



reviews

Una revisione sistematica dell'efficacia dei broncodilatatori sulla capacità all'esercizio nei pazienti con BPCO*

Jeroen J.W. Liesker, MD; Peter J. Wijkstra, MD, PhD; Nick H.T. Ten Hacken, MD, PhD; Gerard H. Koëter, MD, PhD; Dirkje S. Postma, MD, PhD; Huib A.M. Kernstjens, MD, PhD

Uno dei maggiori obiettivi della terapia broncodilatatrice nei pazienti con BPCO è di ridurre la limitazione al flusso nelle vie aeree e, di conseguenza, aumentare la tolleranza alla dispnea e all'esercizio. Il punto focale di questa revisione sistematica è di valutare l'efficacia del trattamento con β -agonisti, anticolinergici, e teofilline sulla dispnea, e sulla capacità all'esercizio sia a carico costante che a carico progressivo. Sono stati selezionati 33 studi, randomizzati, a doppio cieco, caso-controllo, scritti in inglese. Questa revisione evidenzia che circa metà degli studi mostrano un effetto significativo della terapia broncodilatatrice sulla capacità all'esercizio. Gli agenti anticolinergici hanno un significativo effetto benefico nella maggior parte degli studi, specialmente quando valutati con protocolli a carico costante. C'è una tendenza verso un migliore effetto di alte dosi di anticolinergici confrontati con basse dosi. I β_2 -stimolanti a breve durata di azione hanno un effetto favorevole sulla capacità all'esercizio in più dei due terzi degli studi; sorprendentemente, la situazione è meno chiara per i β_2 -stimolanti a lunga durata di azione. La maggior parte dei risultati dei lavori pubblicati sulle teofilline e sul loro effetto sull'esercizio sono negativi. Non sono stati fatti sufficienti studi di confronto diretto sulle differenti classi di broncodilatatori per dare una ragionevole preferenza ad uno piuttosto che ad un altro. L'aggiunta di un secondo broncodilatatore non si è dimostrata vantaggiosa per migliorare i risultati del test da sforzo, ma non è stato studiato in modo esaustivo ed in un numero sufficiente di studi. La maggior parte degli studi mostrano un miglioramento nelle scale della dispnea, anche in assenza di miglioramenti nella capacità all'esercizio. (CHEST Edizione Italiana 2002; 2:50-61)

Parole chiave: anticolinergici; β_2 -stimolanti; broncodilatatori, BPCO, capacità all'esercizio; β_2 -stimolanti a lunga durata d'azione

Abbreviazioni: B_{max}=massimo punteggio nella scala di Borg; ICE=cicloergometro incrementale; 6-MWD=distanza percorsa in 6 minuti di camminata; 12-MWD=distanza percorsa in 12 minuti di camminata; TTE=tempo per l'esaurimento; $\dot{V}CO_2$ max=massima produzione di CO₂; $\dot{V}O_2$ max=massimo consumo di ossigeno; Wmax=carico di lavoro massimale

La BPCO è uno dei maggiori problemi sanitari mondiali, e sia la morbidità che la mortalità sono in aumento.¹ Attualmente non esistono cure per la BPCO, e molta attenzione è stata posta sulla ces-

sazione dall'abitudine al fumo di tabacco come la sola misura efficace sia nella prevenzione che nella prognosi della BPCO. Visto che questo è vero solo nel 20% dei pazienti,² il trattamento sintomatico con broncodilatatori costituisce attualmente la terapia più in uso.³⁻⁵ Uno dei risultati principali della terapia con broncodilatatori è quello di ridurre la limitazione al flusso nelle vie aeree e, di conseguenza, aumentare la tolleranza alla dispnea e all'esercizio. L'obiettivo di questa revisione sistematica è di valutare gli effetti del trattamento broncodilatatore sulla capacità all'esercizio. Basandoci sulla ricerca in MEDLINE della letteratura, ci siamo posti le seguenti domande: (1) La terapia broncodilatatrice aumenta la capacità all'esercizio nei pazienti con BPCO? (2) L'effetto è

*Dal Department of Pulmonary Diseases, University Hospital Groningen, Groningen, the Netherlands.

Il Dr. Liesker ha ricevuto il dottorato di ricerca da AstrZeneca BV, Zoetermeer, the Netherlands.

Manoscritto ricevuto il 2 novembre, 2000, revisione accettata il 23 maggio, 2001.

Corrispondenza: Jeroen J.W. Liesker, MD, Deptment of Pulmonary Diseases, University Hospital Groningen, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, the Netherlands; e-mail: J.J.W. Liesker@int.azg.nl

(CHEST 2002; 121:597-608)

diverso per le tre categorie di broncodilatatori, anti-colinergici, β_2 -stimolanti e derivati delle xantine? (3) La combinazione di broncodilatatori ha un effetto aggiuntivo rispetto alla monoterapia? (4) L'effetto di una specifica classe di broncodilatatori è paragonabile sia nel test da sforzo a carico costante che in quello a carico progressivo? A questo scopo, per prima cosa descriviamo i test da sforzo più comunemente usati, divisi in test a carico progressivo ed a carico costante, come pure la nostra strategia nella ricerca della letteratura.

TEST DA SFORZO

Per valutare la capacità all'esercizio si usano diversi protocolli a seconda dello scopo dello studio. Gli esami possono essere classificati come a carico costante ed a carico progressivo, ed entrambi misurano aspetti diversi della capacità all'esercizio (Tabella 1). Il termine a *carico costante* è usato per indicare un ritmo di lavoro più o meno costante durante il test. Il test da sforzo a carico progressivo valuta la massima capacità all'esercizio in termine di "picco" d'esercizio, mentre il test a carico costante esamina la massima capacità che può essere mantenuta per un periodo di tempo più lungo. I test da sforzo incrementali sono eseguiti nella maggior parte dei casi su un cicloergometro, ma a volte si usano un *treadmill* o un test "navetta". Il test che misura la distanza percorsa nei 6 minuti di camminata (6-MWD) e nei 12 minuti (12-MWD) sono quelli usati più frequentemente tra i test a carico costante. Per lo stesso motivo si può usare anche il test di tolleranza al cicloergometro.

Test da sforzo a carico progressivo

Cicloergometro e treadmill: Il test da sforzo a carico progressivo prevede la possibilità di studiare le risposte sistemiche integrate a carichi di lavoro gradualmente crescenti, sia usando un treadmill che

una bicicletta.⁶ Entrambi i test usano un protocollo di carichi crescenti fissi in risposta all'esercizio.⁶⁻¹⁶ Il carico di lavoro si intensifica gradualmente aumentando la resistenza sul cicloergometro o la pendenza e/o la velocità sul treadmill. I pazienti sono incoraggiati a continuare l'esercizio fino all'esaurimento. Il test, quindi, è un test da sforzo limitato dai sintomi. I parametri usati più frequentemente sono il carico di lavoro massimale (Wmax) e il consumo di ossigeno massimale ($\dot{V}O_2$ max), ma sono usati anche il tempo di esaurimento (TTE), la distanza percorsa, la ventilazione massimale, la frequenza cardiaca massimale, la produzione di CO_2 massimale ($\dot{V}CO_2$ max), e il punteggio di Borg massimale (BSmax).

Il Test "navetta": Nel test "navetta", il soggetto cammina ripetutamente una distanza fissa di 10 metri tra due coni.^{7,17} L'aumento della velocità è regolata da un segnale audio, secondo il quale la distanza prefissata deve essere ricoperta. Il tempo disponibile per ricoprire ogni successiva distanza di 10 m diminuisce dopo aver completato ogni ciclo di 10 metri. Il parametro finale è la distanza percorsa fino a che il paziente si ferma a causa della dispnea o di altri disturbi, quando il paziente cammina troppo lentamente da coprire la distanza nel tempo prefissato o quando si raggiunge l'85% della frequenza cardiaca massimale.

