

BPCO e Scompenso Cardiaco: interrelazioni

S. D'Antonio

La BPCO, pur essendo una malattia polmonare, non è una patologia limitata all'apparato respiratorio, ma si diffonde a livello sistemico. Infatti la causa prima di BPCO, il fumo, insieme ad altre patologie, cardiovascolari, metaboliche renali ed a fattori di rischio quali l'iperlipidemia, l'obesità, l'ipertensione e la sedentarietà può contribuire allo sviluppo di malattie croniche¹. Nei pazienti BPCO i decessi sono prevalentemente causati da comorbidità cardiovascolari più che da complicanze della BPCO stessa. Inoltre la ridotta funzionalità respiratoria aumenta il rischio di complicazioni e mortalità per aritmie, eventi coronarici e cardiovascolari, infarto cerebrale, embolia polmonare in quanto le limitazioni del flusso aereo peggiorano la prognosi e, comunque, la qualità di vita². Inoltre va ricordato che l'aumentato rischio di sviluppare patologie cardiovascolari, tra cui, soprattutto, lo Scompenso Cardiaco (SC) è da ascrivere al cronico stato infiammatorio locoregionale e sistemico. Si prevede che questa affezione cronica sia destinata in futuro ad un inesorabile incremento, dovuto soprattutto alla sempre più elevata aspettativa di vita ed al miglioramento dei mezzi sia diagnostici che terapeutici.

Nello SC si riscontra che la prevalenza della BPCO varia dal 10 al 40%, una comorbidità dipendente soprattutto dall'età avanzata caratteristica di entrambe le patologie e dalla ricca rappresentazione dei comuni fattori di rischio con conseguente maggiore gravità del quadro clinico che rende necessaria una strategia terapeutica basata su due classi farmacologiche, β -bloccanti e β -agonisti, diametralmente opposte e con un impatto negativo l'una sull'altra³.

La gestione delle due patologie associate impone un atteggiamento clinico rigoroso, specie nella fase diagnostica della BPCO, evitando attribuzioni diagnostiche improprie e approssimazioni valutative, non basate sulla documentazione strumentale della funzionalità respiratoria, indispensabile nel quantificare l'entità della broncopneumopatia.

In considerazione di quanto sopra, le comorbidità croniche della BPCO devono essere accuratamente ricercate e valutate per un appropriato inquadramento diagnostico e di gravità. Inoltre, tenuto conto che le terapie abitualmente indicate e praticate nella BPCO hanno efficacia limitata, sono puramente sintomatiche e non modificano la storia naturale della malattia, il paziente con BPCO va trattato non solo per la parte respiratoria, ma anche per le comorbidità in particolare cardiovascolari, in quanto vi sono evidenze che un'impostazione terapeutica a tutto campo sia in grado di modificare sia la morbilità sia la mortalità di tali pazienti.

A tal fine, come ampiamente suggerito dalla letteratura pneumologica, si raccomanda l'esecuzione di una spirometria che rappresenta il test strumentale di riferimento per la diagnosi, la stadiazione della BPCO e per la valutazione dello stato di reversibilità dell'ostruzione delle vie aeree, prima di iniziare la terapia con β -bloccanti⁴.

Assodato che non tutto ciò che di respiratorio esiste nel paziente con scompenso è compromissione del cuore destro, così come non tutta la dispnea manifestata da un paziente enfisematoso è legata forzatamente ed esclusivamente alla patologia primitiva polmonare, dobbiamo sempre tenere presente le interazioni tra le due morbosità per non rischiare di ritardare o addirittura ignorare la comorbidità, che può portare alla rinuncia, sovente ingiustificata, dell'uso di farmaci β -bloccanti, notoriamente cruciali nel trattamento dello SC.

Una recente metanalisi Cochrane ha concluso che l'utilizzo di β -bloccanti cardioselettivi risulta sicuro e ben tollerato nei soggetti affetti da BPCO e, come aspetto ancor più rilevante, la loro assunzione non risultava interferire con la stimolazione della muscolatura bronchiale da parte dei farmaci β 2-agonisti routinariamente utilizzati per via inalatoria. In termini di prognosi e mortalità, in uno studio retrospettivo e di coorte (database del servizio sanitario scozzese **TARDIS, Tayside Respiratory Disease Information System**)⁵ sono stati valutati 5.977 pazienti di età superiore ai 50 anni, seguiti mediante un follow-up medio di 4.35 anni. I β -bloccanti utilizzati erano nell'88% dei casi cardioselettivi. Tra coloro che assumevano β -bloccanti 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 β 2-agonisti e/o corticosteroidi inalatori.

