

Tratto respiratorio integrato: i farmaci adatti alla nebulizzazione

Attilio Varricchio

UOC di ORL Ospedale "S. Gennaro", ASL-Napoli1; vice-presidente Associazione Italiana Vie Aeree Superiori

Introduzione

La congestione-infiammazione nasale rappresenta il momento iniziale delle flogosi acute delle vie aeree superiori (VAS), che possono complicare in infezioni acute. Tali infezioni assumono carattere di ricorrenza per diverse cause: tra queste i biofilm batterici rinofaringei ne rappresentano una delle principali.

Da quanto esposto, risulta chiaro perché nel trattamento delle affezioni respiratorie è fondamentale orientare la terapia, non solo nella cura della malattia dell'organo colpito che ci interpella, ma anche nella risoluzione dell'origine nasale, con l'obiettivo di:

- ripristinare la ventilazione nelle tre "centraline";
- controllarne l'eventuale stato "congestivo-infiammatorio" della mucosa;
- rimuovere gli eventuali "biofilm batterici" rinofaringei.

Ecco perché, alla terapia sistemica diretta alla cura dell'"organo aereo" interessato, sarebbe utile associare la terapia inalatoria, capace di risolvere la "patogenesi nasale".

La terapia inalatoria, oltre a offrire tutti i vantaggi propri di ogni metodica topica (elevata concentrazione del farmaco nella sede dell'infezione, ridotte dosi terapeutiche, minore concentrazione sistemica, rapidità d'azione, riduzione degli effetti collaterali e, cosa ancora più rilevante in età pediatrica, dose terapeutica non dipendente dall'assorbimento gastroenterico e dalla funzionalità epatorenale), interfaccia ottimamente con il distretto nasale; inoltre, è legittimata da una fiorente letteratura internazionale che dimostra come le "flogosi nasali" siano essenzialmente superficiali, a tutto vantaggio di un trattamento topico.

Purtroppo, tale metodica terapeutica è eseguita troppe volte con pericoloso empirismo, senza rispettarne i tre punti cardine:

1. la giusta indicazione terapeutica (paziente);
2. la corretta tecnica inalatoria (*device*);
3. i farmaci adatti alla nebulizzazione (farmaco).

In merito ai farmaci adatti alla "nebulizzazione", vogliamo porre la nostra attenzione sui corticosteroidi inalatori, farmaci indispensabili per la risoluzione della "congestione-infiammazione" nasale, momento patogenetico strategico nelle affezioni respiratorie.

Nella "semplice" congestione risultano utili i lavaggi con le soluzioni saline: mentre le isotoniche svolgono solo un effetto "lavaggio" riattivando la *clearance* mucociliare, le ipertoniche (3% di cloruro di sodio [NaCl]) sono in grado di eseguire un'azione "osmotica decongestionante".

Nella congestione infiammatoria importante (rinite allergica, rinosinuso-faringite, poliposi nasale) è necessario fare ricorso ai corticosteroidi nasali, classe d'eccellenza nel trattamento dell'"iperreattività mucosale".

In caso di "rinite allergica", l'associazione spray nasale-predosato/corticosteroide rappresenta il *gold standard*, secondo le ultime linee guida ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) 2009. Mometasone, budesonide e fluticasone sono le molecole più studiate dalla letteratura scientifica.

In caso di "rino-sinuso-faringite", specie se complicata da infezione batterica, il binomio doccia nasale/corticosteroide rappresenta l'associazione di elezione. In questi casi, la presenza costante di essudato mucoso, catarrale e/o purulento, ci obbliga all'uso di corticosteroidi a elevata idrosolubilità, caratteristica propria del flunisolide, che lo rende il corticosteroide più adatto al distretto nasale (Tab. I). La sua eccellente idrosolubilità lo rende capace di superare l'essudato mucoso, raggiungendo il vero bersaglio terapeutico: la mucosa nasale.

TABELLA I.
Molecole a confronto per l'idrosolubilità:
flunisolide in soluzione ha di gran lunga
la maggiore idrosolubilità.

Corticosteroidi nasali - doccia nasale	
Flunisolide soluzione: CT per "aerosol" a elevata idrosolubilità	
Molecole	Idrosolubilità (µg/ml)
Flunisolide	100
Beclometasone dipropionato	0,1/10
Budesonide	14
Fluticasone propionato	0,04

Proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche del flunisolide

Flunisolide è un corticosteroide sintetico (derivato dal flucinolone acetonide) con una potente attività "antinfiammatoria locale", che, per le sue caratteristiche chimiche e farmacocinetiche, è risultato adatto all'impiego per somministrazione topica direttamente sulla mucosa respiratoria.