Test da sforzo a carico costante

Test 6-MWD e 12-MWD: I test 12-MWD e 6-MWD sono condotti al proprio passo e misurano la capacità allo sforzo a carico costante.¹⁸⁻²¹ I soggetti sono istruiti a camminare fin che gli è possibile nei 12 minuti (12-MWD) e nei 6 minuti (6-MWD).¹⁹ McGavin et al¹⁹ hanno dimostrato l'utilità del test 12-MWD, e, successivamente, Butland et al¹⁸ hanno dimostrato che il 6-MWD produce risultati simili. Guyatt ed i suoi collaboratori²² hanno dimostrato che i risultati, sino ad un certo grado, sono dipendenti dalla motiva-

Tabella 1—Test da Sforzo

Variabili	Esercizio a carico progressivo			Esercizio a carico costante	
	ICE	Treadmill	"Navetta"	6-MWD o 12-MWD	Resistenza su bicicletta
Tipo esercizio	Cicloergometro	Camminata	Camminata	Camminata	Cicloergometro
Durata esercizio	Variabile	Variabile	Variabile	Definita dal tempo massimo	Variabile
Carico di lavoro	Predefinito, carichi progressivi	Predefinito, carichi progressivi	Stessa distanza (10 m) in un periodo di tempo decrescente	Sconosciuto, è permesso l'esercizio intermittente	Percentuale di Wmax fissa
Variabili misurate	Wmax, $\dot{V}O_2$ max, $\dot{V}CO_2$ max, TTE, ventilazione massimale, scala di Borg	Wmax, $\dot{V}O_2$ max, TTE, ventilazione massimale, scala di Borg	Metri	Metri	Wmax, $\dot{V}O_2$ max, TTE, ventilazione massimale, scala di Borg

zione e dall'incoraggiamento del paziente. Perciò, sostengono di non incoraggiare i pazienti durante il test. I pazienti hanno bisogno di tempo per apprendere la strategia ed il livello ottimale del loro esercizio. Per eliminare l'effetto dell'apprendimento sui risultati, si raccomanda di eseguire il test in due sedute.

Test di tolleranza al cicloergometro: Il carico di lavoro è di intensità moderata quando dà luogo a risposte costanti, paragonabili alla maggior parte delle attività quotidiane. Invece carichi di lavoro elevati durante il test da sforzo a carico costante darebbero come risultato dei valori massimali. I parametri finali più frequentemente presi in esame sono il TTE, la $\dot{V}CO_2$ max, il $\dot{V}O_2$ max, la Ventilazione Massimale e il BSmax.

MATERIALI E METODI

È stata eseguita una revisione sistematica della letteratura ricercata con MEDLINE, includendo gli articoli fino al Settembre 1999. Sono stati selezionati solo i protocolli scritti in inglese, a doppio cieco, randomizzati e controllati. Inizialmente è stato impostato un database che includeva tutti gli articoli riguardanti le patologie ostruttive del polmone (parole chiave: BPCO, patologia polmonare, ostruzione, in più tutti i sottotitoli). Da questo database, sono stati esclusi tutti gli articoli riguardanti pazienti con asma (strategia delle parole chiave: database meno [asma meno (asma e BPCO)]). È stato impostato un secondo database includendo tutti gli articoli riguardanti i broncodilatatori (parole chiave: "scompattando" agonisti β -adrenergici in aggiunta a tutti i sottotitoli, β_2 -agonisti, salmeterolo, formoterolo, adrenergico, a lunga e a breve durata d'azione, "scompattando" antagonisti-colinergici ed in più tutti i sottotitoli, anticolinergici, ipatropium bromuro, Oxivent, ossitropio, teofilline, aminofilline, a rilascio prolungato, a lento rilascio). È stato creato un terzo database con tutti gli articoli che descrivono test da sforzo (parole chiave: esercizio, ergometria, treadmill, camminata, bicicletta). Sono stati selezionati gli articoli presenti in tutti e tre i database. Questi articoli sono stati verificati per vedere se contenevano dati originali, randomizzati, controllati a doppio cieco sull'effetto della terapia broncodilatatrice sulla capacità all'esercizio nei pazienti con BPCO.

RISULTATI

Anticolinergici

Sono stati identificati 17 studi che esaminano gli effetti degli anticolinergici sull'esercizio nei pazienti con BPCO (Tabella 2). Dieci studi hanno utilizzato l'ipatropium, 6 l'oxitropium ed 1 l'atropina. Al momento non sono presenti studi sul tiotropium. Dodici dei 17 studi hanno usato un protocollo a dose singola; 16 di questi studi si sono focalizzati principalmente sul test da sforzo mostrando un significativo effetto sul FEV_1 (Tabella 2).

Esercizio a carico costante: Abbiamo identificato 7 studi²³⁻²⁹ che utilizzano anticolinergici nel test da sfor-

zo a carico costante. Tre dei 4 studi a dose singola di anticolinergico mostravano un incremento significativo della distanza percorsa.^{23,24,27} In uno²⁵ degli studi che utilizzano una dose di mantenimento con ipatropium, si è osservato un significativo miglioramento nella distanza percorsa dopo una settimana di terapia, ed in un altro studio²⁸ solo in uno dei cinque periodi presi in considerazione. O'Donnell et al²⁹ hanno trovato un incremento significativo di 2.8 minuti nella durata dell'esercizio limitato dai sintomi dal 50 al 60% del W_{max} dopo nebulizzazione di 500 μ g di ipatropium. Non ci sono state differenze sostanziali tra gli studi che hanno usato il test del 12-MWD ed il 6-MWD, e neppure tra quelli che hanno utilizzato l'oxitropium e l'ipatropium.

Esercizio a carico progressivo: Tre studi³⁰⁻³² su cinque³⁰⁻³⁴ hanno mostrato un significativo effetto dell'ipatropium bromuro sul test a carico progressivo con cicloergometro (ICE). Sembrerebbe esserci un miglior effetto delle alte dosi di ipatropium, rispetto alle basse dosi, sulla capacità allo sforzo.³⁰⁻³² Una dose singola di oxitropium ha avuto un buon effetto sulla tolleranza allo sforzo in 4 dei 5 studi.^{24,25,35-37} L'effetto del trattamento di mantenimento è stato studiato in 2 casi,^{32,38} uno studio con ipatropium per una settimana ed uno con oxitropium per 1 anno; entrambi hanno evidenziato un significativo incremento nella capacità all'esercizio.

β_2 -Agonisti

Le tabelle 3 e 4 riassumono gli studi che si soffermano sugli effetti del trattamento con β_2 -agonisti sulla capacità all'esercizio nei pazienti con BPCO. Abbiamo trovato 14 studi con β_2 -agonisti a breve durata d'azione e 4 studi con β_2 -agonisti a lunga durata d'azione.

