

Interazioni cardiopolmonari nella BPCO

Il ruolo attuale e potenziale della doxofillina

LE PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI RAPPRESENTANO UNA DELLE MAGGIORI COMORBILITÀ CON LA BPCO. UN APPROCCIO TERAPEUTICO RAZIONALE DOVREBBE TENERE CONTO DI QUESTA "COESISTENZA" E PREVEDERE L'USO DI FARMACI CON MECCANISMO D'AZIONE COMPLEMENTARE. IN QUESTA OTTICA, LA DOXOFILLINA RIVESTE UN RUOLO DI PRIMO ORDINE

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è la patologia dell'apparato respiratorio maggiormente rappresentata nell'ambulatorio del Medico di medicina generale. La definizione è "malattia cronica prevenibile e curabile caratterizzata da ostruzione al flusso aereo non completamente reversibile".

Le stime evidenziano una prevalenza reale dell'8-9 per cento della popolazione con una prevalenza "percepita" da parte del Medico di famiglia del 4 per cento circa, e una conseguente sottostima del 50 per cento.

Inoltre, mentre per le malattie cardiovascolari e le malattie oncologiche si sta evidenziando una progressiva, seppur lenta, riduzione della mortalità, nella BPCO la mortalità degli ultimi 30 anni è più che raddoppiata, configurando un quadro di autentica malattia sociale.

In considerazione poi dell'età media elevata e delle multiple comorbilità car-

diovascolari (ipertensione polmonare, scompenso cardiaco sinistro, turbe del ritmo), metaboliche (diabete, osteoporosi), psichiatriche (depressione) e gastroenterologiche (ernia jatale, reflusso gastroesofageo), in parte correlate alla fisiopatologia della BPCO, in parte ai comuni fattori di rischio, i pazienti sono tenuti ad assumere terapie multiple e complesse con conseguente insorgenza di effetti collaterali da farmaci, da un lato, e di spese sanitarie in crescita esponenziale, dall'altro.

Affronteremo pertanto una breve disamina fisiopatologica soffermandoci sulle cause e sulle conseguenze delle interazioni cardiopolmonari e sulle opportunità farmacologiche dei preparati xantini nelle comorbilità.

FISIOPATOLOGIA

La BPCO è una patologia caratterizzata dal punto di vista fisiopatologico dalla limitazione al flusso (ostruzione), prevalentemente in fase espiratoria. La conseguenza è che il paziente non riesce mai a svuotare completamente i suoi alveoli, già a riposo, ma, particolar-

mente, in seguito a esercizio fisico. La definizione corretta è "intrappolamento aereo" e/o "iperinflazione dinamica" e il corrispettivo intuitivo è un polmone perennemente "gonfio", che si gonfia ulteriormente nel corso di uno sforzo fisico.

L'aria contenuta all'interno degli alveoli eserciterà così una pressione che si ripercuoterà sulla gabbia toracica e sugli organi mediastinici, spiegando almeno in parte le comorbilità.

► Diaframma

La compressione della gabbia toracica comporta un'azione di schiacciamento sull'apparato muscolare, in particolare sul diaframma. Un diaframma appiattito è meno efficace nello svolgere la sua azione di pompa iniettiva e, se l'appiattimento è eccessivo, si perde completamente l'effetto "a pistone" provocando un disallineamento delle fibre muscolari e l'obbligo di lavorare a un rapporto lunghezza/tensione non ottimale (**Figura 1**).

► Ventricolo sinistro

La pressione positiva endoalveolare determina effetti negativi anche sulle camere cardiache provocando una compressione del ventricolo sinistro con effetti emodinamici simili a una pericardite costrittiva, riducendo la compliance (distensibilità) diastolica e impedendo pertanto un corretto riempimento dello stesso. Un ventricolo sinistro che non riesce a riempirsi non potrà svolgere appieno la sua azione contrattile ed esprimere pienamente le sue capacità di pompa. Le camere sinistre possono quindi non essere in grado di garantire un'ottimale gittata cardiaca,

Paolo Solidoro

S.C.D.O. Pneumologia, A.O.U. San Giovanni Battista di Torino – Molinette, Torino

con conseguente ipotensione arteriosa sistemica e ipossigenazione tissutale.

