

CRITERI PER L'UTILIZZO DELLA TERAPIA INALATORIA NELLE PATOLOGIE OSTRUTTIVE DELLE VIE AEREE

GERMANO BETTONCELLI

Medico di Medicina Generale, Responsabile Area Progettuale Pneumologica, SIMG

INTRODUZIONE

Sebbene ormai da diversi anni i medici abbiano a disposizione linee di indirizzo ben documentate e fondate su solidi principi per la cura delle malattie respiratorie ostruttive croniche, diverse osservazioni indicano che il controllo di queste non corrisponde ancora completamente alle attese^{1,2}. Le cause di questo fenomeno sono diverse e comprendono tra l'altro i limiti nell'implementazione delle linee guida e la mancanza di una moderna cultura di gestione della cronicità. In particolare si osserva che spesso le diagnosi vengono poste in ritardo ed in maniera non documentata, lo stadio di malattia non è definito, i farmaci potenti ed efficaci oggi disponibili non sono utilizzati al meglio delle loro potenzialità.

A differenza della maggior parte delle condizioni cliniche, la cura delle principali patologie respiratorie ostruttive croniche, in particolare l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), si avvale oggi della possibilità di utilizzare farmaci inalatori per uso topico. Questo comporta alcuni importanti vantaggi a condizione che i pazienti assumano i farmaci in modo adeguato ed utilizzino gli erogatori correttamente. Purtroppo accade che i pazienti commettano molto spesso errori nell'uso di questi dispositivi, compromettendo così la possibilità di ottenere il pieno successo della terapia. A differenza dell'assunzione di un farmaco per via orale o iniettiva, la terapia inalatoria può risultare per molti pazienti piuttosto complessa e di difficile attuazione: esistono infatti diversi tipi di erogatori che differiscono tra loro sia per modalità d'uso che i per principi farmacologici contenuti e che richiedono un intervento attivo da parte del paziente per essere assunti in modo da risultare efficaci. L'obiettivo terapeutico che ogni medico dovrebbe prefiggersi pertanto è che ogni paziente possa avere a disposizione i farmaci più appropriati, imparando ad usare in modo corretto l'inalatore più adatto alle proprie esigenze.

Un aerosol va considerato come il mezzo di trasporto di un farmaco alle vie aeree sotto forma di piccole particelle liquide o solide (diametro variabile da 2 a 100 µ)

TERAPIA TOPICA PER VIA AEROSOLICA

I vantaggi che inducono a preferire i farmaci per uso topico nella terapia delle malattie respiratorie sono molteplici (Tab. I). In primo luogo con tale modalità è possibile ottenere importanti effetti terapeutici con dosi decisamente inferiori rispetto a quelle necessarie quando si utilizza la via sistemica. Portare la sostanza farmacologicamente attiva direttamente sull'organo bersaglio presenta infatti due rilevanti conseguenze: da un lato un aumento della concentrazione locale della stessa con ridotto effetto di primo passaggio e di catabolismo complessivo, dall'altro una netta riduzione degli effetti farmacologici indesiderati soprattutto a livello sistemico.

TABELLA I
Vantaggi della terapia inalatoria.

- Rapidità d'azione
- Riduzione degli effetti collaterali sistemici
- Autogestione del paziente
- Diffusione in tutto l'albero respiratorio del farmaco

Nonostante il concetto di terapia topica possa apparire semplice, in realtà la sua applicazione pratica ha comportato la progettazione e la costruzione di strumenti estremamente complessi e sofisticati, ancora oggi in continua evoluzione. Nel rispetto delle caratteristiche specifiche di ogni farmaco (meccanismo d'azione, farmacocinetica e farmacodinamica) gli erogatori devono garantire l'emissione di dosi predefinite costanti nel tempo. Sotto questo profilo il tipo di sostanza che deve essere nebulizzata rappresenta un fattore chiave. La sua idrosolubilità in particolare è determinante per ottenere una buona erogazione di particelle respirabili, in queste condizioni il farmaco si trova infatti omogeneamente distribuito, più facilmente solubile nel secreto bronchiale e quindi più prontamente disponibile per essere assorbito. Alcuni corticosteroidi inalatori (ICS), come ad esempio beclometasone dipropionato, fluticasone propionato e budesonide, essendo molecole tendenzialmente lipofile, hanno una minor solubilità con i diluenti più comunemente usati

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 FISIologici
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