Esercizio a carico costante: Il salbutamolo, indipendentemente dal metodo di somministrazione, dalla dose, o dalla durata della terapia, migliora significativamente i risultati del test da sforzo a carico costante in 6 studi su sette.^{23-26,39-41} La terbutalina, che è stata usata in 3 studi, non ha effetti significativi sulla capacità all'esercizio,^{42,43} anche quando ne sono stati nebulizzati 5 mg al giorno.⁴⁴ Il metaproterenolo (orciprenalina) è stato testato in due studi.^{45,46} Lo studio con dose singola ha trovato un miglioramento significativo, ma lo studio con dose di mantenimento (1 settimana)⁴⁶ non ha evidenziato differenze significative confrontato con il gruppo in placebo. Tre studi a doppio-cieco^{28,47,48} che hanno utilizzato il salmeterolo, da 50 a 100 μ g al giorno, non hanno trovato un effetto significativo sulla distanza percorsa (dopo 4, 16 e 12 settimane, rispettivamente), non-

Tabella 2—Effetti degli anticolinergici sul test da sforzo*

Primo Autore, Anno dello studio	Medicinale	Disegno	N° pazienti	Età media	FEV ₁ basale, mL	ΔFEV ₁ , mL	ΔWmax, W	ΔV̇O ₂ max, mL/min	ΔDistanza percorsa, m
Leitch, 1978 ²⁶	Ipratropium, 40 µg	Singola dose, cross-over	24	62	828	128†	NA	NA	12-MWD, NS
Tobin, 1984 ³⁴	Ipratropium, 40 µg	Singola dose, cross-over	12	58	NM	310†	NS	NS	NA
Brown, 1986 ³⁹	Atropina, 0.075 mg/Kg	Singola dose, cross-over	18	62	1560	300†	NS	NS	NA
Connolly, 1987 ²⁷	Ipratropium nebulizzato, dose cumulativa	Singola dose, cross-over	30	61	910	170†	NA	NA	6-MWD, 39†
Hay, 1992 ²³	Ossitropio, 200 µg	Singola dose, cross-over	32	65	700	170†	NA	NA	6-MWD, 24†
Teramoto, 1993 ³⁶	Ossitropio, 300 µg	Singola dose, cross-over	19	72	1280	200†	NA	NS	NA
Spence, 1993 ²⁴	Ossitropio, 200 µg	Singola dose, cross-over	48		760	NS	NA	114†	6-MWD, 21†
Ikeda, 1994 ³⁵	Ossitropio, 800 µg	Singola dose, cross-over	14	65	850	230†	7†	32†	NA
Blosser, 1995 ²⁵	Ipratropium, 160 µg	1 settimana, cross-over	15	65	940	110†	NA	NA	12-MWD, 65†
Teramoto, 1995 ³⁷	Ossitropio, 300 µg	Singola dose, cross-over	24	70	1290	210†	NA	182†	NA
Teramoto, 1996 ³⁸	Ossitropio, 600 µg	1 anno, parallelo	12, t 12, p	70, t 69, p	1290, t 1320, p	150†	NA	119†	NA
Ikeda, 1996 ³⁰	Ipratropium, 40 µg o 80 µg	Singola dose, cross-over	20	69	1000	NM†	NS	NS	NA
	Ipratropium, 160 µg o 240 µg					NM†	5† o 4†	43† o 39†	NA
Tsukino, 1998 ³¹	Ipratropium, 160 µg	Singola dose, cross-over	21	65	1000	230†	NS	40†	NA
Shivaram, 1997 ³³	Ipratropium, 144 µg	Singola dose, cross-over	17	67	770	NM†	NA	NS	NA
O'Donnell, 1998 ²⁹	Ipratropium, 500 µg nebulizzato	3 settimane, cross-over	29	67	1050	173†	Tlim†‡ 2.8	NS	NA
Mahler, 1999 ²⁵	Ipratropium, 40 µg	12 settimane, cross-over	133, t 143, p	64	1160	NM†	NA	NA	6-MWD, NS
Liesker, 1999 ³²	Ipratropium, 80 µg	1 settimana, cross-over	34	65	1690	210†	44†§	NA	NA

*Δ = variazione del valore con il trattamento vs il valore del controllo; NS = non significativo; NA = non valutato; NM = non menzionato;

Tlim = durata dell'esercizio limitata dai sintomi.

† differenza significativa in favore del trattamento.

‡ Espresso in minuti.

§ Espresso in secondi; correlato linearmente all'incremento graduale in watt.

t = terapia.

p = placebo.

ostante un significativo incremento del FEV₁ nei primi 2 studi.

Esercizio a carico progressivo: Due studi^{45,46} non hanno evidenziato una differenza significativa in V̇O₂max tra un test a carico progressivo eseguito dopo trattamento con metaproterenolo ed uno con placebo. Uno studio⁴⁹ con terbutalina non ha evidenziato differenze in confronto con il gruppo placebo nell'ICE test, che è simile alla mancanza di effetto nei test a carico costante. Sfortunatamente, non ci

sono studi disponibili che valutano gli effetti del salbutamolo in un ICE test. Quindi, non è stato possibile confrontare i risultati del salbutamolo direttamente con i risultati del test a carico costante. In uno studio,⁴⁷ il salmeterolo è stato studiato per i suoi effetti sulla capacità allo sforzo in un ICE test. Questo gruppo ha usato il concetto delle caratteristiche fisiologiche in accordo con Spiro et al^{50,51} e, come nel test del cammino, non hanno trovato differenze significative sia tra il trattamento con dose singola che con dose di mantenimento in confronto con il

Tabella 3—Effetto dei β_2 -agonisti a breve durata d'azione sulla capacità all'esercizio*

Primo Autore, Anno dello studio	Medicinale	Disegno	N° pazienti	Età media	FEV ₁ basale, mL	Δ FEV ₁ , mL	Δ Wmax, W	$\Delta\dot{V}O_2$ max, mL/min	Δ Distanza percorsa, m
Leitch, 1978 ²⁶	Salbutamolo, 200 µg inalati	Singola dose, cross-over	24	62	828	130†	NA	NA	12-MWD, 58†
Leitch, 1981 ⁵³	Salbutamolo, 4 mg, po	Singola dose, cross-over	24	62	807	97†	NA	NA	12-MWD, 56†
Shah, 1983 ⁴⁰	Salbutamolo, 200 µg inalati q2h	7 d, cross-over	12	62	590	165†	NA	NA	6-MWD, NM†
Corris, 1983 ⁵⁸	Salbutamolo, 200, 400, 800, 1600 µg inalati	Singola dose, cross-over	8	NM	NM	130†**	NA	NA	12-MWD, 100†¶
Tobin, 1984 ³⁴	Fenoterolo, 400 µg inalati	Singola dose, cross-over	12	NM	NM	140†	NS	NS	NA
Dullinger, 1986 ⁴⁵	Metaproterenolo, inalato 1300 mg q3h	7 d, cross-over	10	61	NM	120†	NS (tempo)	NA	12-MWD, NS
Connolly, 1987 ²⁷	Salbutamolo, 0.125% fino a 10 mL, nebulizzati	Singola dose, cross-over	36	61	910	240†	NA	NA	6-MWD, 39†
Berger, 1988 ⁴⁶	Metaproterenolo,† inalato tid	Singola dose, cross-over	10	58	1652	NS	NA	NS	12-MWD, 100#
Hansen, 1990 ⁴⁴	Terbutalina, 5 mg nebulizzata bid	2 sett, cross-over	48	66	670	NS	NA	NA	6-MWD, NS
Mohammed, 1991 ⁴¹	Salbutamolo, a lento rilascio 8 mg bid po	6 sett, parallelo	58	63	1030	93†	NA	NA	6-MWD, NS
Evald, 1992 ⁴³	Terbutalina, 1 mg inalato	Singola dose, cross-over	18	68	920	NS	NA	NA	6-MWD, NS
Jacschke, 1994 ⁴²	Terbutalina, 500, 1000, 1500 µg§ inalato	7 d, cross-over	25	68	940	190†	NA	NA	6-MWD, NS
Blosser, 1995 ²⁵	Salbutamolo, 200 µg inalati qid	7 d, cross-over	15	65	940	NS	NA	NA	12-MWD, 60†
Iversen, 1999 ⁴⁹	Terbutalina, 2.5 mg, inalato	Singola dose, cross-over	26	60	1630	190†	NS	75†	NA

*Vedi Tabella 2 per le spiegazioni delle abbreviazioni.