► Circolo polmonare

Simili effetti compressivi si manifestano sul circolo polmonare: la pressione alveolare sui capillari ne determina sostanzialmente l'ostruzione e l'aumento delle resistenze vascolari (Figura 2). Il corollario inevitabile è l'incremento della pressione in arteria polmonare (ipertensione arteriosa polmonare dovuta a malattie dell'apparato respiratorio, classe III secondo la recente classificazione di Dana Point 2008). Ne consegue dilatazione ventricolare destra, spostamento del setto a sinistra, riduzione delle cavità cardiache sinistre e riduzione ulteriore del riempimento ventricolare sinistro (Figura 1).

► Apparato gastroenterico

L'appiattimento e il conseguente abbassamento del diaframma determina inoltre uno scivolamento craniale della giunzione esofago-gastrica (ernia jatale) con conseguente minore continenza dello sfintere esofageo inferiore e reflusso gastroesofageo persistente che può sfociare nell'esofagite.

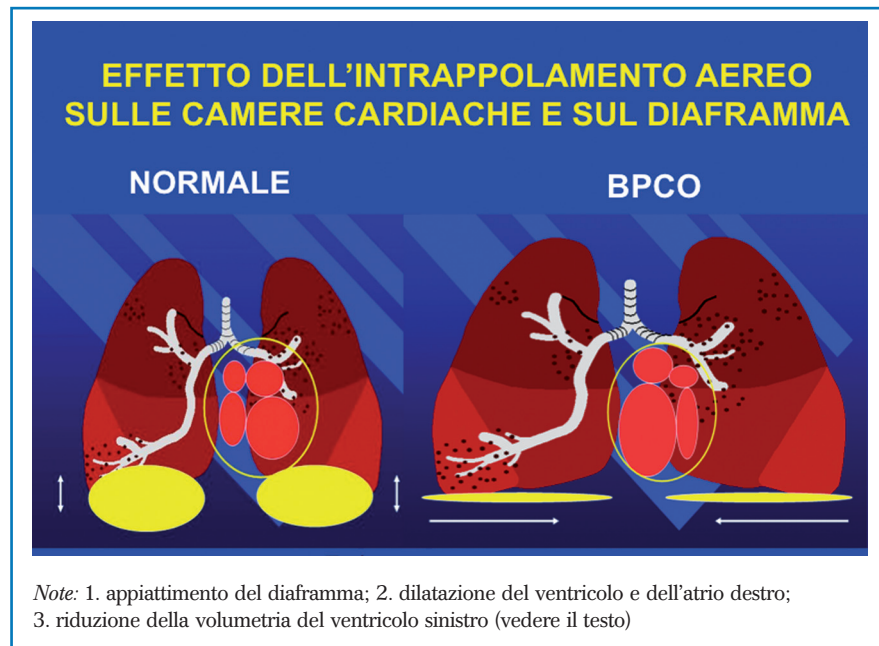
Tutti questi quadri (diaframmatico, ventricolare sinistro, ventricolare destro ed esofageo) peggiorano sotto sforzo e in seguito a riacutizzazioni che, aumentando l'ostruzione bronchiale, rallentano ulteriormente lo svuotamento degli alveoli.

Pertanto la riduzione dell'efficienza del diaframma, la riduzione della gittata sistolica, l'ipertensione polmonare e lo scompenso destro peggioreranno proprio nel momento in cui l'efficienza del sistema cardiocircolatorio e del mantice ventilatorio dovrebbe essere massima, essendo aumentate le richieste.

ASPETTI PECULIARI DI COMORBILITÀ

Alla luce di quanto descritto non ci deve stupire il fatto che le comorbilità più importanti con la BPCO siano le patologie cardiovascolari (1/3 dei pazienti con cardiopatie è affetto anche da BP-

Figura 1



CO).

Il motivo più intuitivo è il fatto che il fattore di rischio principale della BPCO, il fumo di sigaretta, lo è anche per le patologie cardiovascolari.

In secondo luogo, la riduzione della Capacità forzata al primo secondo o Volume espiratorio massimo al secondo (FEV1 o VEMS), che è diagnostica e classificativa della gravità della BPCO,

è un fattore di rischio di mortalità per tutte le cause o comorbilità. Inoltre, le patologie cardiologiche sono fattore di peggioramento delle malattie respiratorie e d'altro canto, come abbiamo sottolineato, la fisiopatologia della BPCO ci spiega un frequente coinvolgimento dell'apparato cardiocircolatorio, in quanto il polmone è l'unico organo irrorato da tutta la gittata cardiaca.

