

# GLI EVENTI CARDIOVASCOLARI NEL PAZIENTE BRONCOPNEUMOPATICO CRONICO

*P. Giorgini, P. Di Giosia, L. Ferri \*, C. Ferri*

Università degli Studi dell'Aquila, Dipartimento MeSVA  
Cattedra e Scuola di Specializzazione in Medicina Interna  
Ospedale San Salvatore, Coppito, AQ.

Divisione di Medicina Interna e Nefrologia  
\* Università degli Studi "La Sapienza" di Roma,  
II Facoltà di Medicina e Chirurgia.

## **Broncopneumopatia cronica ostruttiva come malattia multiorgano**

La BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una patologia polmonare cronica a carico delle piccole vie aeree e del parenchima polmonare, associata ad un'esagerata risposta infiammatoria successiva all'esposizione al fumo di sigaretta e ad altri agenti inquinanti.

Il termine BPCO, che si differenzia dalla terminologia anglosassone originale Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), in cui il riferimento alla componente bronchiale è erroneamente mancante, ha da tempo rimpiazzato precedenti definizioni cliniche, come la bronchite cronica, o anatomo-patologiche, quali l'enfisema<sup>1</sup>.

Il British Medical Research Council (BMRC) ha definito la bronchite cronica come una condizione patologica caratterizzata da tosse produttiva presente per un periodo >3 mesi consecutivi in almeno 2 anni consecutivi<sup>2</sup>. Secondo l'American Thoracic Society (ATS) l'enfisema polmonare rappresenta un'alterazione anatomica caratterizzata da dilatazione distale rispetto al bronchiolo terminale e distruzione progressiva della parete alveolare<sup>3</sup>. Più recentemente, l'aggiornamento annuale (del 2015) del Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) non ha apportato sostanziali modifiche alle precedenti definizioni, identificando la BPCO come una patologia frequente, prevenibile e curabile, caratterizzata da limitazione persistente e solitamente progressiva del flusso aereo all'interno dell'albero bronchiale, associata ad una risposta flogistica cronica agli inquinanti che raggiungono le vie aeree, il cui quadro clinico dipende anche dalle comorbilità e dalle riesacerbazioni<sup>4</sup>. In Italia, la BPCO è stata definita in un documento approvato sia dalla Società Italiana di Medicina Respiratoria che dall'Associazione degli Pneumologi Ospedalieri, nonché dall'Associazione Interdisciplinare per le Malattie Respiratorie e dalla Società Scientifica dei Medici di Medicina Generale, come una

patologia cronica del sistema respiratorio con ostruzione del flusso aereo cui contribuiscono alterazioni bronchiali (bronchite cronica), bronchiolari (malattia delle piccole vie aeree) e parenchimali (enfisema), determinata da inalanti tossici che, a loro volta, provocano una risposta infiammatoria cronica a livello dell'apparato respiratorio<sup>5</sup>. Un recente studio, condotto mediante tomografia computerizzata in 78 soggetti affetti da BPCO ha confermato che tale risposta flogistica risulta determinante particolarmente a livello delle piccole vie aeree<sup>6</sup>, ove la conseguente ostruzione diverrebbe l'elemento cruciale del progressivo sovvertimento e distruzione degli spazi aerei più distali.

Da quanto sin qui esposto in termini nosografici, quindi, appare realizzarsi un affascinante paradosso: dopo tanto cercare, lo stato dell'arte della fisiopatologia ritorna a quanto magistralmente scritto da William Osler nel suo altrove celeberrimo "Textbook of Medicine" (1892): *"l'enfisema ipertrofico è uno slargamento polmonare con distensione degli spazi aerei ed atrofia delle loro pareti, cui consegue un'alterata ossigenazione del sangue e, quindi, dispnea"*<sup>7</sup>.

Antichissimi ed attualissimi, in larga parte immutati, restano quindi anche gli obiettivi della terapia nel paziente con BPCO<sup>4</sup>:

- 1) ridurre i sintomi,
- 2) ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni,
- 3) migliorare la qualità di vita del paziente affetto e, ultimo, ma non certo per importanza,
- 4) non alterare, o meglio, modificare in positivo lo stato complessivo di salute.

Malgrado l'immutata necessità di migliorare l'evoluzione naturale della malattia ed alleviare le sofferenze del paziente, con enfasi quindi sui primi tre punti, sia tutt'ora ritenuta sostanzialmente fondamentale, è da tempo che l'attenzione della ricerca clinica va ponendosi anche sugli aspetti per così dire "extra-respiratori" della BPCO, insiti nel punto numero 4. Tale patologia, infatti, non deve essere meramente pensata come una patologia esclusivamente respiratoria, bensì come una condizione che – sia per motivi strettamente epidemiologici di prevalenza ed incidenza, sia in ragione di connessioni concausali – si trova ad essere abitualmente embricata ad altre, particolarmente a quelle che riguardano l'apparato cardiovascolare. In questo quadro di tipo sistemico, approcci preventivi e terapeutici mirati alla BPCO possono agire in modo estremamente rilevante, tanto facilitando quanto contrastando la comparsa di co-morbilità, anche cardiovascolari.