†differenza significativa in favore del trattamento.

‡dosaggio non specificato.

§significativo effetto dose-risposta; nessun braccio placebo.

||direttamente dopo l'inalazione, non 2h dopo l'inalazione nel protocollo di somministrazione della 4 ore.

¶un'ora dopo l'inalazione per tutte le dosi > 200 µg; incremento medio per tutte le dosi.

#eseguito su treadmill con velocità variabile.

**incremento medio approssimato su tutte le dosi.

gruppo placebo. Liesker et al³² hanno verificato gli effetti del trattamento con formoterolo sull'esercizio con un test ICE. In questo studio,³² sono stati usati tre dosi differenti di formoterolo per una settimana (dosi somministrate, 4,5 µg, 6 µg e 12 µg al giorno). Sono state evidenziate differenze significative nel TTE in tutte le dosi in confronto con il gruppo placebo, con una significativa, ma leggermente negativa, relazione dose-risposta per il formoterolo, che è tuttora inspiegabile.³²

Derivati delle Xantine

Abbiamo trovato 3 studi con teofilline in singola dose e 5 con dose di mantenimento.

Esercizio a carico costante: 5 studi hanno utilizzato un test del cammino per verificare gli effetti delle teofilline sulla capacità all'esercizio nei pazienti con BPCO. Tre di questi studi^{39,45,52} hanno studiato la terapia di mantenimento usando teofilline da 1 a 4 settimane verificandone il livello ematico. Nessuno di questi studi ha trovato un effetto significativo sulla capacità all'esercizio mediante un test 12-MWD. Due studi hanno utilizzato il trattamento in singola dose, di cui non è chiara la rilevanza clinica. Leitch et al⁵³ hanno trovato un incremento significativo della distanza percorsa dopo una singola dose di 450 mg di aminofillina. Evans⁵⁴ ha somministrato più di 800 mg di teofillina in dose singola, tuttavia

Tabella 4—Effetto dei β_2 -agonisti a lunga durata d'azione sulla capacità all'esercizio*

Primo Autore, Anno dello studio	Medicinale	Disegno	N° pazienti	Età media	FEV ₁ basale, mL	Δ FEV ₁ , mL	Δ Wmax, W	$\Delta\dot{V}O_2$ max, mL/min	Δ Distanza percorsa, m
Grove, 1996 ⁴⁷	Salmeterolo, 50 μ g bid	4 sett, parallelo	29	64	1180	110†	NA	17	12-MWD, 25
Boyd, 1997 ⁴⁸	Salmeterolo, 50 μ g bid	16 sett, parallelo	674	62	1284	NM†	NA	NA	6-MWD, 21
	Salmeterolo, 100 μ g bid					NM†			
Mahler, 1999 ²⁸	Salmeterolo, 50 μ g bid	12 sett, parallelo	206	63	1240	NM†	NA	NA	6-MWD, NM,NS
Liesker, 1999 ³²	Formoterolo, 6 μ g bid	7 d, cross-over	34	65	1690	190†	44†‡	NA	NA
	Formoterolo, 12 μ g bid					240†	34†‡		
	Formoterolo, 24 μ g bid					260†	23†‡		

*Vedi Tabella 2 per la spiegazione delle abbreviazioni.

†differenza significativa in favore del trattamento.

‡Espresso in secondi; correlato linearmente all'incremento graduale in watt.

non ha evidenziato un significativo miglioramento nella tolleranza all'esercizio.

Esercizio a carico progressivo: Abbiamo identificato 6 studi^{31,33,39,45,52,55} che hanno preso in considerazione l'effetto della teofillina attraverso un test da sforzo a carico progressivo (Tabella 5). Uno studio con dose singola somministrata per via orale, non ha mostrato effetti su di un test da sforzo con treadmill. I pazienti sono stati trattati con differenti dosi di teofilline orali in 5 studi rispettivamente per 3 giorni, 7 giorni, 7 giorni, 28 giorni ed 1 mese.^{31,39,45,52,55}

Questi studi verificavano il livello sierico; se necessario il trattamento veniva adattato per ottenere l'effettivo livello ematico predefinito.

Gli studi con terapia per 3 giorni e per 28 giorni hanno trovato un significativo miglioramento dell'esercizio in termini sia di Wmax che di $\dot{V}O_2$ max.^{31,55} Sia lo studio con trattamento per 1 settimana che quello per un mese non hanno evidenziato nessun miglioramento significativo nella capacità all'esercizio.^{39,45,52}

Tabella 5—Effetto delle Teofilline sulla capacità all'esercizio*

Primo Autore, Anno dello studio	Medicinale	Disegno	N° pazienti	Età media	FEV ₁ basale, mL	Δ FEV ₁ , mL	Δ Wmax, W	$\Delta\dot{V}O_2$ max, mL/min	Δ Distanza percorsa, m
Leitch, 1981 ⁵³	Aminofillina, 450 μ g	Singola dose; cross-over	24	62	807	76†	NA	NA	12-MWD, 51†
Eaton, 1982 ⁵²	Teofillina, bassi ed alti dosaggi‡	1 sett; cross-over	14	NM	740	NM†	NA	NA	12-MWD, NS
Evans, 1984 ⁵⁴	Teofillina, 200, 400, 600 e 800 μ g	Singola dose; cross-over	20	66	800	NS	NA	NA	6-MWD, NS
Mahler, 1985 ³⁹	Teofillina, da 100 a 600 mg (EBL)	4 sett; cross-over	12	60	1360	NS	NA	NS	12-MWD, NS
Dullinger, 1986 ⁴⁵	Teofillina, (EBL)	1 sett; cross-over	10	61	650	NS	NS	NA	12-MWD, NS
Fink, 1994 ⁵⁵	Teofillina, da 200 a 300 mg (EBL)	1 mese; cross-over	13	68	1500	NS	NS	NA	NA
Shivaram, 1997 ³³	Aminofillina, 400 mg	Singola dose; cross-over	18	67	770	NS	NA	NS	NA
Tsukino, 1998 ³¹	Teofillina, da 600 a 800 mg (EBL)	3 d; cross-over	21	65	1000	210†	7.1†	77†	NA

*Vedi Tabella 2 per la spiegazione delle abbreviazioni. EBL = effettivo livello ematico.

†differenza significativa in favore del trattamento.

‡dosaggio non specificato.