Figura 2

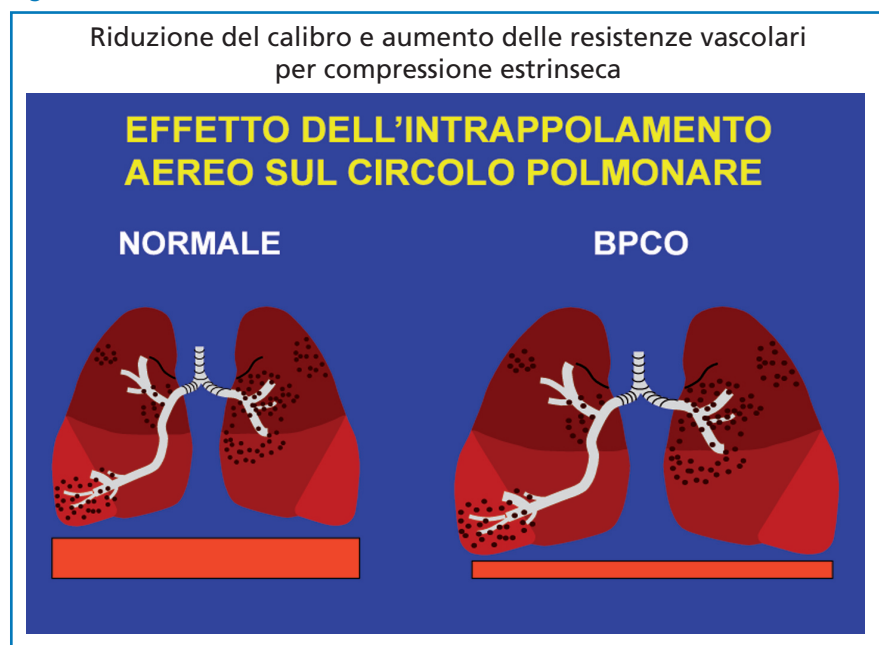
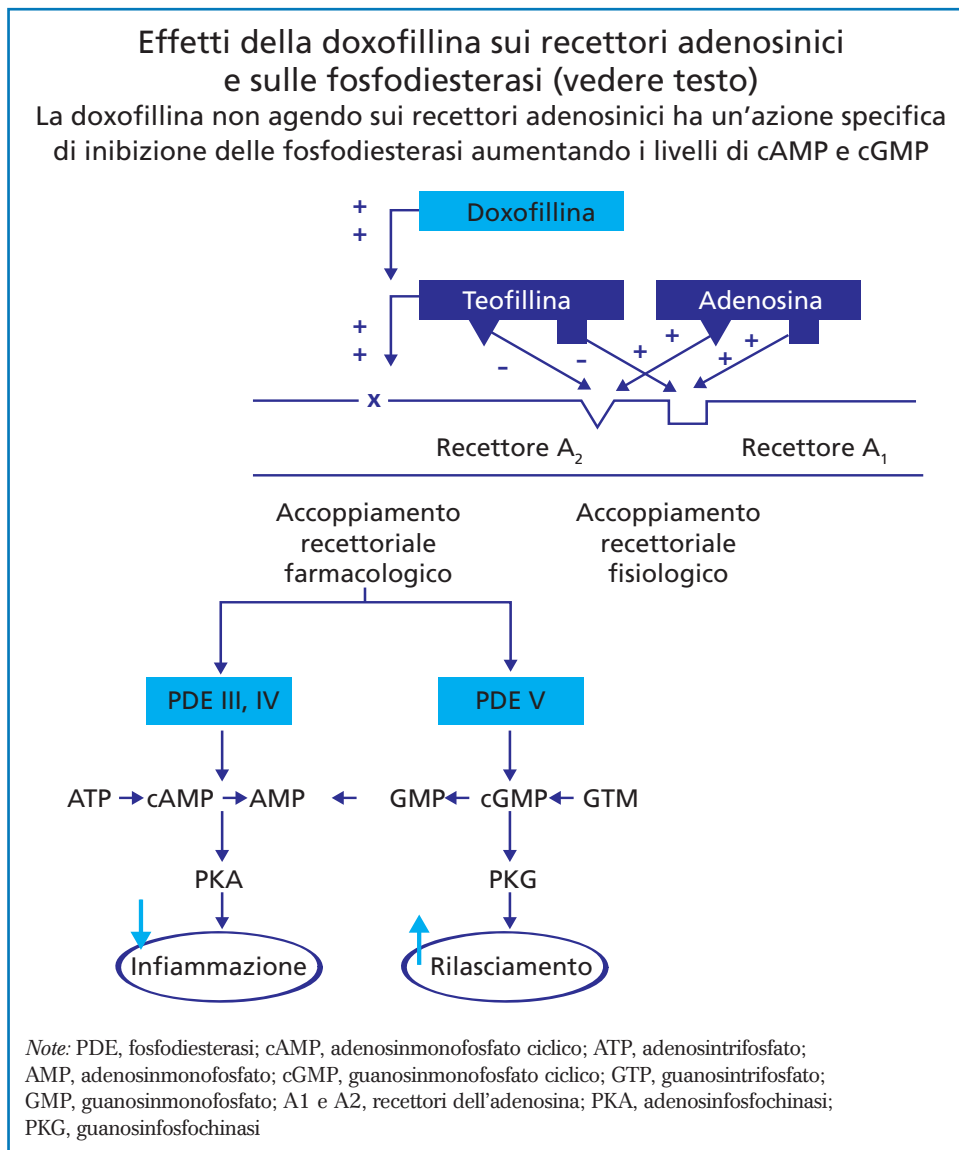


