

Riacutizzazioni delle broncopneumopatie croniche ostruttive

Dario OLIVIERI, Elisa CALABRÒ e Emilio MARANGIO

*Dipartimento di Scienze Cliniche, Sezione di Clinica Pneumologica,
Università degli Studi, Parma*

Riassunto. - La storia naturale della broncopneumopatia cronica ostruttiva è caratterizzata dal progressivo declino della funzione respiratoria, della capacità all'esercizio fisico e dello stato generale di salute. Gli eventi più importanti che influiscono sulla storia clinica della malattia sono rappresentati dagli episodi di riacutizzazione, cioè dal peggioramento improvviso della sintomatologia e della funzione respiratoria, che richiedono l'intervento medico o l'ospedalizzazione, con incremento dei costi di gestione della malattia. Le cause più frequenti di riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva sono costituite da infezioni batteriche o virali, ma anche la presenza di altre patologie può avere un ruolo eziologico. Le riacutizzazioni pongono il problema di una periodica stadiazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva con conseguente revisione della programmazione terapeutica.

Parole chiave: broncopneumopatia cronica ostruttiva, riacutizzazione, infezioni respiratorie.

Summary (*Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*). - Chronic obstructive pulmonary disease is characterised by a progressive decline in lung function, reduced exercise performance, and worsening of health status. Exacerbations are important clinical events in chronic obstructive pulmonary disease and are defined as sudden worsening of respiratory symptoms and function requiring medical intervention. The most common causes of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations are bacterial or viral infections, but comorbidity may be important. A major issue is the decision regarding home management or hospital management of exacerbations. Because of exacerbations, a frequent assessment of severity of chronic obstructive pulmonary disease is required for targeting pharmacological therapy.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, respiratory infections.

Definizione

Nonostante la immediata accezione del termine "riacutizzazione", esistono ancora notevoli difficoltà nella sua esatta definizione sia dal punto di vista clinico che in ricerca.

Vi è un generale consenso nel ritenere che per riacutizzazione debba intendersi "il prolungato peggioramento delle condizioni di stabilità di un paziente affetto da broncopneumopatia cronica ostruttiva, che va al di là delle normali variazioni quotidiane, ha inizio acuto e necessita di modificazioni della abituale terapia" [1].

Più difficile è definire cosa faccia individuare clinicamente gli episodi di riacutizzazione. Secondo Anthonisen *et al.* [2], che hanno condotto uno dei primi e più convincenti studi clinici controllati sul trattamento delle riacutizzazioni, esse possono essere distinte in tre tipi:

- tipo I: riacutizzazioni caratterizzate da aumento della dispnea, aumento dell'espettorato e aumento della (o viraggio verso la) purulenza dell'espettorato;
- tipo II: riacutizzazioni caratterizzate da due dei sintomi suddetti;
- tipo III: riacutizzazioni caratterizzate da uno dei tre sintomi detti e, in aggiunta ulteriori disturbi del tipo tosse, sibili, bruciore di gola, rinite, aumento almeno del 20% della frequenza respiratoria o cardiaca basale.

Fisiopatologia delle riacutizzazioni

Si ritiene attualmente che esistano forme diverse di broncopneumopatia cronica ostruttiva per storia naturale e gravità. Fattori genetici e ambientali influiscono sull'evoluzione della malattia, determinando

fenotipi clinici diversi, spesso di difficile caratterizzazione. L'origine della malattia da bronchite cronica ipersecretiva o da cronicizzazione di forme asmatiche dell'infanzia possono verosimilmente modificare il tipo ed il grado dell'ostruzione bronchiale nel corso degli anni.

Tuttavia, in corso di broncopneumopatia cronica ostruttiva clinicamente stabile, si riconosce sempre un certo grado di infiammazione bronchiale o alveolare, con ipersecrezione di muco, riduzione del calibro delle vie aeree e distruzione alveolare. I mediatori chimici responsabili della flogosi, dell'ipersecrezione e del danno provengono dal maggior numero e/o dalla maggiore attivazione di cellule come i neutrofili e gli eosinofili.

In corso di riacutizzazione, si ritiene che i meccanismi della flogosi siano attivati con maggiore frequenza ed entità, anche se in maniera differente, rendendo ragione della sintomatologia clinica delle riacutizzazioni e della loro variabile gravità.