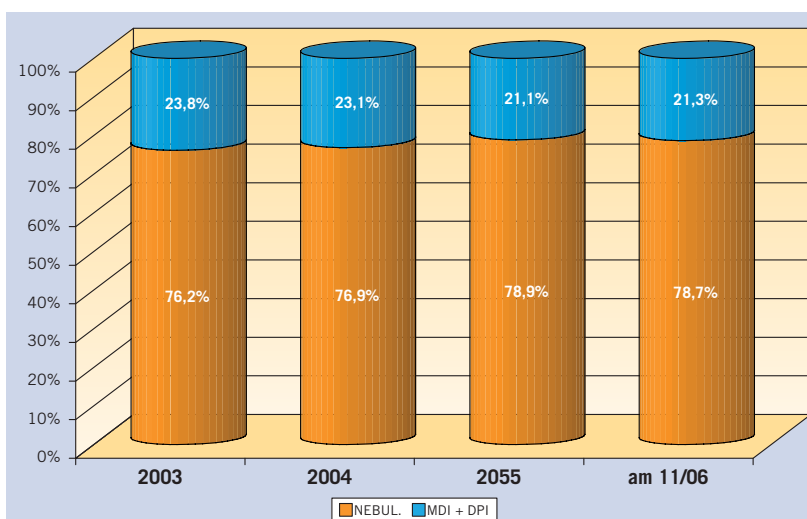


Figura 1
Corticosteroidi (MDI/DPI/Nebul). Trend per forma farmaceutica (unità).

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*.

Tabella V
Utilizzo dei devices per la terapia inalatoria: tecnica corretta, errori e conseguenze
 (da Passalacqua G., mod., <http://www.edott.it/MiniDossier/2006/La-somministrazione-inalatoria-dei-farmaci-nella-terapia-dell-asma.aspx>).

TECNICA CORRETTA	ERRORI COMUNI PIÙ COMUNI	CONSEGUENZE DELL'ERRORE
Agitare la bomboletta prima dell'uso	Non agitare la bomboletta	Mancato scioglimento del farmaco
Tenere la bomboletta a 10 cm circa dalla bocca	Bomboletta troppo lontana Bomboletta troppo vicina	Il farmaco si disperde nell'ambiente Il farmaco si deposita quasi tutto in bocca
Espirare a fondo	Non espirare prima di inalare	Non può compiere inspirazione profonda, il farmaco non raggiunge le zone periferiche del polmone
Iniziare una inspirazione profonda solo con la bocca e nel contempo premere l'erogatore	Premere l'erogatore prima o dopo l'inspirazione Inspira anche col naso	Il farmaco non arriva nei bronchi Flusso alla bocca non sufficiente
Trattenere il respiro per alcuni secondi prima di espirare	Espirare subito	Il farmaco non si deposita abbastanza per essere assorbito

ne nei dispositivi con capacità non inferiore a 500 cc. Per il paziente che utilizza i pMDI è importante sapere quando il contenuto della confezione in uso è o si avvicina al termine. È spesso un elemento confondente il fatto che, nonostante sulla confezione venga dichiarato il numero di dosi erogabili, in realtà il dispositivo rilasci sempre alcune dosi ulteriori. A ciò si aggiunge l'osser-

vazione che in genere i pazienti tendono a non tenere il conto delle dosi erogate. Purtroppo il sistema suggerito in passato di controllare se la bomboletta galleggia o meno nell'acqua, si è dimostrato in pratica non affidabile⁷. Per questo motivo alcuni erogatori sono stati dotati di un contatore che fornisce l'informazione sulle dosi ancora disponibili. Quando il contatore è a zero, anche

Tabella VI
Vantaggi e svantaggi dei principali tipi di erogatori oggi in commercio
 (adattato da Dolovich, et al. 2005)¹¹.

TIPO	VANTAGGI	SVANTAGGI
Nebulizzatore	- Non richiede coordinamento da parte del paziente - Efficace a volume respiratorio corrente - Adatto a tutte le età (compresi bambini < 4 anni) - Adatto a situazioni d'emergenza - Possibile supplemento di ossigeno - Possibile combinazione di differenti sostanze	- Ingombro - Lentezza tempi di erogazione - Pulizia e manutenzione - Possibile degradazione del farmaco (ultrasuoni) - Imprecisione della dose assunta - Costo dell'apparecchio
Pressurizzatori pre-dosati (pMDI)	- Portatili e poco ingombranti - Dose e diametro delle particelle indipendente dalle manovre di inalazione - Adatto a situazioni d'emergenza - Tempi rapidi di assunzione - Utilizzabili per farmaci diversi	- Coordinamento tra erogazione e inalazione - Inadatto a bambini < 6 anni (se non disponibile spaziatore) - Non controllo numero dosi rimanenti - Necessario gas propellente - Elevata deposizione a livello oro-faringeo (senza spaziatore)
Erogatori di polvere secca (DPI)	- Leggeri e trasportabili - Attivati con l'inspirio - Minor coordinamento richiesto al paziente - Tempo di assunzione rapido - Utilizzabile per farmaci diversi	- Richiede un flusso inspiratorio da moderato ad alto - Non adatto a bambini < 4 anni - Non adatto per emergenze - Effetti dell'umidità sul farmaco - Possibile deposizione in orofaringe

se la bomboletta è in grado di emettere ancora alcuni puff, deve essere eliminata.