### **BPCO e co-morbilità cardiovascolari e cardiometaboliche**

Il termine BPCO – come sopra anticipato – non rende ragione del quadro sindromico in cui la malattia polmonare è inclusa. Questo avviene, naturalmente, per cause legate alla statistica. L'elevata e crescente prevalenza della BPCO, unitamente all'invecchiamento della popolazione affetta, infatti, fa sì che la multimorbilità diventi sempre più frequente, soprattutto nel paziente broncopneumopatico. La BPCO è un problema sanitario emergente in tutto il mondo, affligge il 5% della popolazione adulta, con una prevalenza crescente con l'età, tanto da costituire la quarta causa di mortalità a livello mondiale. Per esempio, un recente studio condotto su 3.189 soggetti<sup>8</sup> ha osservato che la BPCO colpiva il 23.1% delle donne ed il 25.7% degli uomini con un'età egua-

le o superiore a sessantacinque anni. Tale diagnosi risultava inserita in un contesto di multimorbilità in cui erano simultaneamente presenti ipertensione arteriosa (77.9%), artrosi con varie e/o multiple localizzazioni (quasi la totalità dei casi), diabete mellito di tipo 2 (il 37.6% dei casi), scompenso cardiaco (13.1%) e/o cardiopatia ischemica (31.4%). Anche analizzando statisticamente per gruppi aggregati di comorbilità le polipatologie presenti, la BPCO risultava sempre una delle malattie più rappresentate. In un ampio lavoro retrospettivo condotto in ben 51.517 soggetti – sempre di età eguale o superiore a 65 anni – un interessamento polmonare, come coorte di comorbilità, era documentato in 5.753 casi, secondo solo alla patologia osteoarticolare (13.577 casi). Non analizzando i casi per gruppi, ma per singola patologia, la patologia polmonare, invece, seguiva solo quella vascolare coronarica (23.9%) e/o cerebrovascolare (19.8%), lo scompenso di cuore (52.4%) e/o il diabete mellito (29.6%)<sup>9</sup>. Ciò ben suggerisce come – oltre alla casualità – un nesso causale/concausale conducente alla comune comorbilità polmonare/cardiovascolare faccia da verosimile determinante della comparsa e della simultanea evoluzione della malattia polmonare insieme ad altre morbilità, soprattutto – ma non soltanto – interessanti le funzioni cardiaca sistolica e diastolica, le turbe del ritmo in senso talvolta ipocinetico, ma soprattutto ipercinetico; e la malattia aterosclerotica nelle sue diverse localizzazioni.

In accordo completo con quanto sopra, una consistente mole di dati suggerisce la presenza di momenti etiopatogenetici in comune tra BPCO e malattie cardiovascolari<sup>10</sup>.

Ovviamente, il fumo di sigaretta e l'inquinamento atmosferico sono elementi naturali nella patogenesi di questa comorbilità<sup>10</sup>. Lo studio Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE)<sup>11</sup> ha permesso non solo di evidenziare come il fumo di sigaretta sia un comprensibile determinante, insieme al genere femminile, nella progressione negativa della patologia polmonare, ma anche come svolga il medesimo ruolo determinante nei confronti della presenza di patologia cardiovascolare nel paziente con BPCO<sup>12</sup>. Malgrado tutto ciò possa a qualcuno apparire ovvio, nella realtà è assai verosimile che il fumo di sigaretta finisca per favorire la concomitante progressione di malattia coronarica e polmonare anche attraverso meccanismi più complessi di quelli legati alla progressiva perdita di parenchima polmonare funzionante e/o della nocività vascolare diretta della nicotina. Il fumo di sigaretta, infatti, agisce con ogni probabilità anche attraverso la promozione di una condizione di infiammazione cronica a livello respiratorio. Tale condizione cronica, oltre alla ovvia lesività polmonare, come ogni stato di flogosi cronica<sup>13</sup> sembra indurre direttamente disfunzione endoteliale aterogenetica<sup>14</sup>, attivare a livello bronchiale e vascolare la produzione di specie reattive dell'ossigeno e ridurre la loro trasformazione in ossidanti più deboli<sup>15</sup>, sbilanciare l'equilibrio coagulativo in senso pro-trombotico<sup>16</sup>, e deteriorare la sensibilità insulinica, favorendo la comparsa di sindrome metabolica<sup>17</sup>. Similmente, anche l'esposizione all'inquinamento dell'aria, oltre ad essere un riconosciuto fattore di rischio per patologia polmonare, è stata ampiamente associata alla malattia cardiovascolare<sup>18</sup>. In recentissimi lavori retrospettivi<sup>19,20</sup>, condotti in collaborazione tra l'Università degli Studi dell'Aquila e la University of Michigan, abbiamo dimostrato come in un'ampia coorte di soggetti affetti da patologia cardiovascolare (2.078 soggetti) l'esposizione a breve termi-