Figura 3



Un altro punto assai importante è la frequente mortalità cardiovascolare in corso di riattivazione di BPCO.

Infatti il 40-50 per cento delle morti in pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva si verifica per causa cardiovascolare, e ciò, sia per il peggioramento in corso di riattivazione dell'ossigenazione tissutale che mette a repentaglio l'equilibrio di organi e apparati prioritariamente ossigenodipendenti (infarto miocardico da discrepanza, ischemia cerebrale in stenosi vascolari borderline), sia per il pesante stato infiammatorio correlato alle riattivazioni che comporta un danneggiamento dell'endotelio nei soggetti predisposti.

mento dell'endotelio nei soggetti predisposti.

IL RUOLO TERAPEUTICO DEGLI INIBITORI DELLE FOSFODIESTERASI

Negli ultimi anni l'attenzione della sperimentazione farmacologica si è soffermata su questa nuova classe nelle patologie vascolari e nella BPCO. L'effetto degli inibitori delle fosfodiesterasi è un rallentamento della degradazione di adenosinmonofosfato e guanoinmonofosfato ciclici, la cui concentrazione tissutale aumenta, con ef-

fetti positivi dilatatori (vaso- e broncodilatatori) e antinfiammatori che andremo ad analizzare.

Gli inibitori della fosfodiesterasi 5 hanno avuto un grande successo come farmaci vasodilatatori e il loro impiego è stato dimostrato essere efficace nell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH, classe I classificazione Dana Point, 2008 e Linee guida, 2009). Peraltro le Linee guida sconsigliano espressamente nell'ipertensione polmonare di classe III (correlata a patologie respiratorie e ipossiemia) l'impiego di farmaci per cui è stata dimostrata sperimentalmente efficacia nella classe I (PAH), se non in trial controllati. Si corre infatti il rischio di vasodilatare aree non ventilate, ottenendo vantaggi di circolo, ma provocando anche una grave ipossiemia per disomogeneità del rapporto ventilazione/perfusione, vanificando gli effetti positivi di circolo con un peggioramento dell'ipossia tissutale.

Altrettanta attenzione è stata posta negli ultimi anni sugli inibitori della fosfodiesterasi 4, che paiono svolgere un'importante attività antinfiammatoria.