Già conosciuto da oltre un trentennio per la sua attività nel controllo dell'asma, è stato considerato nei protocolli terapeutici delle VAS solo di recente: alcuni studi hanno infatti dimostrato come flunisolide, oltre a portare a un efficace controllo della patologia asmatica (è molto ben tollerato e si distribuisce uniformemente in

tutte le infiammazioni dell'albero bronchiale, fino alle vie aeree di calibro inferiore), risulta estremamente efficace nel controllo delle rino-sinuso-faringiti.

Infatti, preparato in soluzione, flunisolide può essere nebulizzato con i diversi *devices* specifici per i singoli distretti delle "vie aeree":

- con doccia nasale è "macronizzato" per le VAS;
- con forcine nasali o maschera oro-buccale è "micronizzato" per le vie aeree inferiori (VAI) (Tab. II).

In uno studio di Berlinski, si dimostra che flunisolide viene nebulizzato da 5 a 11 volte più efficacemente rispetto a fluticasone e beclometasone, risultando presente maggiormente nella frazione respirabile (ADRR) emessa da tutti i differenti *devices* inalatori.

In seguito a inalazione, il picco di concentrazione plasmatica del flunisolide è raggiunto in pochi minuti e persiste per circa un'ora, con un'emivita plasmatica di 1,6 ore, qualunque sia la via di somministrazione, escludendo qualsiasi fenomeno di accumulo.

Com'è noto, l'"efficacia" di un corticosteroide inalatorio e la sua "potenza" sono condizionate dalla sua idrosolubilità e dall'affinità recettoriale.

Per quanto riguarda il primo aspetto, è utile sottolineare nuovamente che flunisolide si caratterizza per l'elevata idrosolubilità, che consente una rapida distribuzione nelle comuni soluzioni saline e una maggior durata degli effetti antinfiammatori sul sito d'azione, favorendo così il suo utilizzo in aerosolterapia.

In uno studio di confronto con budesonide e beclometasone, la distribuzione di flunisolide nelle VAI risulta maggiore del 25%.

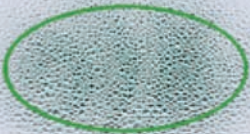
Inoltre, mentre l'elevata idrosolubilità ne riduce la ritenzione tissutale e ne aumenta l'eliminazione, diminuendo il rischio di effetti collaterali sistemici, la sua scarsa lipofilia ne aumenta il grado di concentrazione nei siti recettoriali intracellulari.

In merito all'affinità recettoriale, i tempi di legame si collocano nella media degli altri corticosteroidi (*Global Initiative for Asthma* [GINA] 2009).

Nell'uomo, flunisolide, dopo somministrazione per via orale o inalatoria, subisce un'estensiva metabolizzazione nel fegato: le concentrazioni plasmatiche del suo metabolita inattivo sono in effetti di gran lunga superiori rispetto a quelle del farmaco stesso.

Flunisolide, quindi, in virtù della ridotta biodisponibilità, della breve emivita ematica, della veloce *clearance* ematica con pronta metabolizzazione epatica in un metabolita scarsamente attivo, garantisce:

TABELLA II.
Flunisolide per "aerosol" in soluzione.

Corticosteroidi nasali - doccia nasale	
Confronto tra soluzione e sospensione	
Vantaggi della soluzione	<p align="center">Utile sia per la MACRONIZZAZIONE (VAS) che per la MICRONIZZAZIONE (VAM E VAI)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Le particelle mantengono nel tempo il diametro aerodinamico mediano di massa (DAMM) ottimale 	
<ul style="list-style-type: none"> • Concentrazione costante = dosaggio costante • Non deve essere agitata 	
<ul style="list-style-type: none"> • Più fine micronizzazione, migliore veicolazione nelle basse vie 	