Più di trent'anni fa sono stati prodotti erogatori di polvere secca (*dry powder inhalers*, DPI). Questa formulazione elimina ogni necessità di coordinamento da parte del paziente, poiché gli consente di assumere la dose del farmaco attraverso il semplice gesto di un'inspirazione direttamente dall'inalatore. Il paziente deve naturalmente essere in grado di produrre un flusso inspiratorio sufficiente a mobilizzare il farmaco e, per quanto il flusso minimo necessario sia molto modesto, può accadere che alcuni pazienti in fase di ostruzione respiratoria grave possano incontrare qualche difficoltà. Il farmaco può essere in alcuni casi caricato nel *device* sotto forma di capsula, o essere già tutto presente e di volta in volta suddiviso nelle singole dosi, attraverso il semplice gesto del caricamento effettuato dal paziente stesso. In questi strumenti le dosi assunte sono controllabili attraverso un contatore. Rispetto ai farmaci che giungono sulla superficie interna dei bronchi in soluzione, alle polveri secche può accadere di venire allontanate per mezzo del film mucoso mosso dalle ciglia bronchiali, prima di essere diluite e di penetrare nei tessuti. Questo accade ad esempio più facilmente con le molecole steroidee dotate di maggior lipofilia.

Le principali caratteristiche dei vari tipi erogatori in commercio sono descritte nella Tabella VI.

CONCLUSIONI

Nella terapia delle malattie croniche ostruttive ed in particolare dell'asma e della BPCO l'utilizzo dei farmaci ad azione topica è raccomandata da tutte le principali linee guida ⁸⁻¹⁰.

Sono oggi disponibili numerose molecole differenti non solo per modalità d'azione, durata, effetti collaterali, ma anche per il tipo di *device* attraverso il quale possono essere erogate. In questo senso la scelta del medico non può essere affidata al caso, ma deve basarsi su una serie di variabili, oggetto già in passato di numerosi studi scientifici. Una recente revisione di questi ¹¹ ha prodotto le seguenti conclusioni:

- nell'attacco acuto e in emergenza la nebulizzazione continua di β_2 agonisti e la loro somministrazione con pMDI e distanziatore hanno efficacia sovrapponibile, mentre non esistono abbastanza evidenze per i DPI;
 - nella terapia di mantenimento (corticosteroidi e/o β_2 long acting), gli MDI e i PDI sono ugualmente efficaci sugli usuali parametri di valutazione (funzionalità polmonare, sintomi, PEF, qualità della vita);
 - nella terapia di mantenimento, i parametri da valutare per la scelta del dispositivo più appropriato sono in sostanza:
 - capacità del paziente di usare correttamente il dispositivo (età e coordinazione motoria);
 - preferenza del paziente;
 - disponibilità del farmaco in dose appropriata per un dato dispositivo;
 - costi.
- Nella terapia per nebulizzazione elettrica, in particolare, al momento della scelta del corticosteroide inalatorio, vanno tenute in considerazione non solo le caratteristiche intrinseche dello stesso, ma anche "il rapporto" del farmaco con l'erogatore, la cui sinergia influisce in modo determinante sull'efficacia del risultato (dimensione particelle, idrosolubilità, raggiungimento e mantenimento nel sito di [inter]azione).

Bibliografia

- 1 de Marco R, Bugiani M, Cazzoletti L, Carosso A, Accordini S, Buriani O, et al.; ISAYA study group. *The control of asthma in Italy (a multicentre descriptive study on young adults with doctor diagnosed current asthma)*. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1232-8.
- 2 Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA, et al., for the GOAL Investigators Group. *Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study*. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:836-44.
- 3 O'Callaghan C, White J, Jackson J, Barry P, Kantar A. *The output of flunisolide from different nebulisers*. J Pharm Pharmacol 2002;54:565-9.
- 4 Boe J, Tennis JH, O'Driscoll BR. *European Respiratory Society nebulizer guidelines: clinical aspects*. Eur Respir Rev 2000;10:495-583.
- 5 Vermeire P. *European trends in inhalation therapy*. Eur Respir Rev 1994;4:89-91.
- 6 Melani AS, Pirrelli M, Sestini P, Del Donno M, Bonaria M, Vanessa P, et al. on behalf of the Associazione Italiana Pneumologo Ospedalieri Educational Group. *Equipment and drugs used for home nebulizer therapy in Italy*. Maldi Arch Chest Dis 2002;57:231-6.
- 7 Rubin DK. *How do patients determine that their metered-dose inhaler is empty?* Chest 2004;126:1134-7.
- 8 Global Initiative on Asthma (GINA). Updated guidelines. <http://www.ginasthma.com/>
- 9 GOLD <http://www.goldcopd.it/>
- 10 Celli BR, MacNee W, and committee members. *Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper*. Eur Respir J 2004;23:932-46.
- 11 Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR et al.; American College of Chest Physicians; American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/ American College of Asthma, Allergy, and Immunology*. Chest 2005;127:335-71.