Lo studio CCP (Cooperative Cardiovascular Project) ha documentato come la prescrizione di un β -bloccante (nel 91% dei casi riferito dagli autori come β 1-selettivo) fosse in grado di ridurre significativamente la mortalità ad un anno ed il tasso di re-ospedalizzazione per problematiche broncopolmonari, rispetto ai pazienti non trattati con β -bloccanti (10% contro il 18.5 %, $p < 0.01$).

Si segnala che in questo CCP, l'utilizzo dei β -B non è risultato associato ad una riduzione della mortalità nei pazienti che assumevano simultaneamente β -A per via inalatoria. Per converso, in alcuni piccoli studi clinici è stata valutata l'interazione tra β -B e β -A con risultati inaspettatamente lusinghieri in termini di tollerabilità e prognosi.

In conclusione, non trova giustificazione, in presenza di SC + BPCO, la reticenza nella prescrizione dei β -bloccanti, almeno per quanto concerne i farmaci β 1-selettivi e rimane assodato che il trattamento con β -bloccanti è un caposaldo nella terapia del paziente cardiopatico e simultaneamente broncopneumopatico, sia nei pazienti con un'ostruzione moderata e irreversibile delle vie aeree ma anche per i soggetti che presentano una malattia più severa dove il β -blocco viene sostanzialmente ben tollerato.

È sempre opportuno iniziare la terapia con basse dosi e incrementare gradualmente il dosaggio di β -bloccanti cardioselettivi, osservando attentamente l'eziologia della dispnea nell'intento di valutare la reale ostruzione delle vie aeree prima di prescrivere β -agonisti ai pazienti con SC.

I β -bloccanti β 1-selettivi non attenuano l'effetto di broncodilatazione indotto dai farmaci β 2-agonisti. L'evidenza cumulativa, ricavata da trial clinici e da metanalisi, suggerisce che i β -bloccanti β 1-selettivi non dovrebbero essere sospesi o non prescritti in caso di coesistenza di BPCO e malattie cardiovascolari, per il fatto che i benefici da essi indotti nei pazienti cardiopatici con associata BPCO sono di gran lunga superiori ai rischi⁶.

I sintomi respiratori e il FEV1 non sono peggiorati in modo significativo dai β -bloccanti β 1-selettivi in corso di BPCO. Un farmaco β -bloccante β 1-selettivo come il metoprololo tartrato o succinato è risultato ben tollerato per un periodo di 3 mesi in 50 pazienti affetti da cardiopatia ischemica e concomitante BPCO di grado lieve o severo. In questa casistica, sia pure limitata per numero, i pazienti rimanevano privi di sintomi respiratori rilevanti e il FEV1 restava invariato.

La terapia β -B rimane un cardine per il trattamento nei pazienti con SC; va comunque considerato che l'insufficienza cardiaca è una sindrome caratterizzata dall'attivazione di diversi sistemi neuro-ormonali come il RAAS, il SNS (Sistema Nervoso Simpatico) e il sistema dei PN. Sino ad oggi l'approccio terapeutico si è basato su interventi farmacologici in grado di indurre una demodulazione di sistemi con significato prognostico negativo, in particolare il RAAS con farmaci ACE-i, con antagonisti del recettore AT1 dell'angiotensina II (ARB o Sartani) e con antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi e i SNS con farmaci β -bloccanti.

Oggi si è giunti allo sviluppo di una nuova classe di farmaci, gli ARNI (inibitori del recettore dell'angiotensina II) che inibiscono contemporaneamente la NEP (neprilisina) ed il recettore dell'angiotensina II. L'associazione Sacubutril/Valsartan⁷ è la capostipite di questa nuova classe farmacologica che coniuga i vantaggi del potenziamento del sistema PN (Peptidi Natriuretici)⁸ e delle chinine con l'inibizione del sistema RAAS (Sistema Renina Angiotensina Aldosterone) ottenendo un intervento farmacologico orientato a riequilibrare in maniera completa la sindrome neuro-ormonale.