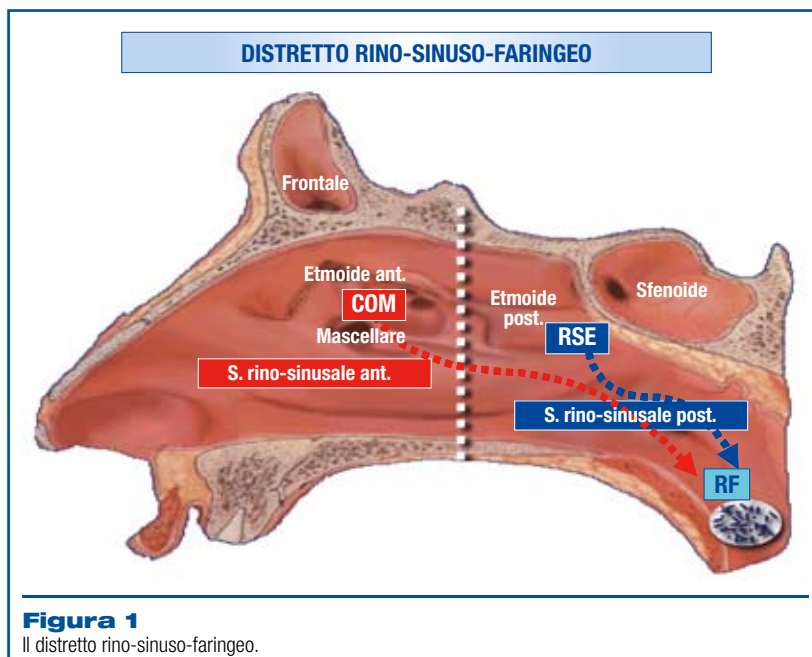


Figura 1
Il distretto rino-sinuso-faringeo.

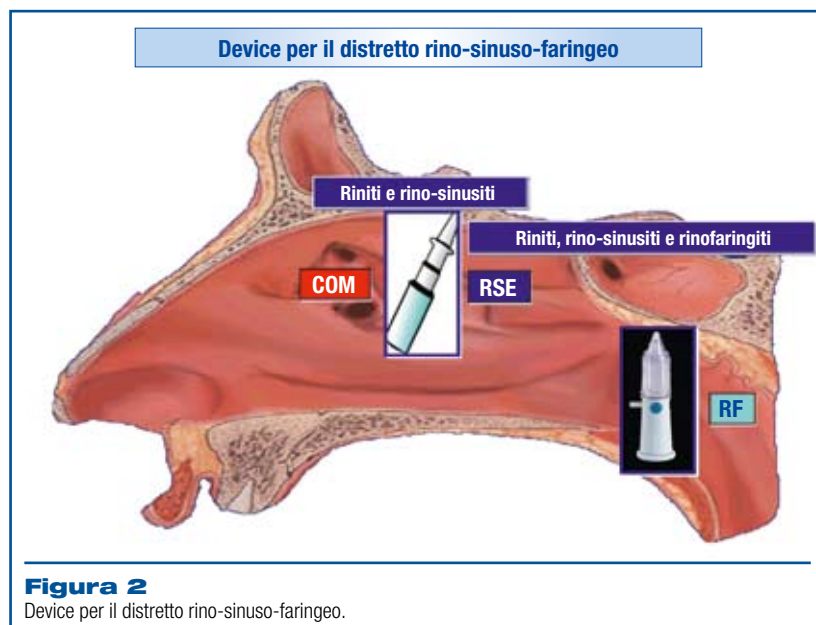


Figura 2

Device per il distretto rino-sinuso-faringeo.

- il massimo degli effetti topici a livello delle vie aeree;
- l'assenza di effetti collaterali sistemici rispetto agli altri corticosteroidi.

Infine, un'altra caratteristica importante è la sua biocompatibilità con le altre molecole (mucolitici, anticolinergici e antibiotici) in caso di miscele terapeutiche, spesso somministrate dal medico curante.

Conclusioni

La congestione-infiammazione nasale rappresenta il momento iniziale delle flogosi acute delle VAS e delle VAI, che possono complicare in infezioni acute. Queste diventano ricorrenti se si formano biofilm batterici rinofaringei.

Nel trattamento delle patologie respiratorie è indispensabile non solo curare la malattia dell'organo colpito, ma anche risolvere la congestione-infiammazione nasale.

La terapia inalatoria rappresenta una valida opzione terapeutica per tale obiettivo, rispettando i tre punti cardine:

1. la giusta indicazione terapeutica (paziente);
2. la corretta tecnica inalatoria (*device*);
3. i farmaci adatti alla nebulizzazione (farmaco).

Spray predosato e doccia nasale sono i *devices gold standard* per il trattamento delle VAS.

Flunisolide è il corticosteroide inalatorio più adatto alle vie aeree. Preparato in soluzione, può essere nebulizzato con i differenti *device* inalatori:

- con doccia nasale è "macronizzato" per le VAS;
- con forcine nasali o maschera oro-buccale è "micronizzato" per le VAI.

Flunisolide possiede una marcata attività antinfiammatoria e un importante effetto vaso-costrittore nasale e bronco-dilatante.