ne a bassi livelli ambientali di polveri sottili è associata ad effetti emodinamici negativi sulla pressione arteriosa e sul test da sforzo cardio-polmonare (fig. 1). La pessima abitudine tabagica e l'esposizione agli inquinanti dell'aria, pertanto, rappresentano paradigmi nello studio dei determinanti comuni nella eziopatogenesi della BPCO e delle malattie cardiovascolari. Tali paradigmi, tuttavia, non vanno certo considerati come unici e/o isolati. La BPCO per sé, infatti, anche quando i dati vengono aggiustati per i fattori di rischio, è combinata ad un chiaro incremento sia della prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare che dell'incidenza di malattie cardiovascolari. La maggiore prevalenza dei classici fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, diabete mellito, ecc.), nonché il ruolo della flogosi sistemica subclinica, renderebbero ragione delle alterazioni vascolari riscontrate nel paziente pneumopatico. Studi recenti hanno dimostrato come nei pazienti con BPCO siano più spesso osservabili alterazioni funzionali dell'endotelio che caratterizzano le fasi iniziali, nonché la progressione dell'aterosclerosi. Mediante l'utilizzo della Flow-Mediated Dilatation (FMD) è stato osservato che i pazienti con BPCO mostrano un peggioramento della reattività vascolare sia endotelio-mediata sia

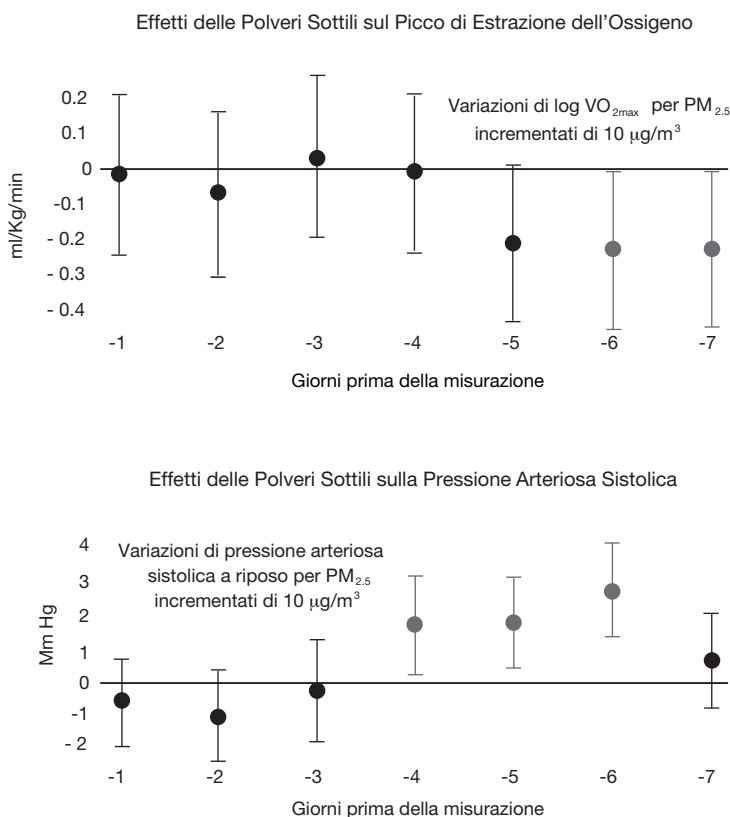


Fig. 1.  $VO_{2max}$ , picco di estrazione di ossigeno;  $PM_{2.5}$ , polveri sottili; PAS max, picco di pressione arteriosa sistolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; PAD, pressione arteriosa diastolica. Modificato da: Giorgini et al., Heart 2015; Giorgini et al., J Hypertens 2015.

non endotelio-mediata. In questi soggetti, inoltre, il peggioramento della funzione endoteliale correlava con i livelli di infiammazione sistemica, ed era presente indipendentemente dal fumo di sigaretta<sup>21</sup>. Analogamente, alcuni lavori hanno dimostrato come nei pazienti con BPCO si possa riscontrare un incremento di rigidità vascolare misurata mediante Pulse Wave Velocity (PWV), che confermerebbe le alterazioni strutturali della parete vascolare<sup>22</sup>.

L'incremento del rischio cardiovascolare nel paziente con BPCO è inoltre corroborato da numerosi studi epidemiologici. Per fornire un dato tangibile ed esemplificativo, nel 25-40% dei soggetti affetti da BPCO la mortalità è ascrivibile a complicanze cardiovascolari<sup>23,24</sup>. Similmente, nel Lung Health Study, su circa 6.000 soggetti arruolati, è stato evidenziato che nei pazienti con BPCO il 50% dei ricoveri era motivato da cause cardiovascolari e che ad una riduzione del FEV1 del 10% corrispondeva un aumento del 30% del rischio di morte cardiovascolare, rischio doppio rispetto alla popolazione generale<sup>25</sup>.