Tabella 6—Studi con terapia in associazione e studi che confrontano due tipi di broncodilatatori*

Primo Autore, Anno dello studio	Medicinale	Disegno	N° pazienti	Terapia associata vs Placebo				Terapia associata vs Monoterapia				Confronto fra Monoterapie			
				ΔFEV_1 , mL	ΔW_{max} , W	$\Delta \dot{V}_{O_2max}$, mL/min	Δ Distanza percorsa, m	ΔFEV_1 , mL	ΔW_{max} , W	$\Delta \dot{V}_{O_2max}$, mL/min	Δ Distanza percorsa, m	ΔFEV_1 , mL	ΔW_{max} , W	$\Delta \dot{V}_{O_2max}$, mL/min	Δ Distanza percorsa, m
Leitch, 1978 ²⁶	Salbutamolo, 200 µg Ipratropium, 40 µg	Singola dose; cross-over	24	186†	NA	NA	12-MWWD, 68†	NS	NA	NA	12-MWWD, NS	NS	NA	NA	12-MWD, NS
Leitch, 1981 ⁵³	Salbutamolo, 4 mg po Aminofilina, 450 mg po	Singola dose; cross-over	24	212†	NA	NA	12-MWWD, NS	S	NA	NA	12-MWWD, NS	NM	NA	NA	12-MWD, NS
Tobin, 1984 ³⁴	Fenoterolo, 400 µg Ipratropium, 40 µg	Singola dose; cross-over	12	340†	NS	NS	NA	NS	S	NS	NA	NS	S	NS	NA
Dullinger, 1986 ⁴⁵	Metaprotenerolo, 1300 mg q3h Teofilina EBL dosata	7 d; cross-over	10	NS	NS	NA	12-MWWD, 65†	NS	NS	NS	12-MWWD, NS	NS	NS	NA	12-MWD, NS
Tsukino, 1998 ³¹	Ipratropium, 160 µg Teofilina, 600 o 800 mg	Singola dose; cross-over	21	400†	12†	123†	NA	S	S	NS	NA	NS	NA	NS	NA
Shivaram, 1997 ³³	Ipratropium, 144 µg Aminofilina, 400 mg	Singola dose; cross-over	17	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	S	NA	NS	NA
Blosser, 1995 ²⁵	Salbutamolo, 200 µg qid Ipratropium, 40 µg qid	7 d; cross-over	15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NS	NA	NA	12-MWD, NS
Leisker, 1999 ³²	Formoterolo, 6 µg bid Formoterolo, 12 µg bid Formoterolo, 24 µg bid Formoterolo, 80 µg bid	7 d; cross-over	34	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NS	S (time) 4 > 3	NA	NA

*Vedi Tabelle 2 e 5 per la spiegazione delle abbreviazioni; S = significativo; vedi Tabelle 2-4 per il FEV₁ basale e l'età.

† differenza significativa in favore del trattamento.

Studi che confrontano due differenti broncodilatatori

Otto studi^{25,26,31-34,45,53} hanno eseguito un confronto diretto fra due broncodilatatori di classe diversa, tutti con un numero relativamente piccolo di pazienti (range, da 10 a 24 pazienti). Nessuno di questi studi ha mostrato una differenza significativa né nell'efficacia broncodilatatrice né nella capacità all'esercizio a carico costante tra i due differenti broncodilatatori (Tabella 6). In 7 studi, non sono state evidenziate significative differenze nella tolleranza allo sforzo confrontando le teofilline con gli anticolinergici,²⁷ le teofilline con i β_2 -agonisti^{45,53} e gli anticolinergici con i β_2 -agonisti.^{25,26,31,34} Uno studio con terapia di mantenimento in cui i soggetti erano trattati per 7 giorni mostra un incremento di tempo durante un test ICE su cicloergometro usando l'ipatropium, 80 μg al giorno, invece che il formoterolo, 18 μg al giorno.

Terapia con broncodilatatori in combinazione

Nella pratica quotidiana, molti pazienti con BPCO da moderata a severa utilizzano più di un broncodilatatore. Il razionale per la terapia combinata dei broncodilatatori è il possibile effetto adiuvante.

Esercizio a carico costante: Uno studio²⁶ mostra un significativo vantaggio della terapia con ipatropium in combinazione con il salbutamolo rispetto al gruppo placebo nel test 12-MWD. Nonostante il miglior effetto della terapia rispetto al placebo, la terapia combinante non è risultata migliore rispetto all'ipatropium o al salbutamolo separatamente.²⁶ Dullinger et al⁴⁵ e Leither et al⁵³ hanno studiato la combinazione dell'ipatropium più le teofilline usando un test 12-MWD. La combinazione terapeutica non è risultata migliore della monoterapia, ma è stata migliore del placebo.

Esercizio a carico progressivo: 3 studi hanno testato una combinazione di broncodilatatori (fenoterolo più ipatropium,³⁴ metaproterenolo più teofilline⁴⁵ e ipatropium più teofilline³¹) vs le rispettive monoterapie e vs placebo. Due di questi studi non hanno evidenziato differenze nel $\dot{V}O_2\text{max}$ tra la terapia di combinazione e la monoterapia, e neppure tra le monoterapie. Tsukino et al³¹ hanno trovato un incremento significativo del W_{max} e del FEV_1 nei pazienti in trattamento con ipatropium, 160 μg , più salbutamolo, 200 μg , in confronto al placebo ed entrambe le monoterapie. Sebbene, Tobin et al³⁴ abbiano trovato un miglioramento significativo della terapia di combinazione (fenoterolo, 400 μg , più ipatropium 40 μg) in confronto alla monoterapia con fenoterolo, abbastanza stranamente, non hanno evidenziato nessun miglioramento in confronto al placebo.

Dispnea in relazione all'esercizio

Molti autori (ed i pazienti) hanno affermato un miglioramento nella scala della dispnea nei pazienti con BPCO anche in assenza di miglioramenti della limitazione al flusso aereo o della capacità all'esercizio. Quindi, nella capacità all'esercizio, abbiamo confrontato non solo i miglioramenti obiettivi, ma anche quelli soggettivi legati all'uso di broncodilatatori. È stato molto difficile aggregare gli indici di dispnea negli studi presi in considerazione in questo articolo. I problemi incontrati sono stati i diversi tipi di test da sforzo (a carico costante ed a carico progressivo); i diversi tipi di indice di dispnea (BS max, analogo visivo, scala della dispnea); i diversi modi di esprimere i risultati (ad esempio, BS max, punteggio di Borg alla fine dell'esercizio, la pendenza del Borg); e, per ultimo ma non meno importante, le difficoltà nell'interpretazione dei risultati. Il problema principale nell'interpretazione della dispnea sorge quando si osserva un miglioramento significativo nell'esercizio senza un miglioramento della dispnea. In questo caso, è molto probabile che il grado di dispnea dovrebbe essere misurato allo stesso livello di esercizio prima e dopo l'intervento, invece che ad un livello differente di fine esercizio. Questo è illustrato, esattamente, in almeno uno studio²⁹ che non ha evidenziato differenze nel punteggio di Borg ottenuto a fine esercizio, ma valori significativamente inferiori del Borg confrontati con quelli dopo l'intervento quando sono stati misurati al medesimo livello d'esercizio. Quindi, noi abbiamo interpretato quest'ultima situazione come un miglioramento del grado di dispnea. Solo gli studi che hanno valutato sia la capacità all'esercizio che la dispnea in relazione all'esercizio sono stati presi in considerazione in questa parte dell'analisi.

Esercizio a carico costante: Tutti e 4 gli studi^{23-25,29} trovati in letteratura che valutano la dispnea durante l'esercizio con l'assunzione di anticolinergici hanno mostrato risultati positivi. Quattro dei 5 studi^{25,28,47,48} con β_2 -agonisti hanno evidenziato un miglioramento degli indici di dispnea. Nell'unico studio in cui l'indice di dispnea è stato valutato con l'uso di teofilline, i risultati sono stati negativi.

Esercizio a carico progressivo: Le conclusioni di 2 studi^{31,32} tra quelli con β_2 -agonisti^{32,47} e con teofilline^{31,39} che contengono dati sull'esercizio e sulla dispnea sono state positive. Con gli anticolinergici tutti e 8 gli studi^{24,30-32,35-38} che contengono informazioni sia per l'esercizio che per la dispnea hanno mostrato effetti positivi sulla dispnea e/o sull'esercizio.