Potenziali patologie che possono beneficiare di una terapia antiflogistica con inibitori della fo-

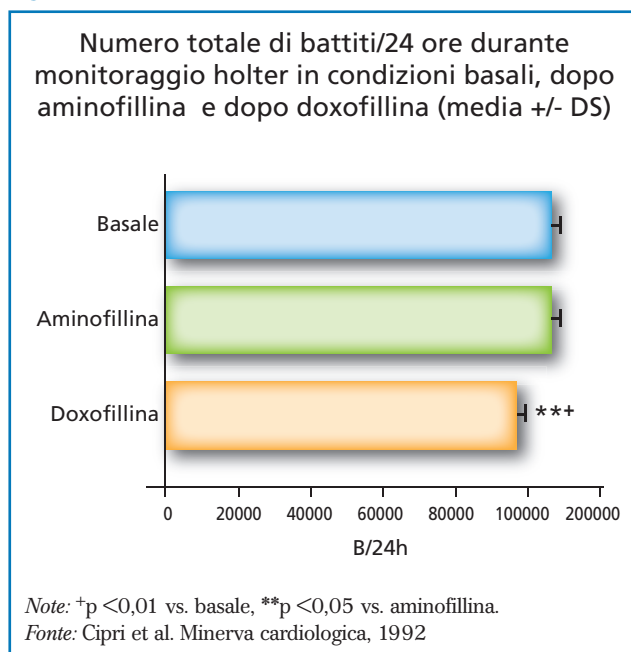
sodiesterasi 4 sono, oltre alla BPCO, l'asma, la rinite allergica, la dermatite atopica, l'artrite reumatoide, la psoriasi, il morbo di Chron, le neoplasie, il morbo di Alzheimer, il deterioramento cognitivo lieve, il morbo di Parkinson, la schizofrenia e la depressione.

Molte di queste patologie sono comorbidità della BPCO.

In particolare nella BPCO, l'impiego a scopo antinfiammatorio ha dimostrato di ridurre il numero e l'entità delle riattivazioni specie nella BPCO grave e molto grave.

Appare evidente come l'impiego di questi farmaci possa essere di interes-

Figura 4



se in due campi di applicazione (la flogosi e l'ipertensione polmonare) di specifico interesse nella BPCO, ma anche come possa nel futuro trovare applicazioni nelle sue comorbidità.

■ Doxofillina

La doxofillina è una molecola sintetizzata in Italia più di venti anni or sono, appartenente alla classe degli aminofillinici.

Questa classificazione pur rendendone agile e semplice il posizionamento farmacologico e la comprensione del meccanismo di azione agli occhi della classe medica, ne ha di fatto limitato considerevolmente l'impiego per un meccanismo mentale di associazione tra efficacia ed effetti collaterali ad altri aminofillinici quali, la teofillina.

In effetti con altri aminofillinici la doxofillina condivide l'effetto inibitorio delle fosfodiesterasi (responsabile dell'azione broncodilatatrice, vasodilatatrice e antinfiammatoria), ma non l'effetto bloccante i recettori per l'adenosina (responsabile dei multipli effetti collaterali neurologici e cardiovascolari) (**Figura 3**).

Le conseguenze in termini di tolleranza e sicurezza sono pertanto significative in quanto, nonostante alcuni Autori

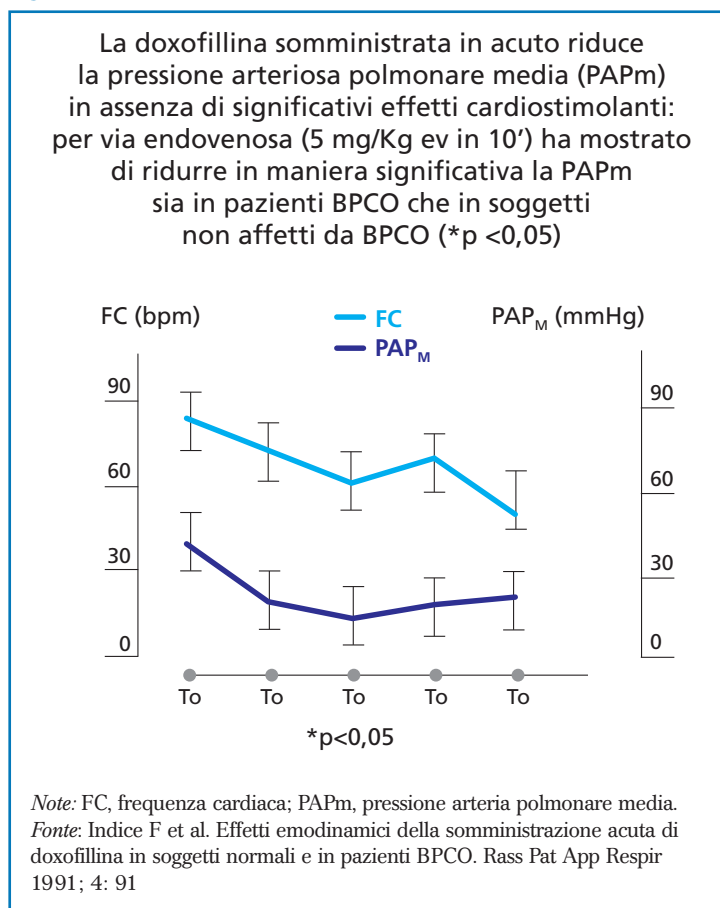
attribuiscono all'azione sui recettori adenosinici qualcuno degli effetti terapeutici dei teofillinici, è indubbio che questa azione sia responsabile della maggior parte degli effetti collaterali sul sistema nervoso e sul batmotropismo cardiaco, rendendo necessario un dosaggio farmacologico entro un range terapeutico.