In particolare la BPCO conferisce un rischio di ictus cerebrale 1.5-2 volte superiore rispetto ai controlli e un rischio di 2-3 volte maggiore per microemorragie cerebrali<sup>26</sup>. A ciò si aggiunge che in alcuni studi di follow-up è emerso come dopo una riacutizzazione di BPCO vi sia un aumento di 1.3 volte del rischio di ictus (da 1 a 49 giorni dopo) e di 2.27 volte di infarto del miocardio (da 1 a 5 giorni dopo)<sup>27</sup>. La presenza di BPCO rende 1.76 volte più comune la comparsa di aritmie e 3.84 volte quella di scompenso cardiaco<sup>28</sup>. Similmente, in un ampio studio della Kaiser Permanente la BPCO moltiplicava per 5.55 i ricoveri per scompenso cardiaco e più che raddoppiava la mortalità per malattia cardiovascolare<sup>29</sup>. In accordo con ciò, in uno studio derivato dal National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study, condotto in 1.861 pazienti di età compresa tra 40 e 60 anni e completato da un'esaustiva rassegna sistematica – anche dopo aggiustamento per diverse variabili, incluse quelle più “pesanti”, quali l'età, il sesso ed il fumo di sigaretta – una riduzione del FEV1 induceva un consistente incremento della mortalità cardiovascolare (rischio relativo cumulativo = 1.77; intervallo di confidenza al 95% = 1.56 - 1.97)<sup>30</sup>. Il rapporto di rischio, d'altra parte – per motivi simili a quelli già esposti – è presente anche quando si valuti il paziente in modo volutamente, ma sostanzialmente “cardiocentrico”.

Nello studio condotto dalla Federazione degli internisti italiani “Comorbidities and Outcome in patients with chronic heart Failure: a study in Internal Medicine units” (CONFINE)<sup>31</sup>, ad esempio, tra 1.411 pazienti ricoverati per scompenso cardiaco, oltre il 25% dei soggetti risultava simultaneamente affetto da BPCO (fig. 2).

In considerazione di quanto sopra, appare più che evidente come il paziente con BPCO presenti un aumento del rischio di manifestare eventi cardiovascolari di vario tipo, inclusi quelli aritmici e quelli cerebrovascolari. Compito fondamentale di una medicina moderna ed aggiornata, pertanto, deve essere quello di studiare delle strategie idonee a ridurre non solo i sintomi e la progressione della BPCO, ma anche:

1. la comparsa di fattori di rischio cardiovascolare conseguente alla BPCO per sé e/o alla sua terapia,
2. l'incidenza di malattie cardiovascolari conseguenti alla BPCO per sé e/o alla sua terapia.

Il trattamento medico, in particolare, è anch'esso in grado di interferire

Multimorbilità nel paziente con scompenso cardiaco: lo studio italiano CONFINE.

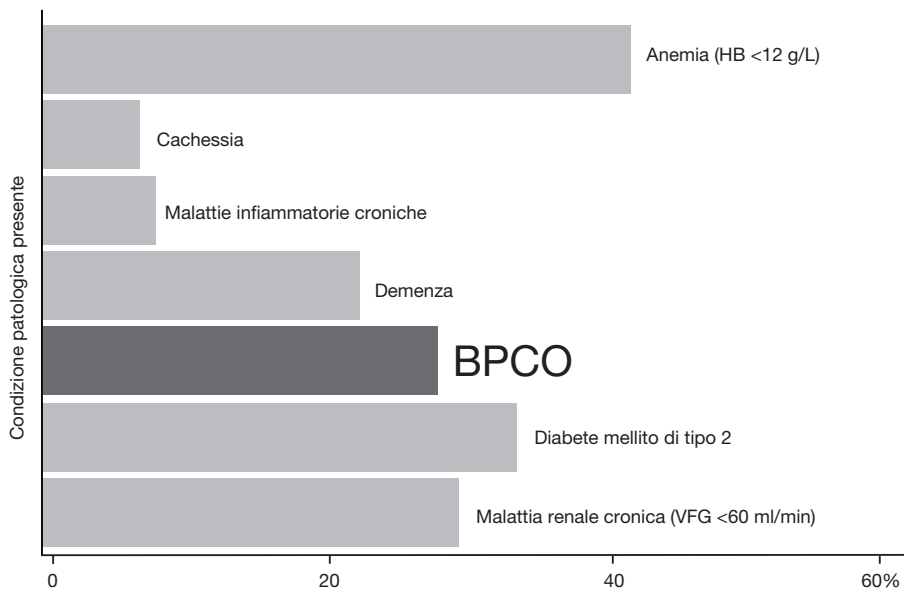


Fig. 2. Scompenso cardiaco e multimorbilità. Circa 1/3 dei pazienti scompensati manifesta anche broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Ciò è espressione sia dell'elevata incidenza delle due patologie, sia della presenza di connessioni causali reciproche. Modificato da: Biagi P et al. Int J Cardiol 2011.

con la multimorbilità presente nella BPCO: si pensi al caso tristemente banale della diabetogenicità degli steroidi. Ciò può avvenire in senso sia negativo che positivo, in dipendenza della classe e del tipo specifico di farmaco.