Flunisolide riduce sia l'iperresponsività sia l'infiammazione della mucosa respiratoria, dimostrando un'efficacia simile a quella dei corticosteroidi sistemici e superiore a quella di altri corticosteroidi inalatori, ma con minori effetti collaterali.

Flunisolide riduce la frequenza delle riacutizzazioni e dei ricoveri ospedalieri, prevenendo il danno respiratorio a lungo termine.

L'aerosolterapia con *devices* adatti e flunisolide rappresenta una vantaggiosa opzione terapeutica nel trattamento e nella profilassi delle malattie respiratorie rinobronchiali, allergiche e non, sia nell'adulto sia nel bambino.

Bibliografia di riferimento

Berlinski A, Waldrep JC. *Aerosol characterization of nebulized intranasal glucocorticoid formulation*. J Aerosol Med 2001;14:237-44.

Bewig B, Barth J. *Inhibitory effects of inhaled flunisolide on inflammatory functions of alveolar macrophages*. Eur J Clin Pharmacol 1993;44:541-4.

Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. *Links between rhinitis and asthma*. Allergy 2003;58:691-706.

Brandzaeg P. *Immunobarrriers of the mucosa of the upper respiratory and digestive pathways*. Acta Otolaryngol Stockh 1988;105:172-80.

Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, et al. *Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy*. J Allergy Clin Immunol 1995;96(6Pt1):971-9.

Ciprandi G, Varricchio A, Capasso M, et al. *Hypertonic saline solution in children with adenoidal hypertrophy: preliminary evidence*. European Journal of Inflammation 2007;5:1721-7.

Ciprandi G, Varricchio A, Capasso M, et al. *Intranasal flunisolide treatment in children with adenoidal hypertrophy*. Int J Immunopathol Pharmacol 2007;20:121-31.

Decimo F, Maiello N, Miraglia Del Giudice M, et al. *High-dose inhaled flunisolide versus budesonide in the treatment of acute asthma exacerbations in preschool-age children*. Int J Immunopathol Pharmacol 2009;22:363-70.

Di Bernardino A, Varricchio A, Teti L. *Two basic parameters to standardize the delivery of aerosolized drugs*. Respiratory Drug Delivery 2004;9:315-8.

Diot P, Bonfils P, Faurisson F, et al. *Proposed guidelines for aerosoltherapy by means of nebulizers in France*. Eur Resp Rev 2000;10:206-9.

Dykewicz MS. *Rhinitis and sinusitis*. J All Clin Immunol 2003;111:S520-9.

Lee-Wong M, Dayrit FM, Kohli AR, et al. *Comparison of high-dose inhaled flunisolide versus systemic corticosteroid in severe adult asthma*. Chest 2002;122:1208-13.

Meltzer Eli O. *Quality of life in adults and children with allergic rhinitis*. J All Clin Immunol 2001;108:S45-53.

Meltzer EO, Kemp JP, Orgel HA, et al. *Flunisolide aerosol for treatment of severe, chronic asthma in steroid-independent children*. Pediatrics 1982;69:340-5.

O'Callaghan C, White J, Jackson J, et al. *Inhalant formulation containing*

sulfoalkyl ether cyclodextrin and corticosteroid. J Pharm Pharmacol 2002;54:565-9.

O'Riordan TG. *Optimizing delivery of inhaled corticosteroids: matching drugs with devices.* J Aerosol Med 2002;15:343-5.

Piacentini GL, Bodini A, Costella S, et al. *Exhaled nitric oxide in asthmatic children exposed to relevant allergens: effect of flunisolide.* Eur Respir J 2000;15:730-4.

Progetto Mondiale Asma. *Linee guida GINA 2009: Adattamento Italiano.* www.ginasma.it

Sensi LG, Seri A, Siracusa A, et al. *Allergic rhinitis in children: effects of inhaled flunisolide and disodium cromoglycate on nasal eosinophil cationic protein.* Clin Exp Allergy 1997;27:270-6.

Skoner DP. *Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection and diagnosis.* J All Clin Immunol 2001;108:S2-8.

Stammberger H. *Nasal and paranasal sinus endoscopy. A diagnostic and surgical approach to recurrent sinusitis.* Endoscopy 1986;18:213-8.

Varricchio A, Barillari U, Segreto M, et al. *The correct inhalation therapy of upper respiratory tract.* It J Allergol Clin Immunol 2004;14:111-6.

Varricchio A, Capasso M, Di Gioacchino M, et al. *Intranasal TAF treatment in children with acute bacterial rhinopharyngitis.* Int J Immunopathol Pharmacol 2008;21:625-9.

Wolcott RD, Ehrlich GD. *Biofilms and chronic infections.* JAMA 2008;299:2682-4.