Con riferimento alla sintomatologia identificata da Anthonisen *et al.* [2], la dispnea, ad esempio, può essere dovuta tanto a broncospasmo, variabile per entità e durata, quanto ad aumento di spessore della parete bronchiale per infiltrazione di cellule infiammatorie, edema e ristagno di muco nelle vie aeree. Nel corso di riacutizzazioni sono state documentate significative riduzioni della velocità di picco di flusso espiratorio (PEFR), volume espiratorio forzato in un secondo (FEV₁) e capacità vitale forzata (FVC) che rispondono al trattamento con broncodilatatori e analoghe alterazioni che richiedono invece trattamenti più o meno prolungati con corticosteroidi [3, 4]. L'infiltrazione da parte di cellule infiammatorie della parete bronchiale è stata documentata sia in caso di broncopneumopatia cronica ostruttiva stabile, quando cellule CD8+ e neutrofili rivestono un ruolo predominante [5] sia in corso di riacutizzazione, quando cellule CD4+ ed eosinofili prevalgono [6]. L'edema della sottomucosa bronchiale, per quanto transitorio e potenzialmente utile per l'apporto di proteine ed enzimi nel muco bronchiale, riduce il lume bronchiale e contribuisce ad alterare la viscosità e la quantità di secrezioni ristagnanti nelle vie aeree.

L'ipersecrezione mucosa è verosimilmente legata sia all'ipertrofia delle ghiandole tubulo-acinose della trachea e dei bronchi, sia all'iperplasia delle cellule caliciformi dell'epitelio. La flogosi cronica delle vie aeree modifica la struttura anatomica bronchiale e le caratteristiche fisico-chimiche del muco prodotto dalle cellule muco-secerenti. L'aumentata espettorazione è solo un indice dell'aumentata quantità di muco prodotto. Più difficile definire quanta parte dell'ostruzione bronchiale sia dovuta al ristagno di muco nelle vie aeree, anche in considerazione della variabile efficacia dei farmaci mucolitici o mucoregolatori nel ridurre l'ipersecrezione bronchiale o modificare le caratteristiche reologiche del muco [7].

La purulenza dell'espettorato è legata alla presenza nel muco sia di neutrofili che di eosinofili. La presenza di un elevato numero di neutrofili in corso di riacutizzazione è stata più volte segnalata così come i rapporti tra purulenza e colore dell'espettorato [8]. La degranulazione neutrofila comporta rilascio di elastasi ed altre proteine che danneggiano le strutture alveolari, riducono la *clearance* muco-ciliare, stimolano la produzione di muco dalle cellule muco-secerenti, favoriscono la diapedesi cellulare e l'edema interstiziale. Sembra che nelle riacutizzazioni lievi, il più potente fattore chemiotattico per i neutrofili sia il leucotriene LTB₄ e nelle riacutizzazioni gravi l'interleuchina-8 (IL-8) [9, 10]. In corso di riacutizzazione, altri fattori, quali il *tumor necrosis factor-α* (TNF-α) e il *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) sono stati trovati aumentati nell'espettorato e nel liquido di lavaggio bronco-alveolare (BAL), suggerendo che meccanismi di facilitata espressione di molecole di adesione possono facilitare rispettivamente la migrazione cellulare e attivare direttamente i neutrofili (TNF-α) e promuovere la differenziazione di neutrofili e macrofagi e la loro attivazione (GM-CSF) [11]. L'elevato numero di eosinofili e la loro attivazione in corso di riacutizzazione potrebbe suggerire un fenotipo "asmatico" della broncopneumopatia cronica ostruttiva. In realtà, a fronte di un aumento anche di trenta volte degli eosinofili e della *eosinophil chemotactic protein* (ECP) sierica, durante riacutizzazione, sono stati segnalati livelli normali di espressione di IL-5 e scarsa degranulazione cellulare, contrariamente a quanto osservato nell'asma [12, 13]. Anche in questo caso, sembra essere in causa la aumentata produzione di TNF-α che, aumentando l'espressione di *regulated upon activation normal T cell expressed and secreted* (RANTES), favorirebbe il richiamo di eosinofili [6]. La presenza di eosinofili in elevato numero è responsabile del rilascio di mediatori quali *major basic protein* (MBP), ECP, *matrix metalloproteinase* (MMP), *platelet activating factor* (PAF) e rende ragione dell'efficacia dei corticosteroidi nel trattamento delle riacutizzazioni in alcuni pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva [14].