Il sistema PN è costituito da 3 peptidi simili con proprietà protettive cardio-renali:

- PN atriale ANP
- PN di tipo B
- PN di tipo C

Questo sistema contrasta gli effetti cardiovascolari e renali legati all'attivazione RAAS mediando la maggior parte degli effetti biologici cardiaci e renali, favorisce la vasodilatazione, l'aumento della diuresi e natriuresi, l'inibizione della secrezione di renina, la riduzione del tono simpatico.

Effetti a livello organico dei PN:

- a livello cerebrale inibizione del SNS e stimolo della sete
- a livello cardiaco inibizione dell'ipertrofia e fibrosi ventricolare

- a livello vascolare rilascio della muscolatura liscia, diminuzione delle resistenze periferiche e riduzione del volume circolatorio
- a livello renale aumento della natriuresi, diuresi, aumento della permeabilità capillare glomerulare, riduzione della sintesi di renina
- a livello surrenale inibizione della sintesi di aldosterone.

I PN sono in grado di indurre una significativa riduzione delle resistenze vascolari sistemiche e della pressione arteriosa polmonare⁹.

La necessità di abbinare una demodulazione del RAAS all'inibizione della NEP è stata soddisfatta da una nuova classe farmacologica ARNI che sfrutta i vantaggi del potenziamento del sistema di PN attraverso l'inibizione della NEP e del blocco selettivo del recettore AT1 dell'Angiotensina II da parte degli AREB che comporta:

- inibizione dell'angiotensina II che viene formata attraverso le vie non ACE-dipendenti
- favorisce l'azione dell'angiotensina II libera che, non essendo in grado di legarsi ai recettori AT1 occupati dall'ARB, esercita la sua azione sui recettori AT II mediando, diversamente dagli effetti del legame con AT1, vasodilatazione e miglioramento della funzione vascolare e cardiaca¹⁰.

Si registra infine un mancato aumento della concentrazione e accumulo di bradichinina poiché non vi è blocco dell'enzima ACE, ciò si traduce in un rischio minore di angioedema rispetto all'ACE-i. Sacubitril/Valsartan consentendo una simultanea inibizione di NEP e RAAS .

Quindi questa nuova classe di farmaci, gli ARNI, ottiene due effetti farmacologici fondamentali: incremento degli effetti positivi del sistema dei PN e blocco degli effetti negativi dell'attivazione del RAAS¹¹⁻¹³.

BIBLIOGRAFIA

1. Nozzoli C, Genuini G, Fabbri ML. Broncopneumopatia cronica ostruttiva e comorbilità croniche. XV Congresso Nazionale FADOI, Bologna 16-19 maggio 2010. Italian Journal of Medicine 2011; 5S: S1-S2.
2. Mannino DM, Thorn D, Swense, et al. Complex chronic comorbidities of COPD. Eur Respir J 2008; 31: 204-12.
3. Mascarenhas J, Lourenço P, Lopes R, Azevedo A, Bettencourt P. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications. Am Heart J 2008; 155: 521-5.
4. Di Tano G, Frattini S, Pirelli S. Differenze tra betabloccanti nei pazienti con scompenso cardiaco e broncopneumopatia cronica ostruttiva. Giornale Italiano di Cardiologia 2011; 12: 588-95.

5. Short PM, Lipworth SIW, Elder DHJ, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of β blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: d2549.
6. Heart Failure Society of America. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006; 12: 10-38.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1476-88.
8. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
9. Marcus LS, Hart D, Packer M, Yushak M, et al. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patient with congestive heart failure. A double-blind placebo controlled, randomized crossover trial. *Circulation* 1996; 94: 318-9.
10. Borghi C, Rossi F. Position paper SIF-SIIA. Ruolo del sistema renina-angiotensina-aldosterone e dei farmaci che inibiscono tale sistema nelle malattie cardiovascolari: complessità e criticità. *Ipertensione e prevenzione cardiovascolare* 2015; 22: 43-71.
11. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci* 2016; 130: 57-77.
12. Coersin A et al Monografia Entresto Focus anno XX n°14 dicembre 2017
13. Solomon SD, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation: the PARADIGM-HF trial . *JACC Heart Fail* 2016; 4: 816-22.

Dott. Salvatore D'Antonio, UOC Broncopneumologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: skip50@libero.it