

Tabella II
Caratteristiche di erogazione di tre ICS inalatori rilevate
in due nebulizzatori pneumatici di uso comune in Italia ³.

	BUDESONIDE DOSE NOMINALE 500 µg		FLUNISOLIDE DOSE NOMINALE 600 µg		BECLOMETASONE DIPROPIONATO DOSE NOMINALE 800 µg	
	NEBULA	BIMBONEB	NEBULA	BIMBONEB	NEBULA	BIMBONEB
% di dose nominale erogata in particelle < 4,3 µg	13,4%	10,7%	25,7%	24,7%	11,5%	7,2%

(soluzioni saline), rispetto ad altre molecole quali flunisolide. Tali caratteristiche hanno riflessi pratici sulle dimensioni finali delle particelle generate (Tab. II). Oltre a questi aspetti, per poter agire il farmaco deve raggiungere quel determinato settore dell'apparato respiratorio in cui esistono le condizioni anatomiche adatte (recettori) a consentirgli di esprimere compiutamente la sua specifica azione. I broncodilatatori, sia β_2 -stimolanti che anticolinergici, ad esempio, devono necessariamente arrivare sulla superficie dei piccoli bronchi e dei bronchioli per interagire con i recettori capaci di mediarne l'effetto broncodilatatore. La quota di farmaco che si distribuisce sui grossi bronchi o a livello degli alveoli, non ha infatti effetti farmacologici apprezzabili. Pertanto, da questo punto di vista, la dimensione delle particelle che vengono emesse dall'erogatore rappresenta un elemento decisamente critico: un diametro medio ottimale dovrebbe essere compreso tra 2,5 e 6 µm ed in linea ideale, nel flusso di aerosol emesso da un erogatore, tutte le particelle dovrebbero (ma ciò accade solo in teoria) possedere le stesse caratteristiche.

Un altro importante elemento da tenere in considerazione è rappresentato dalle condizioni di flusso con le quali l'aerosol viene inalato e quindi anche le condizioni cliniche del paziente; in un soggetto tachipnoico ad esempio si osserva il depositarsi di una maggior quota di farmaco a livello orofaringeo, mentre in presenza di una respirazione lenta (bradipnea), magari intervallata da fasi di apnea, il farmaco raggiunge più agevolmente le zone più distali dell'albero bronchiale (Tab. III).

Si comprende pertanto quale importante ruolo giochi il comportamento del paziente stesso in questo tipo di trattamento.

DIFFERENTI MODELLI DI EROGATORI

Gli apparecchi per aerosolterapia di tipo tradizionale sono disponibili da molti anni, molte persone li posseggono e ne fanno all'occorrenza un uso domestico per svariate condizioni cliniche, sia delle alte che delle basse vie aeree. Questi strumenti nebulizzano in modalità a jet o a ultrasuoni e rappresentano il mezzo più efficiente per l'assunzione dei farmaci inalatori. Il flusso erogato in modo costante può essere assunto senza particolari manovre da parte del paziente, cui viene richiesto esclusivamente di respirare al proprio volume corrente. Sono proprio queste caratteristiche che ne consentono un utilizzo efficace anche nelle persone molto anziane, nei bambini piccoli e in generale nei soggetti con scarse capacità di coordinamento e limitate attitudini collaborative.

Non tutti gli apparecchi per aerosolterapia di tipo tradizionale garantiscono le caratteristiche di particelle e di flusso adatte a rendere efficace la terapia e purtroppo molto spesso sulle confezioni questo tipo di informazione non è riportata. Per lo più l'acquisto avviene alla stregua di un qualsiasi altro elettrodomestico, senza tener conto dei requisiti in base ai quali andrebbe fatta la scelta. In realtà l'acquisto di tali articoli dovrebbe essere indirizzato da persone competenti, sia suggerendo strumenti di qualità certificata che fornendo opportuni consigli per il corretto uso e manutenzione. Sfortunatamente secondo alcune indagini sembra che anche la maggior parte dei medici non abbia le idee molto chiare in proposito ⁴.

In generale è noto che questi apparecchi hanno un rendimento migliore con i farmaci preparati in soluzione rispetto a quelli in sospensione e che i modelli ad ultrasuoni tendono a generare particelle troppo piccole per un trasporto efficace del farmaco. Naturalmente l'ingombro, la rumorosità, la necessità di alimentazione tramite

Tabella III
Fattori che influenzano la deposizione dell'aerosol nelle vie aeree.

CARATTERISTICHE DELL'AEROSOL	FATTORI ANATOMICI E CLINICI	FATTORI FISILOGICI
Dimensioni	Morfologia delle vie aeree	Volume corrente
Densità	Patologie in corso	Capacità funzionale residua
Igroscopicità	Età, etnia, sesso	Frequenza respiratoria

rete elettrica, il tempo necessario per assumere le dosi e la quantità elevata di farmaco consumata (circa il 50% si disperde in media nell'ambiente), sono alcuni aspetti svantaggiosi legati all'uso di questi strumenti.

In generale la necessità di effettuare una terapia cronica o anche l'intervento in occasione di un improvviso accesso asmatico dovrebbero prevedere l'utilizzo di altri strumenti terapeutici, più pratici e di rapido utilizzo.