DISCUSSIONE

Abbiamo trovato 33 studi a doppio-cieco, randomizzati e controllati che valutavano gli effetti dei broncodilatatori sulla capacità all'esercizio fisico nei pazienti con BPCO. Sono stati pubblicati solo pochi studi con un confronto diretto fra tipi diversi di broncodilatatori. I broncodilatatori sono prescritti frequentemente ai pazienti con BPCO per migliorarne la tolleranza allo sforzo. Ciononostante, la nostra revisione sistematica mostra che approssimativamente metà degli studi con broncodilatatori non mostra un miglioramento significativo della capacità all'esercizio. Perché?

I medici prescrivono un broncodilatatore ai pazienti con BPCO nella speranza di migliorarne i sintomi, tra i quali la dispnea durante l'esercizio e la capacità all'esercizio. Questo comporta l'implicita assunzione che i pazienti con BPCO sono principalmente limitati nel loro esercizio dalla dispnea dovuta ad una riduzione della capacità ventilatoria.⁵⁶ In aggiunta, implica che questa limitazione può essere (in parte) migliorata dalla terapia con broncodilatatori. Per prima cosa, non è chiaro se i pazienti degli studi presi in considerazione in questa revisione avevano effettivamente una limitazione della capacità ventilatoria. Questa situazione si verifica se la richiesta di ventilazione durante l'esercizio raggiunge approssimativamente l'80% della ventilazione massima al minuto ($37.5 \times FEV_1$).⁵⁷ Nessuno degli studi specifica se hanno verificato al basale (prima della broncodilatazione) se i loro pazienti presentavano una limitazione ventilatoria nel protocollo d'esercizio usato (tipo e tempo dello sforzo) attraverso la misurazione della massima ventilazione. Se, per esempio, i pazienti con lieve BPCO non raggiungono la loro limitazione ventilatoria in un protocollo a carico costante, non è chiaro se la terapia broncodilatatrice può portare a qualche giovamento. Lo stesso vale se i pazienti sono

limitati da ragioni non prettamente polmonari, come la limitazione cardiovascolare (massima frequenza cardiaca), capacità muscolare (riduzione della forza degli arti inferiori dovuta all'atrofia o ad alterazioni muscolari nei BPCO), la motivazione,¹² o la diminuzione della capacità di diffusione.

La seconda ragione per cui non si trovano risultati positivi può essere la selezione della popolazione dello studio. Nel caso in cui i pazienti con BPCO sono davvero limitati dalla loro capacità ventilatoria, e quindi dall'ostruzione delle vie aeree, ed in aggiunta mostrano una riduzione dell'ostruzione con i broncodilatatori, allora in questi pazienti ci si potrebbe aspettare un miglioramento della capacità all'esercizio dopo terapia con broncodilatatori. Tuttavia, alcuni studi^{36-39,41,43,45,46,48,49,52,54,58} valutando gli effetti dei broncodilatatori sull'esercizio hanno escluso i pazienti che risultavano reversibili per evitare l'inclusione di asmatici nello studio. Altri studi sulla BPCO non hanno usato come criterio di esclusione quello della reversibilità. Di conseguenza si aumenta la possibilità di trovare effetti positivi sui parametri misurati sotto sforzo.^{23-28,30,31,33,35,39,42,44,47,53,55,59} Nella Figura 1, si può notare che esiste una correlazione positiva tra i livelli medi di reversibilità nei vari studi ed i rispettivi miglioramenti medi nel 12-MWD. La maggior parte degli studi presi tutti insieme, guardando le Tabelle 2-6, non trovano un effetto significativo del broncodilatatore sul FEV_1 . Tuttavia, in generale, se i miglioramenti sono scarsi, ciò comporterà, verosimilmente, scarsi effetti significativi sulla capacità all'esercizio.

La terza ragione possibile per la mancanza di effetti della terapia broncodilatatrice in alcuni studi sull'esercizio è la dose di broncodilatatore utilizzata. Allo scopo di ottenere un aumento della tolleranza allo sforzo nei pazienti con BPCO, è fondamentale somministrare al paziente la dose corretta di bronco-

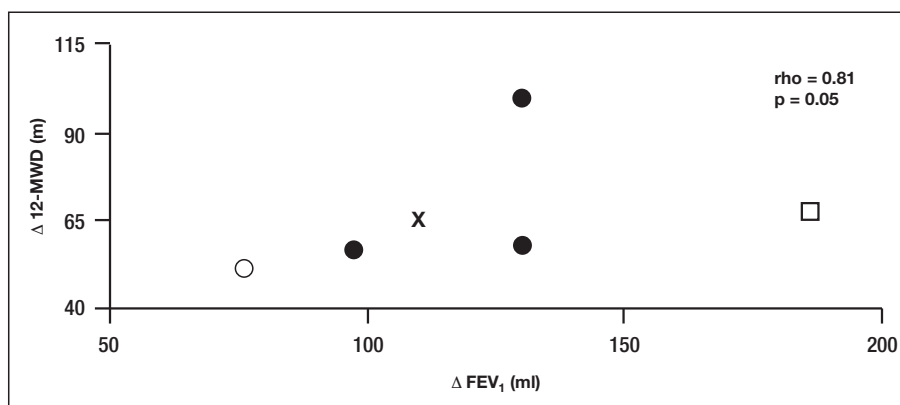


FIGURA 1. Relazione tra il 12-MWD ed il miglioramento del FEV_1 con l'utilizzo di broncodilatatori diversi (pallino nero = β_2 -agonisti; pallino bianco = teofilline; croce = anticolinergici; quadrato bianco = β_2 -agonisti + anticolinergici). Sono stati inclusi solo i test in cui si ha un miglioramento significativo sia nel 12-MWD che nel FEV_1 dovuto all'uso di broncodilatatori.

dilatatori. Per esempio, non è chiaro se con una singola dose di teofillina si possa raggiungere il livello ematico terapeutico e quindi se i risultati negativi osservati negli studi con dose singola^{33,53,54} sono significativi. Gli studi^{26,28,30,34} che hanno usato basse dosi di ipatropium (dose giornaliera $\leq 80 \mu\text{g}$) non hanno evidenziato effetti significativi. Gli studi^{25,27,30-32} che hanno utilizzato alte dosi di ipatropium (dose giornaliera $> 80 \mu\text{g}$) in genere hanno mostrato significativi incrementi nella capacità all'esercizio. Nello studio di Ikeda et al,³⁰ solo le dosi più alte di ipatropium hanno dato un incremento significativo nella capacità all'esercizio. Quindi i dati suggeriscono che sono necessarie alte dosi di ipatropium per migliorare la capacità all'esercizio.

La quarta possibilità per cui non si hanno risultati rispetto alla capacità all'esercizio con l'utilizzo dei broncodilatatori potrebbe essere il potenziale effetto negativo dei broncodilatatori, come un aumento del mismatch ventilo/perfusorio,⁶⁰ o la diminuzione della funzione dei muscoli periferici, ad esempio, dovuta ai β_2 -agonisti.^{61,62}

Il quinto punto della relazione è che i test possono essere sensibili ad un effetto apprendimento. Questo effetto apprendimento è stato descritto per il test del cammino, ma per quanto ne sappiamo, non è stato studiato se questo è anche il caso di altri test da sforzo. Sono necessarie due sedute di prova per eliminare l'effetto apprendimento nel test del cammino.^{18,19} Tuttavia, alcuni di questi studi^{27,40} hanno dimenticato di inserire 2 sedute di pratica nei loro protocolli. In studi non controllati, il miglioramento nella capacità all'esercizio, come conseguenza dell'apprendimento, può essere interpretato come un effetto del broncodilatatore (effetto falso-positivo). Al contrario, in studi randomizzati e controllati, questo fenomeno normalmente aumenta la variabilità dei risultati, in tal modo aumentando la possibilità di risultati falsi-negativi.