Cause delle riacutizzazioni

Si ritiene attualmente che le cause di riacutizzazione siano diverse. Le più frequenti sono quelle infettive, batteriche e virali, ma anche disturbi metabolici, cardiocircolatori, la concomitanza di altre patologie, possono costituire complicanza o causa di esacerbazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Meritano di essere trattate separatamente e distinte.

Riacutizzazioni batteriche

Si ritiene da tempo che alcuni batteri, isolati in pazienti in fase stabile di broncopneumopatia cronica

ostruttiva, siano anche causa di riacutizzazione infettiva. *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* sono i più frequenti, ma anche *Moraxella catarrhalis* e *Pseudomonas* sono stati frequentemente isolati.

Il potenziale meccanismo d'azione con il quale i batteri sono causa della sintomatologia in corso di riacutizzazione riguardano l'ipersecrezione di muco, la riduzione del battito ciliare, il danno sull'epitelio bronchiale e la liberazione di citochine proinfiammatorie quali IL-6, IL-8 e TNF- α . La produzione di alcune citochine giustifica la neutrofilia dell'espettorato, indipendentemente dalle specie isolate.

In realtà, alcuni germi sono sempre presenti e colonizzano nelle secrezioni di pazienti affetti da broncopatia cronica. E' difficile, pertanto, attribuire la riacutizzazione ad un singolo germe. Secondo alcuni autori, non vi sono sufficienti evidenze per attribuire ai batteri un ruolo predominante nelle riacutizzazioni. E' anche possibile che i germi vadano incontro a modificazioni del ceppo batterico, con conseguente difficile identificazione del ceppo originario.

Alcune perplessità derivano anche dai risultati incerti ottenuti con trattamento antibiotico delle riacutizzazioni rispetto al placebo [15]. Una recente meta-analisi ha indicato che il trattamento antibiotico ha effetto positivo sulle riacutizzazioni [16]. E' probabile che solo alcuni sottogruppi di pazienti possano beneficiare del trattamento antibiotico, in particolare i pazienti con riacutizzazioni gravi.

Di recente è stato segnalato che anche *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia* spp, batteri intracellulari che condividono alcune caratteristiche con i virus, sono responsabili di riacutizzazioni. In questi casi la risposta immunitaria dell'organismo assume importanza fondamentale e la giovane età di soggetti con infezione da *Mycoplasma* rende ragione della facile risoluzione delle riacutizzazioni. La frequenza con cui la *Chlamydia* è stata identificata in episodi di riacutizzazione varia dal 5 al 34% [17, 18].

Riacutizzazioni virali

E' noto che i virus danneggiano l'epitelio delle vie aeree, determinando perdita delle cellule ciliate, ipersecrezione di muco e trasudazione plasmatica nel lume delle vie aeree. Inoltre, le infezioni virali aumentano la reattività bronchiale, facilitando la tendenza al broncospasmo. Questo meccanismo può essere legato ad una aumentata produzione di endotelina 1 o ad un effetto diretto sui recettori muscarinici.

Va tenuto presente, inoltre, che le infezioni virali facilitano le infezioni batteriche secondarie con sovrapposizione e potenziamento del broncospasmo e dell'ipersecrezione.

Dimostrare il ruolo delle infezioni virali in singoli pazienti con riacutizzazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva è molto difficile. La sierocorrispo-

ne verso virus specifici non è sempre contemporanea al peggioramento della sintomatologia e gli esami culturali hanno spesso dato risultati contrastanti. Indagini più recenti condotte con PCR hanno indicato nei *Rhinovirus* gli agenti più frequentemente in causa in corso di riacutizzazione.

Altre cause di riacutizzazione

Oltre alle cause principali, infettive, altre cause possono determinare riacutizzazione (Tab. 1).