Tale monitoraggio non pare necessario per la doxofillina, proprio per l'estrema tollerabilità.

Alla luce dei più recenti studi, una definizione farmacologica più aggiornata della doxofillina potrebbe non essere più quella di un'evoluzione degli aminofillinici, ma quella di capostipite degli inibitori selettivi delle fosfodiesterasi. Il pensiero corre ai beta bloccanti in cui l'evoluzione farmacologica ha creato molecole sempre più selettive, ma in cui i capostipiti presentano ancora numerose applicazioni terapeutiche.

Sperimentazioni cliniche. In effetti studi sperimentali sulla doxofillina hanno evidenziato un importante effetto broncodilatatore in patologie con ostruzione reversibile, effetto che si è verifica-

Figura 5



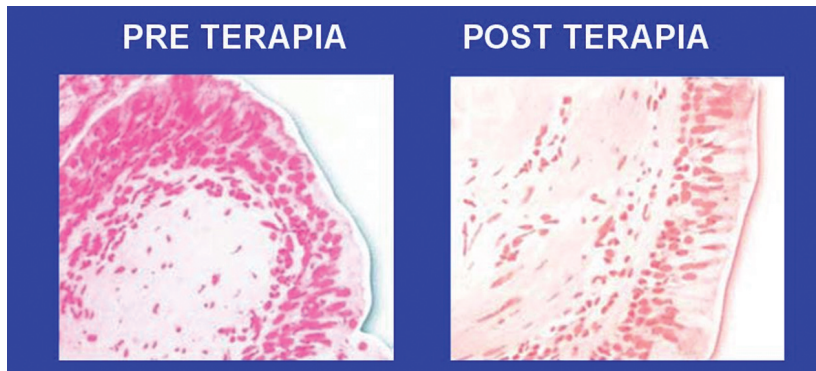
to rapidamente per via orale e, in misura maggiore, per via endovenosa; riduzione della pressione in arteria polmonare, valutata in modo cruento con cateterismo cardiaco destro, in assenza di significativi effetti cardiostimolanti (**Figura 4**); un efficace effetto antinfiammatorio evidenziato con biopsie della mucosa bronchiale (**Figura 5**); un miglioramento dell'ipossiemia, della tolleranza allo sforzo e della endurance in pazienti con scompenso cardiaco; assenza di effetto cronotropo positivo rispetto a placebo e a teofillina (**Figura 6**); importanti vantaggi nel profilo farmacoeconomico.

CONCLUSIONI

Nell'ambito pneumologico, la BPCO può essere considerata il più importante evento epidemico del Terzo millennio. Come tutte le malattie degenerative è particolarmente rappresentata nell'età

Figura 4

Riduzione dell'infiltrazione cellulare mucosa e sottomucosa bronchiale dopo terapia con doxofillina*



*Cogo R, Castronuovo A. Effects of oral Doxofylline on inflammatory changes and altered cell proliferation in chronic obstructive bronchitis. *Eur Rev Med Pharm Sci* 2000; 4: 15-20

avanzata e condivide questa caratteristica con una serie di patologie metaboliche, cardiovascolari, psichiatriche e gastroenteriche la cui prevalenza è in costante e continuo incremento.