L'ultima ragione per cui non si hanno risultati con i broncodilatatori negli studi con test da sforzo sui pazienti con BPCO presi in considerazione da questa revisione è che il numero dei soggetti inclusi nella maggior parte di questi studi è piuttosto piccolo (da 10 a 60 soggetti). Quindi, la mancanza di potenza potrebbe spiegare, semplicemente, la mancanza di effetto. D'altro canto, nessuno mostra effetti deleteri dei broncodilatatori sulla capacità all'esercizio nei pazienti con BPCO.

Le conclusioni in protocolli randomizzati e controllati sono basati sulla significatività statistica, anche se una significatività statistica non sempre riflette una significatività clinica. Per il test 6-MWD, Redelmeier e collaboratori⁶³ hanno dimostrato che i soggetti dovevano aumentare la distanza percorsa di 54 m per poter apprezzare questo miglioramento come un ef-

fetto benefico. Per il test 12-MWD non si conosce il minimo incremento clinicamente rilevante. Nessuno degli studi^{23,24,27,40,42-44,48,54,58} che ha utilizzato il test 6-MWD con risultati statisticamente significativi ha ottenuto lo stesso limite clinicamente significativo di Redelmeier e collaboratori.⁶³ Quindi la rilevanza degli effetti evidenziati dai pazienti rimane dibattuta. Per quel che ne sappiamo, il minimo livello clinicamente significativo per altri test da sforzo non è stato descritto in nessuno studio.

Il BSmax è stato utilizzato in 11 studi ICE.^{24,25,30-32,35-38,43,47} Soltanto in 2 di questi studi^{24,36} è stata trovata una differenza significativa nel BSmax al termine dell'esercizio. Questi risultati non ci stupiscono. Poiché il test da sforzo massimale è limitato dalla dispnea, ci si aspetterebbe che il BSmax individuale non cambi anche se l'esercizio migliora dopo l'intervento. Perciò, consigliamo di non usare il punteggio BSmax nei test da sforzo incrementali, ma altri parametri o altre dimensioni del punteggio di Borg, ad esempio, la pendenza del Borg ($\Delta\text{Borg}/\Delta\dot{V}\text{O}_2\text{max}$). Questo parametro indica l'aumento della dispnea quando il paziente aumenta il suo consumo di ossigeno durante l'esercizio. Quattro studi^{29,31,36-38} su 5, usando questo parametro, hanno trovato un miglioramento significativo nella pendenza del Borg, mentre non hanno trovato differenze nel BSmax.^{31,36-38} Questo significa che i pazienti hanno avvertito meno dispnea allo stesso livello di consumo di ossigeno con il trattamento in esame rispetto che con il placebo.

Un aspetto interessante è se gli effetti variano per le differenti classi di broncodilatatori. Otto studi^{25,26,31-34,45,53} hanno valutato 2 broncodilatatori di classe differente in un confronto testa a testa. Molti di questi studi non hanno trovato differenze fra le varie classi di broncodilatatori. Tuttavia, le Tabelle 2-6 mostrano che si sono ottenuti risultati positivi in più casi con anticolinergici e con β_2 -agonisti rispetto all'uso delle teofilline.

Non è possibile dire se una specifica categoria di broncodilatatori è simile in entrambi i tipi di test da sforzo, a carico costante ed a carico progressivo, dal momento che solo 6 studi^{32,39,45-47,52} hanno utilizzato entrambi i test. Cinque di questi studi hanno evidenziato risultati concordanti, *ie*, i risultati di entrambi i test non erano significativi, o erano significativi in entrambi.^{24,29,45,47,52} Sebbene sia stato frequentemente suggerito che il test da sforzo a carico costante ha più pertinenza per le attività quotidiane per i pazienti con BPCO, non è possibile dedurre, dagli studi presi in esame in questa revisione, preferenze empiriche per un certo tipo di protocollo.

In conclusione, questa revisione mostra che gli effetti dei broncodilatatori sulla capacità all'esercizio fisico, in genere, sono scarsi. Gli agenti anticolinergici hanno effetti significativamente positivi nella

maggior parte degli studi, specialmente quando valutati con protocolli che utilizzavano carichi di lavoro costante. Vi è una tendenza verso un miglior effetto delle alte dosi di anticolinergici in confronto alle basse dosi. I β_2 -agonisti a breve durata d'azione hanno un effetto favorevole sulla capacità all'esercizio in più dei due terzi degli studi, ma sorprendentemente, la situazione è meno chiara per quanto riguarda i β_2 -agonisti a lunga durata d'azione. La maggior parte dei risultati pubblicati sulle teofilline ed il loro effetto sulla capacità all'esercizio sono negativi. Il confronto diretto fra classi differenti di broncodilatatori non è stato fatto in un numero sufficiente di studi per esprimere una preferenza in modo razionale. L'aggiunta di un secondo broncodilatatore non ha mostrato un miglioramento nei risultati dei test da sforzo, ma questo fattore non è stato studiato in modo completo ed in un numero insufficiente di studi importanti. La maggior parte degli studi ha evidenziato un miglioramento della dispnea anche in assenza di un miglioramento della tolleranza all'esercizio.

Fino a poco tempo fa, solo due studi su larga scala si erano prefissati di studiare gli effetti dei broncodilatatori (salmeterolo⁴⁷ ed ipatropium^{47,48}) sulla capacità all'esercizio fisico nei pazienti con BPCO. Gli studi con un numero piccolo di soggetti hanno trovato effetti variabili sull'effetto dei broncodilatatori. In aggiunta, nessuno studio su larga scala ha usato il protocollo di resistenza su cicloergometro proposto da O'Donnel et al,²⁹ che, a tutt'oggi, sembra essere il test più sensibile. Per una migliore conoscenza degli effetti dei broncodilatatori sulla capacità all'esercizio nei pazienti con BPCO, potrebbe essere di interesse clinico e fisiopatologico eseguire studi su larga scala cercando, per prima cosa, il TTE sulla resistenza alla bicicletta e, secondariamente, in aggiunta, i parametri funzionali delle piccole vie aeree. Anche la relazione fra i dati sulla capacità all'esercizio ed i dati riguardanti le attività della vita quotidiana misurate, ad esempio, con un sistema che registra l'attività del corpo 24 ore al giorno, potrebbe essere un ulteriore ed utile variabile da ricercare.