## Strategie idonee a ridurre il rischio cardiovascolare nel paziente con BPCO

### *I farmaci cardiovascolari e la cessazione del fumo di sigaretta*

Naturalmente, smettere di fumare o non fumare affatto – come pure non esporsi ad inquinanti ambientali – è una scelta vitale per prevenire o almeno ridurre l'incidenza di malattie cardiovascolari nella BPCO. In una meta-analisi condotta per valutare l'effetto cardiovascolare delle leggi cosiddette "antifumo", la promulgazione delle suddette leggi determinava una riduzione del rischio di manifestare eventi coronarici acuti pari al 10% (rischio relativo cumulativo = 0.90; intervallo di confidenza al 95% = 0.86 - 0.94)<sup>32</sup>. A lato di ciò, nel paziente affetto da BPCO non si deve incongruamente limitare il ricorso al comune paniere di farmaci usati in prevenzione cardiovascolare, di cui anzi proprio questo tipo di paziente ha specifica e documentata necessità. Nella BPCO è il ricorso al beta-bloccante ad essere ancora troppo spesso limitato. Ciò anche laddove detta limitazione appaia incongrua. In un recente studio inglese condotto in 1.063 pazienti con BPCO, il trattamento con beta-bloccanti, iniziato durante l'ospedalizzazione per un primo infarto acuto del

miocardio, migliorava significativamente la sopravvivenza (hazard ratio aggiustato versus non beta-bloccanti = 0.50, intervallo di confidenza al 95% = 0.36 - 0.69;  $p < 0.001$ ; follow-up mediano = 2.9 anni). Lo stesso era osservabile se il paziente era pretrattato con la medesima classe di farmaci (hazard ratio versus non beta-bloccanti = 0.59, intervallo di confidenza al 95% = 0.44 - 0.79;  $p < 0.001$ ). Persino in condizioni ad altissimo rischio cardiovascolare, pertanto, l'uso del beta-bloccante migliorava significativamente la prognosi nel paziente con BPCO. La reticenza prescrittiva nei confronti dei beta-bloccanti, nel timore di ripercussioni negative a carico della pervietà delle vie aeree, non è giustificata dai risultati degli studi clinici. In uno studio meta-analitico, l'impiego di beta-bloccanti selettivi per il recettore beta-adrenergico di tipo 1 non era associato a modificazioni dei parametri funzionali (FEV1), tantomeno all'insorgenza di sintomi respiratori<sup>33</sup>.

Anche la risposta alla terapia broncodilatativa per via inalatoria, in aggiunta, non era influenzata dai beta-bloccanti selettivi per il recettore di tipo 1<sup>33</sup>. Similmente in uno studio retrospettivo e di coorte (database del servizio sanitario scozzese TARDIS, Tayside Respiratory Disease Information System) sono stati valutati 5.977 pazienti di età superiore ai 50 anni, seguiti mediante un follow-up medio di 4.35 anni. I beta-bloccanti utilizzati erano nell'88% dei casi cardioselettivi. Tra coloro che assumevano tali farmaci si è osservata una riduzione del 22% della mortalità per tutte le cause, indipendentemente dalla gravità della BPCO, con benefici evidenti anche nel gruppo di pazienti in trattamento con  $\beta_2$  agonisti e/o corticosteroidi inalatori. A ciò si aggiunga che i pazienti trattati con beta-bloccanti presentavano, rispetto al resto della popolazione in studio, la necessità di un dosaggio minore di steroidi<sup>34</sup>.

Coerentemente con ciò, un altro studio retrospettivo, questa volta olandese, ha coinvolto 23 centri di primary care, facenti parte dell'Utrecht General Practitioners Network database, e 2.230 pazienti con BPCO accertata trattati con beta-bloccanti (per motivi disparati) sia cardio-selettivi che non selettivi. Orbene, il trattamento beta-bloccante faceva registrare una riduzione della mortalità e delle esacerbazioni polmonari di circa il 30%. Questo è stato particolarmente vero per i  $\beta_1$  selettivi (HR: 0.67; 95% CI, 0.55-0.83) rispetto ai non selettivi (0.82; 95% CI, 0.61-1.10)<sup>35</sup>. Pur potendo imputare una parte dei benefici osservati al miglioramento della performance cardiovascolare, in particolare in quei pazienti con comorbilità come scompenso cardiaco e/o coronaropatia (sovente copresenti e sottodiagnosticati in soggetti anziani con BPCO), questo aspetto non è in grado di rendere conto dell'impatto positivo complessivo dei beta-bloccanti.