Malgrado ciò, stando ai dati di mercato (Fig. 1), medici e pazienti sembrano mostrare una persistente particolare predilezione verso l'aerosolterapia tradizionale, che ancora viene utilizzata sia in fase di ricovero ospedaliero, specialmente nei pazienti con asma

o BPCO riacutizzata, che nelle prime fasi seguenti la dimissione^{5,6}. Le analisi di mercato indicano che i medici di medicina generale sono i maggiori prescrittori di farmaci per l'aerosolterapia.

Nella percezione del paziente è possibile che una seduta di aerosolterapia tradizionale appaia come un intervento terapeutico più consistente rispetto alla "semplice" inalazione di una dose da un erogatore pre-dosato, specie se questa si presenta incolore, inodore ed insapore.

L'evoluzione tecnica ha permesso nel corso degli ultimi decenni di sviluppare ulteriori differenti *devices* per la somministrazione della terapia inalatoria (Tab. IV).

Da oltre cinquant'anni esistono sul mercato erogatori pressurizzati pre-dosati (*pressurized Metered-Dose Inhalers*, pMDI), nel linguaggio comune dei pazienti noti come "bombolette spray". Possono contenere farmaci sia in sospensione che in soluzione, in genere sotto una pressione di 3 atm. L'erogazione rilascia ogni

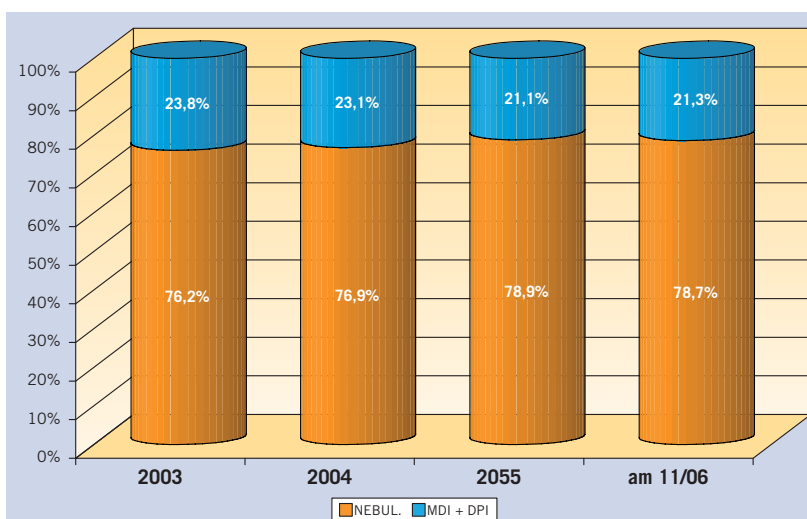


Figura 1
Corticosteroidi (MDI/DPI/Nebul). Trend per forma farmaceutica (unità).

volta una dose definita che il paziente deve inalare. Inizialmente questi erogatori contenevano clorofluorocarburi (CFC) o gas simili che negli ultimi anni sono stati opportunamente sostituiti con altri non dannosi per l'ozono stratosferico. Questi erogatori hanno avuto una grandissima diffusione derivante senza dubbio dalla loro praticità d'uso, dalla facile trasportabilità e dal basso costo. Il loro principale limite consiste nella necessità di un'adeguata tecnica di inalazione e quindi di una partecipazione attiva del paziente, che a tale scopo deve essere istruito adeguatamente, per evitare il depositarsi della maggior parte del principio attivo nelle prime vie aeree, con conseguente inefficacia terapeutica. Gli errori più comuni sono descritti nella tabella sotto (Tab. V).

Il punto critico nell'uso di questi strumenti è rappresentato quindi dalla necessità per il paziente di coordinare l'erogazione della dose con l'inalazione della stessa.

L'attuazione della corretta tecnica di inalazione deve essere insegnata e spiegata al paziente dal medico o dal suo personale infermieristico ed in seguito periodicamente verificata. Per i soggetti che sotto questo profilo presentano scarsa affidabilità è possibile ricorrere ad erogatori automatici che rilasciano la dose solo al momento in cui il paziente effettua l'inspirazione.

Per semplificare l'uso dei pMDI esistono altri dispositivi, i distanziatori e gli spaziatori, che diminuiscono la necessità di coordinamento tra erogazione ed inalazione. In particolare il distanziatore è costituito da un tubo che si interpone tra la bocca del paziente e l'erogatore e che consente al farmaco emesso di non disperdersi nell'ambiente mentre il paziente effettua la respirazione. Gli spaziatori o camere ad alto volume o *holding-chambers* sono sistemi più efficienti dei distanziatori in quanto consentono una maggior persistenza della dispersione del farmaco, eliminando del tutto qualsiasi necessità di coordinamento per il paziente. Il limite di questi strumenti è l'ingombro poiché la maggior efficienza si ottie-

TABELLA IV
Alcuni tipi di *devices* ed anno della loro realizzazione.

2001	Novolizer® (DPI)
1995	Diskus® (DPI)
1989	Autohaler® (MDI)
1988	Turbohaler® (DPI)
1980	Diskhaler®/Rotadisk®
1971	Device ad attivazione per inalazione (MDI)
1969	Spinhaler® (primo DPI)
1960	Nebulizzatori a ultrasuoni
1956	Medihaler® (primo pMDI)
1930	Nebulizzatori ad aria compressa

pMDI = *Pressurized metered dose inhaler*; DPI = *Dry powder inhaler*.