Indagini recenti hanno segnalato, inoltre, che anche il biossido d'azoto (NO₂), il biossido di zolfo (SO₂) e l'ozono (O₃) possono svolgere un ruolo nella infiammazione bronchiale. La loro azione aumenta la neutrofilia nell'espettorato e la liberazione di istamina [19]. Inoltre, è aumentata anche la reattività bronchiale spontanea o conseguente all'inalazione di allergeni [20]. Non vi è dubbio, comunque, che l'inquinamento atmosferico determini un aumento dei ricoveri ospedalieri e delle riacutizzazioni bronchiali, come dimostrato da studi epidemiologici [21, 22].

Valutazione della gravità delle riacutizzazioni

La gravità delle riacutizzazioni è importante nella programmazione terapeutica e, in particolare, nella decisione di ricoverare il paziente in ospedale e sottoporlo a ventilazione meccanica, oltre che farmacologica.

Le riacutizzazioni lievi sono caratterizzate da peggioramento dei sintomi tipici della broncopneumopatia cronica ostruttiva: aumento della tosse e dell'espettorato, accompagnati o meno da dispnea, e

Tabella 1. - Cause di riacutizzazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva (*)

<i>Cause principali</i>	- infezioni delle vie respiratorie (virali e batteriche)
<i>Cause secondarie</i>	- polmonite - scompenso cardiaco destro o sinistro o aritmie - embolia polmonare - pneumotorace spontaneo - somministrazione inappropriata di ossigeno - farmaci (ipnotici, tranquillanti, diuretici) - disturbi metabolici (diabete, squilibri elettrolitici) - condizioni di scarsa nutrizione - altre malattie (emorragia digestiva) - patologie respiratorie terminali (fatica dei muscoli respiratori)

(*) Modificata dalle Linee guida della European Respiratory Society.

aumento della frequenza respiratoria. La febbre può essere presente, ma non è indispensabile per riconoscere l'origine infettiva della riacutizzazione. Spesso ciò che cambia è solo il colore e la consistenza dell'espettorato che da biancastro diviene giallo o verde e la limitazione delle attività quotidiane.

Le riacutizzazioni più gravi si accompagnano a cefalea, cianosi, coinvolgimento dei muscoli respiratori accessori e comparsa o aumento degli edemi declivi. Oltre al broncospasmo e alla dispnea l'atteggiamento posturale del paziente può diventare obbligato e possono comparire disturbi neuropsichici, quali variazioni dello stato di coscienza.

In ambiente ospedaliero è possibile effettuare esami più approfonditi in pazienti con frequenza respiratoria superiore a 25 atti/min, tachicardia superiore a 110 bpm, torpore e febbre elevata. In questi casi l'emogasanalisi consente di valutare l'opportunità di un trattamento intensivo o semi-intensivo respiratorio. Valori di PaO₂ inferiori a 50 mmHg e/o di PaCO₂ maggiori di 70 mmHg sono indicativi di riacutizzazioni gravi e richiedono interventi di emergenza [23].

Trattamento delle riacutizzazioni

In base alla gravità delle riacutizzazioni, può essere programmato un trattamento solo farmacologico, con associata ossigeno terapia o con il supporto di ventilazione meccanica.

Terapia medica

I farmaci comunemente usati e variamente associati per controllare le riacutizzazioni sono i broncodilatatori, i corticosteroidi e gli antibiotici. La loro scelta è determinata dal possibile riconoscimento dell'eziologia della riacutizzazione o dal presunto effetto sulle alterazioni morfostrutturali bronchiali alveolari. In genere le tre categorie di farmaci dette vengono variamente associate per periodi anche diversi di trattamento.

Broncodilatatori

I broncodilatatori dovrebbero essere sempre usati in corso di riacutizzazione o il loro dosaggio aumentato. Il dosaggio dipende infatti dalla gravità della riacutizzazione, dalla valutazione della malattia preesistente e dalla presenza di malattie concomitanti particolarmente cardiache. I farmaci di prima scelta sono i β_2 -agonisti eventualmente associati agli anticolinergici. Si usano dosi dai 2,5 ai 5 mg di salbutamolo (10-20 gocce di soluzione) per via aerosolica mediante nebulizzatore, corrispondenti a 0,6-1 mg erogati mediante inalatori pressurizzati dotati di dosimetro (6-10 inalazioni) da

ripetere ogni 6-8 ore. L'associazione con gli anticolinergici (ipratropio o oxitropio bromuro) consentono di dimezzare le dosi dei β_2 -agonisti ed è consigliata in pazienti con aritmie cardiache.