Un possibile meccanismo alla base dei vantaggi associati al trattamento potrebbe chiamare in causa la riduzione della frequenza cardiaca e, più in generale, il controllo degli effetti deleteri dell'attivazione simpatica sistemica. In aggiunta, il miglioramento dell'emodinamica cardiaca derivante dalla loro somministrazione potrebbe avere ripercussioni favorevoli anche a livello polmonare, aumentando la capacità d'esercizio e prevenendo o attenuando quadri di ipertensione polmonare cronica. Ciò stante, sia pur con le dovute cautele, non vi è alcun motivo per tale "timidezza prescrittiva" nei confronti dei beta-bloccanti beta1-selettivi nel paziente affetto da malattie respiratorie, inclusa la BPCO. Similmente, nessun dato della letteratura, includendo in ciò le analisi per sottogruppi di trial clinici randomizzati, sembra suggerire che le restanti

terapie comunemente usate in prevenzione cardiovascolare siano meno efficaci nel paziente affetto da BPCO<sup>36</sup>. In realtà, alcuni farmaci cardioprotettivi sembrano influenzare positivamente anche la storia naturale della malattia polmonare. Nello specifico, le statine si sono dimostrate in grado di prevenire lo sviluppo di enfisema polmonare indotto dal fumo, di rallentare significativamente il declino annuale della FEV<sub>1</sub>, nonché di ridurre l'incidenza della mortalità per BPCO o per processi flogistici polmonari, come pure, della necessità di ricorrere a ventilazione invasiva nei soggetti broncopneumopatici con patologia cardiovascolare coesistente. Anche gli ACE-inibitori e gli ARB presentano effetti protettivi a livello dell'apparato respiratorio.

L'uso di ACE-inibitori o ARB è correlato con una minore mortalità sia nei pazienti ad alto rischio (sottoposti a interventi di rivascolarizzazione coronarica) sia in quelli a basso rischio (con coronaropatia stabile); in quest'ultimo gruppo, peraltro, esso riduceva anche le riacutizzazioni della malattia polmonare<sup>37</sup>. Questi effetti sono probabilmente da ascrivere ad un'inibizione del rimodellamento bronchiale in senso ostruttivo, ad una riduzione della pressione arteriosa polmonare e ad un aumento degli scambi gassosi alveolo-capillari.

### ***La terapia specifica per la BPCO***

Poiché la BPCO, come abbiamo scritto più sopra, è di per sé un fattore di rischio cardiovascolare, appare evidente come la prevenzione e/o il suo precoce riconoscimento contribuiscano in maniera determinante a ridurre il rischio cardiovascolare. Questo sia nella popolazione generale, sia nei pazienti affetti da malattie dell'apparato respiratorio. Malgrado ciò, i farmaci usati per via sistemica e/o inalatoria in questo tipo di pazienti sono tutt'altro che esenti da possibili conseguenze negative, come vedremo più sotto nel dettaglio.

In ragione del profilo tutt'altro che protettivo in ambito cardiovascolare e metabolico, l'uso dei corticosteroidi per via sistemica è decisamente sconsigliato nel paziente con BPCO, se non in condizioni di acuzie<sup>38</sup>. Per quanto attiene l'uso di steroidi per via inalatoria gli studi clinici condotti finora forniscono risultati non univoci. In particolare, alcuni autori suggeriscono un certo beneficio in termini di riduzione della mortalità e degli eventi cardiovascolari<sup>39</sup>, soprattutto in associazione al beta-stimolante di lunga azione<sup>40</sup>, mentre altri studi raggiungono conclusioni opposte<sup>41</sup>. I temuti effetti metabolici, d'altra parte, sarebbero anch'essi modesti e/o inconsistenti quando lo steroide è stato utilizzato solo per via inalatoria<sup>42</sup>.

Per quanto attiene i beta-stimolanti per via inalatoria, i risultati dello studio Towards a Revolution in COPD Health (TORCH) mostrano chiaramente un rassicurante profilo di sicurezza cardiovascolare conseguente al loro impiego<sup>43</sup>. Ciò sarebbe vero anche quando il beta-agonista venga usato in combinazione allo steroide, sempre per via inalatoria<sup>40,44</sup>. Anche in monoterapia, d'altra parte, la tollerabilità cardiovascolare dell'indacaterolo, beta-agonista a lunga durata d'azione, è risultata sovrapponibile a quella del placebo<sup>45</sup>. Gli studi clinici indicano che i beta-stimolanti, pertanto, possono essere prescritti con ragionevole tranquillità nel paziente con BPCO. Questo, almeno, per quanto riguarda quelli a più lunga durata di azione ed anche in combinazione allo steroide e, come scriveremo nel paragrafo successivo, con l'anticolinergico.



### ***Innovazione negli anticolinergici***

Per quanto riguarda, a questo proposito, l'uso degli antimuscarinici – come è noto da tempo entrati a pieno titolo nell'armamentario terapeutico usato vantaggiosamente nel paziente con BPCO<sup>4</sup> – in un recente studio di comparazione, l'uso del tiotropio a più basso o più alto dosaggio non è stato caratterizzato da differenti effetti cardiovascolari<sup>46</sup>. In una recente meta-analisi con rassegna sistematica, per converso, l'uso dello stesso anticolinergico – usato con il dispositivo RespiMat Soft Mist Inhaler – è stato seguito da un significativo incremento della mortalità versus placebo (90/3.686 versus 47/2.836, rispettivamente; rischio relativo = 1.52, intervallo di confidenza al 95% = 1.06 - 2.16;  $p = 0.02$ )<sup>47</sup>. Dati sostanzialmente opposti, invece, sono stati rilevati dallo studio Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium (UPLIFT), in cui l'impiego cronico di tiotropio versus placebo nel paziente con BPCO è stato seguito da una ragguardevole riduzione della mortalità (hazard ratio = 0.84; intervallo di confidenza al 95% = 0.73-0.97)<sup>48</sup>. La terapia inalatoria con anticolinergici, pertanto, è senz'altro raccomandata dalle Linee Guida per il trattamento della BPCO<sup>4</sup>. Tuttavia, essa sembra essere caratterizzata da effetti cardiovascolari che – in letteratura – sono stati riportati, almeno per il tiotropio, sia come positivi<sup>48</sup>, sia come neutri<sup>46</sup>, sia come negativi<sup>47</sup>.