BIBLIOGRAFIA

- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause, 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1498–1504
- Bjornson W, Rand C, Connett JE, et al. Gender differences in smoking cessation after 3 years in the Lung Health Study. *Am J Public Health* 1995; 85:223–230
- BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease: the COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. *Thorax* 1997; 52(suppl 5):S1–S28
- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(5 pt 2):S77–S121
- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8:1398–1420
- Whipp BJ, Davis JA, Torres F, et al. A test to determine parameters of aerobic function during exercise. *J Appl Physiol* 1981; 50:217–221
- Singh SJ, Morgan MD, Scott S, et al. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; 47:1019–1024
- Ebbeling CB, Ward A, Puleo EM, et al. Development of a single-stage submaximal treadmill walking test. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23:966–973
- Weisman IM, Zeballos RJ. An integrated approach to the interpretation of cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med* 1994; 15:421–445
- Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Principles of exercise testing and interpretation. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1994
- Jones NL. Clinical exercise testing. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1980
- Bruce RA. Clinical exercise testing: a review of personal and community practice experience. *Prim Care* 1994; 21:405–414
- Patterson JA, Naughton J, Pietras RJ, et al. Treadmill exercise in assessment of the functional capacity of patients with cardiac disease. *Am J Cardiol* 1972; 30:757–762
- Ellestad MH. Stress testing. 2nd ed. Philadelphia, PA: F.A. Davis, 1980
- Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, et al. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol* 1983; 55:1558–1564
- Astrand PO, Rodahl K. Textbook of work physiology. 2nd ed. New York, NY: McGraw-Hill, 1977; 333–365
- Singh SJ, Morgan MD, Hardman AE, et al. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. *Eur Respir J* 1994; 7:2016–2020
- Butland RJ, Pang J, Gross ER, et al. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *BMJ (Clin Res Ed)* 1982; 284:1607–1608
- McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJ. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *BMJ* 1976; 1:822–823
- Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; 132:919–923
- Bernstein ML, Despars JA, Singh NP, et al. Reanalysis of the 12-minute walk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994; 105:163–167
- Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, et al. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax* 1984; 39:818–822
- Hay JG, Stone P, Carter J, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992; 2:659–664
- Spence DP, Hay JG, Carter J, et al. Oxygen desaturation and breathlessness during corridor walking in chronic obstructive pulmonary disease: effect of oxitropium bromide. *Thorax* 1993; 48:1145–1150
- Blosser SA, Maxwell SL, Reeves HM, et al. Is an anticholinergic agent superior to a β_2 -agonist in improving dyspnea and exercise limitation in COPD? *Chest* 1995; 108:730–735
- Leitch AG, Hopkin JM, Ellis DA, et al. The effect of aerosol ipratropium bromide and salbutamol on exercise tolerance in chronic bronchitis. *Thorax* 1978; 33:711–713
- Connolly CK, Chan NS. Salbutamol and ipratropium in partially reversible airway obstruction. *Br J Dis Chest* 1987; 81:55–61

- 28 Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115:957-965
- 29 O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5 pt 1):1557-1565
- 30 Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, et al. Dose response study of ipratropium bromide aerosol on maximum exercise performance in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51:48-53
- 31 Tsukino M, Nishimura K, Ikeda A, et al. Effects of theophylline and ipratropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53:269-273
- 32 Liesker JJW, van de Velde V, Meysman M, et al. The effects of formoterol on exercise capacity in COPD [abstract]. *Eur Respir J* 1999; 14(suppl 30):379S-380S
- 33 Shivaram U, Cash ME, Mateo F, et al. Effects of high-dose ipratropium bromide and oral aminophylline on spirometry and exercise tolerance in COPD. *Respir Med* 1997; 91:327-334
- 34 Tobin MJ, Hughes JA, Hutchison DC. Effects of ipratropium bromide and fenoterol aerosols on exercise tolerance. *Eur J Respir Dis* 1984; 65:441-446
- 35 Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, et al. Oxitropium bromide improves exercise performance in patients with COPD. *Chest* 1994; 106:1740-1745
- 36 Teramoto S, Fukuchi Y, Orimo H. Effects of inhaled anticholinergic drug on dyspnea and gas exchange during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993; 103:1774-1782
- 37 Teramoto S, Fukuchi Y. Improvements in exercise capacity and dyspnoea by inhaled anticholinergic drug in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 1995; 24:278-282
- 38 Teramoto S, Matsuse T, Sudo E, et al. Long-term effects of inhaled anticholinergic drug on lung function, dyspnea, and exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med* 1996; 35:772-778
- 39 Mahler DA, Matthay RA, Snyder PE, et al. Sustained-release theophylline reduces dyspnea in nonreversible obstructive airway disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:22-25
- 40 Shah SS, Johnston D, Woodcock AA, et al. Breathlessness and exercise tolerance in chronic airflow obstruction: 2-hourly versus 4-hourly salbutamol by inhalation. *Curr Med Res Opin* 1983; 8:345-349
- 41 Mohammed AF, Anderson K, Matusiewicz SP, et al. Effect of controlled-release salbutamol in predominantly non-reversible chronic airflow obstruction. *Respir Med* 1991; 85:495-500
- 42 Jaeschke R, Guyatt GH, Willan A, et al. Effect of increasing doses of agonists on spirometric parameters, exercise capacity, and quality of life in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1994; 49:479-484
- 43 Ewald T, Keittelmann S, Sindrup JH, et al. The effect of inhaled terbutaline on FEV₁, FVC, dyspnoea and walking distance in patients with chronic obstructive lung disease. *Respir Med* 1992; 86:93-96
- 44 Hansen NC, May O. Domiciliary nebulized terbutaline in severe chronic airways obstruction. *Eur Respir J* 1990; 3:463-464
- 45 Dullinger D, Kronenberg R, Niewoehner DE. Efficacy of inhaled metaproterenol and orally-administered theophylline in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1986; 89:171-173
- 46 Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable "fixed" airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:624-629
- 47 Grove A, Lipworth BJ, Reid P, et al. Effects of regular salmeterol on lung function and exercise capacity in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1996; 51: 689-693
- 48 Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, et al. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997; 10:815-821
- 49 Iversen ET, Sorensen T, Heckscher T, et al. Effect of terbutaline on exercise capacity and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 1999; 177:263-271
- 50 Spiro SG, Hahn HL, Edwards RH, et al. An analysis of the physiological strain of submaximal exercise in patients with chronic obstructive bronchitis. *Thorax* 1975; 30:415-425
- 51 Spiro SG, Juniper E, Bowman P, et al. An increasing work rate test for assessing the physiological strain of submaximal exercise. *Clin Sci Mol Med* 1974; 46:191-206
- 52 Eaton ML, MacDonald FM, Church TR, et al. Effects of theophylline on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1982; 82: 538-542
- 53 Leitch AG, Morgan A, Ellis DA, et al. Effect of oral salbutamol and slow-release aminophylline on exercise tolerance in chronic bronchitis. *Thorax* 1981; 36:787-789
- 54 Evans WV. Plasma theophylline concentrations, six minute walking distances, and breathlessness in patients with chronic airflow obstruction. *BMJ (Clin Res Ed)* 1984; 289:1649-1651
- 55 Fink G, Kaye C, Sulkes J, et al. Effect of theophylline on exercise performance in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 49:332-334
- 56 Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112:219-249
- 57 Carter R, Peavler M, Zinkgraf S, et al. Predicting maximal exercise ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1987; 92:253-259
- 58 Corris PA, Neville E, Nariman S, et al. Dose-response study of inhaled salbutamol powder in chronic airflow obstruction. *Thorax* 1983; 38:292-296
- 59 Brown SE, Prager RS, Shinto RA, et al. Cardiopulmonary responses to exercise in chronic airflow obstruction: effects of inhaled atropine sulfate. *Chest* 1986; 89:7-11
- 60 Ringsted CV, Eliassen K, Andersen JB, et al. Ventilation-perfusion distributions and central hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease: effects of terbutaline administration. *Chest* 1989; 96:976-983
- 61 Satta A, Migliori GB, Spanevello A, et al. Fiber types in skeletal muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients related to respiratory function and exercise tolerance. *Eur Respir J* 1997; 10:2853-2860
- 62 Holmberg E, Waldeck B. Analysis of the beta-receptor mediated effect on fast-contracting skeletal muscle in vitro. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1977; 301:109-113
- 63 Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, et al. Interpreting small differences in functional status: the six minute walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1278-1282