La somministrazione di broncodilatatori verrà continuata per 24-48 ore e può essere sostituita successivamente con β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (salmeterolo o formoterolo) singolarmente o in associazione con gli anticolinergici.

Scopo principale della terapia con broncodilatatori è di mantenere una sufficiente ossigenazione (PaO₂ maggiore di 50 mmHg) per almeno due settimane.

Molto usata in passato, la teofillina [28] è oggi impiegata meno, per la necessità di mantenere un ottimale intervallo terapeutico di concentrazioni plasmatiche, specialmente in pazienti con malattie concomitanti. L'efficacia della teofillina è comunque dimostrata per il suo effetto non solo sul broncospasmo ma anche sulla *clearance* mucociliare, sulla contrazione dei muscoli diaframmatici e sulla riduzione delle resistenze vascolari polmonari.

Antibiotici

Andrebbero usati solo in caso di riacutizzazione infettiva, caratterizzata da febbre elevata e purulenza dell'espettorato. Tuttavia alcune indagini hanno evidenziato un effetto positivo della terapia antibiotica, indipendentemente dalla sicura identificazione dell'agente responsabile della riacutizzazione [16]. L'uso indiscriminato degli antibiotici è comunque sconsigliato e dovrebbe essere limitato alla identificazione dell'agente batterico ed alla definizione della sua sensibilità agli antibiotici. In considerazione dei germi più frequentemente in causa (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*) le principali classi di antibiotici possono essere utilizzate, preferendo la via di somministrazione orale. Poiché le riacutizzazioni più gravi sono legate alle infezioni da *Pseudomonas* ed *Enterobacteriaceae* in questo caso gli aminoglicosidi e i carbapenemici vengono consigliati dalle linee guida internazionali (Tab. 2).

L'antibiototerapia, una volta iniziata, dovrebbe essere continuata per almeno 5-7 giorni e modificata solo dopo la sua provata inefficacia.

Corticosteroidi

Nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, i corticosteroidi possono essere somministrati per via sistemica o inalatoria. Alla via sistemica, molto usata in passato, viene oggi preferita la via inalatoria, responsabile di minori effetti collaterali. Tuttavia nelle riacutizzazioni la via sistemica può essere usata per la rapidità d'azione. Non esistono sufficienti studi clinici

Tabella 2. - Scelta degli antibiotici indicati nelle riacutizzazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva

Fattori di rischio	Principali patogeni	Antibiotici di scelta
BPCO lieve-moderata FEV ₁ >50% valore teorico Non comorbidità Occasionali Esacerbazioni (4/anno)	Virus <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	Nessun trattamento ^(a) Amoxicillina/clavulanico Cefalosporine 2 ^a generazione TMP/SMZ Macrolidi
BPCO grave FEV ₁ <50% valore teorico Comorbidità Frequenti esacerbazioni	come sopra <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Fluorochinolonici Cefalosporine 3 ^a generazione + aminoglicosidi

(a) Nessun trattamento (osservazione) nei casi lievi - considerare terapia antibiotica in assenza di miglioramento spontaneo o in presenza di peggioramento della funzione respiratoria. *Abbreviazioni:* BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; FEV₁: volume espiratorio forzato in un secondo; TMP/SMZ: trimetoprim-sulfametossazolo.

controllati che indichino i dosaggi preferibili e la durata del trattamento in rapporto alla gravità delle riacutizzazioni. Alcuni studi hanno dimostrato un rapido miglioramento della funzione respiratoria e correzione dell'ipossimemia rispetto ai controlli [24,25]. Le dosi consigliate sono di 0,5 mg/kg/die di prednisolone in una unica o due somministrazioni giornaliere. In alcuni studi sono state usate dosi elevate in unica somministrazione (125 mg di metilprednisolone), endovena ogni sei ore nelle prime 72 ore con dosi decrescenti (da 60 a 10 mg) per alcune settimane [26].