Proprio in ragione delle citate controversie esistenti in merito alla sicurezza cardiovascolare del tiotropio, grande interesse ha avuto la recente prescrivibilità in Italia di nuovi broncodilatatori, anch'essi attivi per via inalatoria, quali il glicopirronio e l'acclidinio bromuro. I vantaggi di questi nuovi anticolinergici, sembrerebbero risiedere tanto nella loro efficacia in singola somministrazione quotidiana, quanto nella loro ottima tollerabilità e sicurezza sia generale che cardiovascolare<sup>49,50</sup>.

### **Conclusioni**

Il volto della BPCO è cambiato nel corso degli anni e la rimodulazione del pensiero in merito è in continuo divenire.

Nella comunità scientifica e medica internazionale, la BPCO non è più ritenuta come una patologia esclusivamente respiratoria, aggravata da complicanze sia polmonari che non polmonari, bensì come una patologia sistemica e sindromica, in cui momenti eziopatogenetici comuni fanno del paziente affetto da BPCO un paziente con problematiche principalmente respiratorie, in cui la multimorbilità è però assai frequente. Gli allarmanti dati epidemiologici sulla prevalenza della BPCO e sull'invecchiamento della popolazione generale e, in particolare, dei soggetti affetti da BPCO, impongono la prevenzione di tale multimorbilità – soprattutto cardiovascolare e metabolica – come un impegno imprescindibile per il pneumologo come per il medico di famiglia e gli altri specialisti<sup>51</sup>. Pertanto, l'approccio olistico e multidisciplinare nel soggetto affetto da BPCO, mirato a curare e proteggere non solamente il sistema respiratorio, ma anche l'apparato cardiovascolare, rappresenta la scelta clinica più appropriata al fine di ridurre significativamente la morbilità e la mortalità di tale patologia.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Vestbo J*. COPD: Definition and Phenotypes. *Clin Chest Med* 2014; 35(1):1-6
- 2) *British Medical Research Council*. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965; 1(7389):775-9
- 3) *American Thoracic Society*. Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:762-7
- 4) *Autori vari*. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (2015). Sito della versione italiana in: <http://new2.goldcopd.it/index.php/2013-06-30-18-04-13/documenti-gold-2015>
- 5) *AIMAR, AIPO, SIMER, SIMG*. The clinical and integrated management of COPD. Sarcoidosis, vasculitis and diffuse lung disease 2014; 31(Suppl 1):1-21
- 6) *McDonough JE et al*. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365(17):1567-75
- 7) *Osler W*. The principles and practice of medicine. New York: D. Appleton and Co.; 1892
- 8) *Schäfer I, Hansen H, Schön G, Höfels S, Altiner A, Dahlhaus A, Gensichen J, Riedel-Heller S, Weyerer S, Blank WA, König HH, von dem Knesebeck O, Wegscheider K, Scherer M, van den Bussche H, Wiese B*. The influence of age, gender and socio-economic status on multimorbidity patterns in primary care. First results from the multicare cohort study. *BMC Health Serv Res* 2012; 12:89
- 9) *Wang PS, Avorn J, Brookhart MA, Mogun H, Schneeweiss S, Fischer MA, Glynn RJ*. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension* 2005; 46(2):273-9
- 10) *Vijayan V K*. Chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Med Res* 2013; 137:251-69
- 11) *Vestbo J, Agusti A, Wouters EF, Bakke P, Calverley PM, Celli B, Coxson H, Crim C, Edwards LD, Locantore N, Lomas DA, Macnee W, Miller B, Rennard SI, Silverman EK, Yates JC, Tal-Singer R, on behalf of the ECLIPSE study investigators*. Should we view COPD Differently after ECLIPSE? A Clinical Perspective from the Study Team. *Am J Respir Crit Care Med* 2014 Feb 19 [Epub ahead of print]
- 12) *Agusti A, Caverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al*. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11:122-36
- 13) *Schiffrin EL*. Immune mechanisms in hypertension and vascular injury. *Clin Sci (Lond)* 2014; 126(4):267-74
- 14) *Messner B, Bernhard D*. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34(3):509-15
- 15) *Edirisinghe I, Rahman I*. Cigarette smoke-mediated oxidative stress, shear stress, and endothelial dysfunction: role of VEGFR2. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1203:66-72
- 16) *Csordas A, Bernhard D*. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10(4):219-30
- 17) *Hutcheson R, Rocic P*. The metabolic syndrome, oxidative stress, environment, and cardiovascular disease: the great exploration. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012:2710-28
- 18) *Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al*. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:2331-78
- 19) *Giorgini P, Rubenfire M, Das R, Gracik T, Wang L, Morishita M, Bard RL, Jackson EA, Fitzner CA, Ferri C, Brook RD*. Higher fine particulate matter and tem-