La sfida del Terzo millennio consiste nella gestione integrata delle comorbidità con farmaci il cui meccanismo d'azione non deve essere in contrasto.

Da questo punto di vista, sempre attenti e orientati al progresso farmacologico, dobbiamo tenere presenti molecole come la doxofillina che integrano specificità d'azione e profilo di sicurezza e tollerabilità comprovato, testimoniato da più di venti anni di sperimentazioni e pratica clinica.

Curiosamente, la sintesi di nuove molecole selettive inibitrici delle fosfodiesterasi e i relativi studi clinici hanno permesso di rivalutare i meccanismi di efficacia dei teofillinici; parimenti, la disponibilità di una molecola priva di azione sui recettori adenosinici che sono causa di effetti collaterali, permette un impiego ancora ampio da parte dei Medici di medicina generale.

La doxofillina può pertanto essere considerata un'evoluzione delle xantine, capostipite degli inibitori selettivi delle fosfodiesterasi, con enormi vantaggi farmacoeconomici, da considerare e rivalutare nella BPCO. L'impiego deve interessare, in particolare, lo scompenso di cuore destro e la comorbidità con lo

scompenso di cuore sinistro, quindi, più in generale, la patologia cardiorespiratoria.

Tutto ciò in attesa di rivalutarne l'efficacia anche in altre comorbidità.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Solidoro P. *L'interpretazione clinica della funzionalità respiratoria*. Ed Minerva Medica 2004
- 2) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)ESC-ERS. *Guidelines on Diagnosis and treatment of Pulmonary Hypertension*. *European Heart Journal* 2009; 30: 2493-2537
doi:10.1093/eurheartj/ehp297
- 3) Franzone J S, Cirillo R, Barone D. *Doxofylline and theophylline are xanthines with partly different mechanisms of action in animals*. *Drug Exptl Clin Res* 1998; 14: 479-489.
- 4) Dini FL, Cogo R. *Doxofylline: a new generation xanthine bronchodilator devoid of major cardiovascular adverse effects*. *Curr Med Res Opin* 2001; 16: 258-68
- 5) Goldstein M F, Chervinsky P. *Efficacy and safety of doxofylline compared to theophylline in chronic reversible asthma - a double-blind randomized placebo-*

controlled multicentre clinical trial. *Med Sci Monit* 2002; 8: 297-304

6) Villani F, De Maria P, Ronchi E et al. *Oral doxofylline in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 107-111.

7) Dolcetti A, Osella D, DeFilippis G, Carnuccio C, Grossi E. *Comparison of intravenously administered doxofylline and placebo for the treatment of severe acute airways obstruction*. *J Intl Med Res* 1988; 16: 264-9.

8) Dali Shukla, Subhashis Chakraborty, Sanjay Singh, Brahmeshwar Mishra. *Doxofylline: a promising methylxanthine derivative for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. *Expert Opin. Pharmacother* 2009; 10: 2343-2356

9) Banner KH, Trevethick MA. *PDE4 inhibition: a novel approach for the treatment of inflammatory bowel disease*. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 430-6

10) O'Donnell JM, Zhang HT. *Antidepressant effects of inhibitors of cAMP phosphodiesterase (PDE4)*. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 158-63

11) Poggi R, Brandolese R, Bernasconi M et al. *Doxofylline and respiratory mechanics. Short-term effects in mechanically ventilated patients with airflow obstruction and respiratory failure*. *Chest* 1989; 96: 772-8

12) Cogo R, Castronuovo A. *Effects of oral doxofylline on inflammatory changes and altered cell proliferation in chronic obstructive bronchitis*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004; 4: 15-20

13) Cirillo R, Barone D, Franzone JS. *Doxofylline, an antiasthmatic drug lacking affinity for adenosine receptors*. *Arch Int Pharmacodyn* 1988; 295: 221-37

14) Dini FL. *Chronotropic and arrhythmogenic effects of two methylxanthine bronchodilators, doxofylline and theophylline, evaluated by Holter monitoring*. *Curr Ther Res* 1991; 49: 978-84

15) Jhuma Sankar, Rakesh Lodha, Kabra SK. *Doxofylline: The Next Generation Methylxanthine*. *Indian Journal of Pediatrics* 2008; 75: 251-254

16) Barnes P J. *Theophylline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *New Orleans. Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 334-339.