Gli effetti collaterali degli steroidi sono rappresentati, innanzitutto, dall'iperglicemia, che può costringere all'interruzione del trattamento, dall'osteoporosi e dalla maggiore suscettibilità alle infezioni. Va sottolineato inoltre l'effetto meno evidente, ma altrettanto importante, sui muscoli respiratori specialmente in pazienti sottoposti a ventilazione meccanica. La miopatia conseguente alla terapia cortisonica può essere responsabile di grave insufficienza ventilatoria e di difficoltà di svezzamento dai ventilatori. Revisioni recenti della letteratura hanno segnalato che effetti sovrapponibili a quelli ottenuti con alte dosi di corticosteroidi possono essere raggiunti anche con dosi inferiori e già nelle prime 72 ore dall'inizio della terapia. E' probabile pertanto che questa segnalazione venga adottata in futuro per ridurre gli effetti collaterali di questi farmaci [27].

Ossigenoterapia

L'ossigenoterapia può essere iniziata in occasione di una riacutizzazione o continuata dopo controllo dei gas ematici. La PaO₂ dovrebbe essere portata al di sopra dei 65 mmHg, se inferiore, e la saturazione arteriosa al di sopra del 92%. Il controllo gasanalitico va ripetuto frequentemente per evitare aumenti della

PaCO₂ [28]. La somministrazione dell'ossigeno andrebbe effettuata con sondino faringeo (in genere poco tollerato) o maschera di Venturi. Più frequentemente vengono usati occhiali nasali, adatti specialmente per la somministrazione di O₂ a bassi flussi. L'uso della maschera di Venturi, in corso di riacutizzazioni, permette una più lunga persistenza dei valori di saturazione raggiunti [29].

Ventilazione meccanica

La ventilazione meccanica non invasiva è entrata di recente nel trattamento di pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva specialmente in caso di peggioramento improvviso della funzione respiratoria. La ventilazione meccanica non invasiva consente di migliorare gli scambi gassosi e ridurre il lavoro respiratorio senza ricorrere ad intubazione dei pazienti ricoverati in terapia intensiva. La ventilazione meccanica non invasiva può essere effettuata con attrezzature capaci di generare una pressione negativa (polmone d'acciaio o corazza) o pressioni positive. I ventilatori a pressione positiva possono garantire una ventilazione pressometrica o volumetrica, con numerosi vantaggi rispetto alla ventilazione mediante intubazione. I primi lavori che hanno segnalato l'efficacia della ventilazione meccanica non invasiva nel trattamento delle riacutizzazioni hanno dimostrato che il ricovero ospedaliero era ridotto così come la mortalità intraospedaliera e la necessità di intubazione endotracheale [30]. L'efficacia del trattamento è tanto maggiore quanto più precoce è il suo inizio. Inoltre il miglior esito si ottiene nelle alterazioni più gravi degli scambi gassosi [31]. Il parametro sul quale basare la decisione per la ventilazione meccanica non invasiva è l'acidosi respiratoria (pH inferiore a 7,35). Possono essere usate maschere nasali o facciali in rapporto alla

compliance del paziente e per durata anche prolungata. L'associazione della ventilazione meccanica non invasiva alla terapia medica modifica positivamente la prognosi di pazienti con riacutizzazione grave.

Altre terapie

Pochi altri farmaci sono indicati nel trattamento delle riacutizzazioni. Nonostante che farmaci mucolitici possano modificare la consistenza del secreto ristagnante nelle vie aeree, non esistono studi controllati che ne indichino la loro applicazione in modo estensivo nelle linee guida internazionali.

Pochi studi esistono anche sul ruolo delle fisioterapia per il drenaggio delle secrezioni e per migliorare la funzione dei muscoli respiratori. E' probabile che la fisioterapia sia più efficace nel modificare la situazione di fondo di un paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva stabile che nel risolvere singoli episodi di riacutizzazione.

L'acetazolamide, inibitore dell'anidasi carbonica, è stata usata come acidificante per ridurre i bicarbonati ed aumentare il drive ventilatorio. Nonostante alcuni studi abbiano confermato il meccanismo d'azione, non sono evidenti i vantaggi clinici del trattamento [32].

In considerazione dei fattori di rischio che possono determinare le riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva la loro rimozione può prevenire il peggioramento della malattia. Attualmente, non esistono farmaci per cui sia stata definitivamente dimostrata l'efficacia nel ridurre la frequenza di riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Lavoro presentato su invito.

Accettato il 18 giugno 2003.