- perature levels impair exercise capacity in cardiac patients. *Heart* 2015 Aug; 101(16):1293-301
- 20) *Giorgini P, Rubenfire M, Das R, Gracik T, Wang L, Morishita M, Bard RL, Jackson EA, Fitzner CA, Ferri C, Brook RD.* Particulate matter air pollution and ambient temperature: opposing effects on blood pressure in high-risk cardiac patients. *J Hypertens* 2015 Oct; 33(10):2032-8
  - 21) *Moro L, Pedone C, Scarlata S, Malafarina V, Fimognari F, Antonelli Incalzi R.* Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Angiology* 2008; 59(3):357-64
  - 22) *Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, Pettit RJ, Evans WD, McEniery CM, et al.* Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(12):1259-65
  - 23) *Camilli AE, Robbins DR, Lebowitz MD.* Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease. *Am J Epidemiol* 1991; 133:795-800
  - 24) *Sin DD, Man SF.* Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:8-11
  - 25) *Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research Group.* Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(3):333-9
  - 26) *Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE.* Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010; 65(11):956-62
  - 27) *Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA.* Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010 May; 137(5):1091-7
  - 28) *Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, et al.* Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 63-70
  - 29) *Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD.* COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanent Medical Care Program. *Chest* 2005; 128(4):2068-75
  - 30) *Sin DD, Wu L, Man SF.* The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127:1952-9
  - 31) *Biagi P, Gussoni G, Iori I, Nardi R, Mathieu G, Mazzone A, Panuccio D, Scanelli G, Cicatello C, Rinollo C, Muriago M, Galasso D, Bonizzoni E, Vescovo G; CONFINE Study Group.* Clinical profile and predictors of in-hospital outcome in patients with heart failure: the FADOI "CONFINE" Study. *Int J Cardiol* 2011; 152(1):88-94
  - 32) *Mackay DF, Irfan MO, Haw S, Pell JP.* Meta-analysis of the effect of comprehensive smoke-free legislation on acute coronary events. *Heart* 2010; 96(19):1525-30
  - 33) *Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E.* Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Oct 19;(4)
  - 34) *Short PM et al.* Effect of beta-blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011 May 10; 342:d2549
  - 35) *Rutten FH, Nicolaas PA, Zuithoff MS et al.*  $\beta$ -Blockers May Reduce Mortality and Risk of Exacerbations in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Intern Med* 2010; 170(10):880-87
  - 36) *Choudhury G, Rabinovich R, Macnee W.* Comorbidities and Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med* 2014; 35(1):101-130
  - 37) *Mancini GB, Etmnan M, Zhang B, Levesque LE, Fitzgerald JM, Brophy JM.* Re-

- duction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(12):2554-60
- 38) *Schweiger TAI, Zdanowicz M.* Systemic corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67(13):1061-9
  - 39) *Sin DD, Man SF.* Do chronic inhaled steroids alone or in combination with a bronchodilator prolong life in chronic obstructive pulmonary disease patients? *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13(2):90-7
  - 40) *Kliber A, Lynd LD, Sin DD.* The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2010; 11:56
  - 41) *Bridevaux PO, Leuenberger P.* Do inhaled corticosteroids reduce mortality in chronic obstructive pulmonary disease? *Rev Med Suisse* 2005; 1(41):2673-4, 2677-9
  - 42) *O'Byrne PM, Rennard S, Gerstein H, Radner F, Peterson S, Lindberg B, Carlsson LG, Sin DD.* Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids. *Respir Med* 2012; 106(11):1487-93
  - 43) *Calverley PMI, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Crim C, Willits LR, Yates JC, Vestbo J; TORCH Investigators.* Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010; 65(8):719-25 doi: 10.1136/thx.2010.136077.
  - 44) *Ifikhar IH, Imtiaz M, Brett AS, Anrol DJ.* Cardiovascular safety of long acting Beta agonist-inhaled corticosteroid combination products in adult patients with asthma: a systematic review. *Lung* 2014 Feb; 192(1):47-54. doi: 10.1007/s00408-013-9525-x. Epub 2013 Oct 24
  - 45) *Worth H, Chung KF, Felser JM, Hu H, Rueegg P.* Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir Med* 2011; 105(4):571-9
  - 46) *Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, Dusser D, Joseph E, Kattenbeck S, Koenen-Bergmann M, Pledger G, Calverley P; TIOSPIR Investigators.* Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369(16):1491-501
  - 47) *Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD.* Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 342:d3215
  - 48) *Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT Study Investigators.* Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(10):948-55
  - 49) *Carter NJ.* Inhaled glycopyrronium bromide: a review of its use in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2013; 73(7):741-53
  - 50) *Jones PW.* Clinical potential of aclidinium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10:677-87
  - 51) *Ferri C.* Strategies for Reducing the Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2015; 22(2):103-11