggior parte dei casi, per ridurre il rischio di comparsa di broncopneumopatia cronica ostruttiva e per rallentarne o arrestarne la progressione. Tale obiettivo, per le sue fondamentali implicazioni fisiopatologiche e diagnostiche, deve essere conseguito in ogni modo. L'approccio terapeutico è generalmente integrato e prevede *counselling* psicoterapeutico, terapia di supporto sociale e terapia farmacologica.

Un altro aspetto relativo alla diagnosi della broncopneumopatia cronica ostruttiva di notevole importanza per le sue implicazioni terapeutiche riguarda la diagnosi differenziale con l'asma. Una corretta diagnosi di broncopneumopatia cronica ostruttiva, soprattutto la diagnosi differenziale con l'asma, è necessaria per l'impostazione della terapia la cui efficacia è generalmente molto diversa nelle due patologie. La broncopneumopatia cronica ostruttiva può coesistere con l'asma, con cui condivide i principali sintomi che sono, comunque, più variabili nell'asma. Entrambe le patologie sono caratterizzate da infiammazione cronica del sistema respiratorio anche se il tipo di infiammazione è completamente diverso. Nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, sono i neutrofili, i macrofagi ed i linfociti T CD8+ a svolgere il ruolo fisiopatologico principale, mentre nell'asma le cellule infiammatorie principali sono eosinofili e linfociti T CD4+. Nell'asma, l'ostruzione bronchiale è spesso reversibile, sia spontaneamente che in seguito a somministrazione di broncodilatatori, mentre nella broncopneumopatia cronica ostruttiva la limitazione del flusso aereo non è completamente reversibile

ed è spesso progressiva se persiste l'esposizione alle *noxae* patogene. Inoltre, la risposta alla terapia farmacologica è notevolmente diversa. I glucocorticoidi sono generalmente efficaci nell'asma, mentre la risposta a questi farmaci nella maggior parte dei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva è del tutto insoddisfacente.

L'approccio medico alla broncopneumopatia cronica ostruttiva prevede la diagnosi, valutazione e monitoraggio della malattia; la riduzione dell'esposizione a fattori di rischio; il trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva clinicamente stabile; il trattamento delle riacutizzazioni. Fermo restando che l'obiettivo principale è la prevenzione, una volta posta diagnosi di broncopneumopatia cronica ostruttiva, è necessario definire e perseguire gli obiettivi del trattamento tra cui prevenzione della progressione della patologia, terapia sintomatica, miglioramento della tolleranza allo sforzo e dello stato di salute, prevenzione e terapia delle complicazioni e delle riacutizzazioni, riduzione della mortalità. Attualmente, non esiste una terapia farmacologica che sia in grado di prevenire o rallentare la progressiva riduzione della funzionalità respiratoria della broncopneumopatia cronica ostruttiva, mentre esistono farmaci antinfiammatori efficaci nell'asma. La terapia farmacologica della broncopneumopatia cronica ostruttiva clinicamente stabile è attualmente sintomatica e basata essenzialmente sui farmaci broncodilatatori. I principali farmaci broncodilatatori sono costituiti da agonisti  $\beta_2$ -adrenergici, anticolinergici antimuscarinici, teofillina e da associazioni di questi farmaci che possono essere somministrati "al bisogno" o come terapia cronica. I glucocorticoidi inalatori non sono generalmente efficaci nella broncopneumopatia cronica ostruttiva clinicamente stabile come dimostrato da diversi studi clinici multicentrici randomizzati e controllati. Questi farmaci, somministrati anche per tre anni, non sono in grado di diminuire la progressiva diminuzione della funzionalità respiratoria che caratterizza la broncopneumopatia cronica ostruttiva ed i loro effetti sulla frequenza di riacutizzazioni di questa patologia sono controversi. Considerata la scarsa efficacia ed il rischio non trascurabile di effetti sfavorevoli anche sistemici, soprattutto ad alte dosi, come cataratta, osteoporosi, inibizione della sintesi di cortisolo endogeno, la somministrazione abituale di glucocorticoidi inalatori nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, sulla base delle attuali conoscenze, non ha alcuna giustificazione razionale.

Uno studio recente ha inoltre dimostrato che, in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva lieve-moderata, l'associazione fissa glucocorticoide/ $\beta_2$ -agonista a lunga durata di azione non è più efficace del solo  $\beta_2$ -agonista. Questi dati dovrebbero far riflettere medici di base e specialisti sulla abitudine, purtroppo largamente invalsa, di prescrivere in maniera indiscriminata i glucocorticoidi inalatori a pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva. Questa attitudine ha almeno due conseguenze: sul piano individuale, una ingiustificata esposizione del paziente agli effetti sfavorevoli della terapia in assenza di una sua documentata efficacia; sul piano socio-sanitario, un altrettanto ingiustificato notevole incremento dei costi. Indubbia è, invece, l'efficacia dei glucocorticoidi per via sistemica nelle riacutizzazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Dal punto di vista della fisiopatologia, la broncopneumopatia cronica ostruttiva è una malattia relativamente poco studiata. E' verosimile che l'acquisizione di maggiori conoscenze sulla patogenesi della broncopneumopatia cronica ostruttiva conduca alla identificazione e allo sviluppo di nuovi farmaci per questa patologia. Attualmente, diverse classi di farmaci sono in corso di sperimentazione clinica e pre-clinica per la broncopneumopatia cronica ostruttiva. Tra questi sono da annoverare anticolinergici antimuscarinici a lunga durata di azione, inibitori selettivi della fosfodiesterasi IV, antagonisti di mediatori dell'infiammazione, antiossidanti, nuovi farmaci anti-infiammatori, inibitori delle proteasi, mucoregolatori, farmaci potenzialmente in grado di agire sul rimodellamento delle vie respiratorie.

Questa monografia, diretta ai medici di base, ai medici specialisti, ai ricercatori che svolgono la loro attività in questo ambito, si propone di presentare le attuali conoscenze sui diversi aspetti della broncopneumopatia cronica ostruttiva, di sensibilizzare gli operatori sanitari sull'importanza della prevenzione e della diagnosi, di discutere criticamente alcuni aspetti dell'attuale impostazione terapeutica e di incentivare la ricerca sugli aspetti eziopatogenetici con l'obiettivo di identificare nuove strategie diagnostiche e terapeutiche che rendano più efficaci il riconoscimento e la cura di questa malattia.

Paolo Montuschi

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