BIBLIOGRAFIA

- Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117(5 Suppl 2):398S-401S.
- Anthonisen R, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
- Fernandez A, Lazaro A, Garcia A, Aragon C, Cerda E. Bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease on mechanical ventilation. Utilization of metered-dose inhalers. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:164-8.
- Davies L, Angus RM, Calverly 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.
- Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD8+ T-Lymphocytes in the peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:822-6.
- Zhu J, Qiu YS, Majumdar S, Gamble E, Matin D, Turato G, Fabbri LM, Barnes N, Saetta M, Jeffery PK. Exacerbations of bronchitis: bronchial eosinophilia and gene expression for interleukin-4, interleukin-5, and eosinophil chemoattractants. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:109-16.
- Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001;322:1271-4.
- Stockley RA, Bayley D, Hill SL, Hill AT, Crooks S, Campbell EJ. Assessment of airway neutrophils by sputum colour: correlation with airways inflammation. *Thorax* 2001;56:366-72.
- Crooks SW, Bayley DI, Hill SL, Stockley RA. Bronchial inflammation in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: the role of leukotriene B4. *Eur Respir J* 2000;15:274-80.
- Gompertz S, O'Brien C, Bayley D, Hill SL, Stockley RA. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2001;17:1112-9.
- Aaron S, Angel JB, Lunau M, Wright K, Fex C, Le Saux N, Dales RE. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:349-55.
- Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A, Calcagni P, Mapp CE, Ciaccia A, Fabbri LM. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1646-52.
- Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Mapp CE, Pieno M, Zanguochi G, Del Prete G, Fabbri LM. Airway eosinophilia and expression of interleukin-5 protein in asthma and in exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 1996;26:766-74.
- Chanez P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, Enander I, Li D, Jeffery PK, Bousquet J. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1529-34.
- Sachs AP, Koeter GH, Groenier KH, van der Waaij D, Schiphuis J, Meyboom-de Jong B. Changes in symptoms, peak expiratory flow, and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Thorax* 1995;50:758-63.
- Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:957-60.
- Mogulkoc N, Karakurt S, Isalska B, Bayindir U, Celikel T, Korten V, Colpan N. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:349-53.
- Karnak D, Beng Sun S, Beder S, Kayacan O. Chlamydia pneumoniae infection and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2001;95:811-6.
- Nordenhall C, Pourazar J, Blomberg A, Levin JO, Sandstrom T, Adelroth E. Airway inflammation following exposure to diesel exhaust: a study of time kinetics using induced sputum. *Eur Respir J* 2000;15:1046-51.
- Devalia JL, Rusznak C, Herdman NU, Trigg CJ, Tarraf H, Davies RJ. Effect of nitrogen dioxide and sulphur dioxide on airway response of mild asthmatic patients to allergen inhalation. *Lancet* 1994;344:1668-71.

21. Sunyer J, Saez M, Murillo C, Castellsague J, Martinez F, Anto JM. Air pollution and emergency room admission for chronic obstructive pulmonary disease: a 5-year study. *Am J Epidemiol* 1993;137:701-5.
22. Sunyer J, Schwartz J, Tobias A, Macfarlane D, Garcia J, Anto JM. Patients with chronic obstructive pulmonary disease are at increased risk of death associated with urban particle air pollution: a case-crossover analysis. *Am J Epidemiol* 2000;151:50-6.
23. Paggiaro PL, Petruzzelli S, Viegi G, Dente FL. Trattamento delle esacerbazioni della BPCO. In: Giuntini C (Ed.). *La broncopneumopatia cronica ostruttiva*. Pisa: Primula multimedia; 2000. p. 117-26.
24. Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med* 1980;92:753-8.
25. 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* 1996;154:407-12.
26. Niewoehner D, 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. *N Engl J Med* 1999;340:1941-7.
27. Wood-backer R, Walters EH, Gibson P. Oral corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD001288.
28. Bach PB, Brown C, Gelfand SE, McCrory DC; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; American College of Chest Physicians. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med* 2001;134:600-20.
29. Agusti AG, Carrera M, Barbe F, Munoz A, Togores B. Oxygen therapy during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;5:226-75.
30. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F, et al. Non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
31. Ambrosino N, Foglio K, Rubini F, Clini E, Nava S, Vitacca M. Non-invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. *Thorax* 1995;50:755-7.
32. Jones PW, Greenstone M. Carbonic anhydrase inhibitors for hypercapnic ventilatory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD002881.