

# La terapia inalatoria mirata

Amelia Licari, Silvia Caimmi, Maria Chiara Leoni, Enrica Manca, Marta Brambilla, Daniela Guardo, Gian Luigi Marseglia



Parole chiave: aerosol, vie aeree, nebulizzatori

## Abstract

La terapia inalatoria è uno dei più antichi approcci terapeutici per la cura delle malattie delle vie aeree, in quanto consente al farmaco impiegato di agire direttamente sull'organo bersaglio, evitando il ricorso alla somministrazione per via sistemica e offrendo l'opportunità di ottenere lo stesso effetto con un dosaggio minore di quello richiesto da una terapia orale o parenterale. La sua efficacia terapeutica dipende da una serie di fattori che includono la corretta diagnosi, la scelta dei farmaci, l'efficienza del dispositivo e le modalità di inalazione. A parte le informazioni generali sul corretto uso dei dispositivi di inalazione di cui devono essere a conoscenza i pazienti adulti, nei bambini frequente è il riscontro di problemi relativi alla corretta tecnica di inalazione e di aderenza alla terapia. In questi casi l'educazione dei pazienti più piccoli e dei loro genitori è di fondamentale importanza.

## Introduzione

La terapia inalatoria è la modalità terapeutica più efficace e sicura per la cura delle patologie respiratorie, in quanto consente al farmaco impiegato di agire direttamente sull'organo bersaglio, evitando il ricorso alla somministrazione per via sistemica e offrendo l'opportunità di ottenere lo stesso effetto terapeutico con un dosaggio minore di quello richiesto da una terapia orale o parenterale.

## Vantaggi della terapia inalatoria e principi di aerosolterapia

La via inalatoria è la via di somministrazione più

efficace nel distribuire il farmaco a livello delle vie aeree, sia intra- che extra-polmonari. I farmaci somministrati per via inalatoria sono comunemente denominati aerosol. Gli aerosol sono sospensioni di goccioline liquide o particelle solide in mezzi gassosi, come ad esempio l'aria. Le principali caratteristiche delle particelle di aerosol sono la penetrazione, la deposizione, la ritenzione e la *clearance*. La penetrazione è la distanza percorsa dall'aerosol per raggiungere il sito d'azione. Per deposizione s'intende la capacità delle particelle di depositarsi all'interno delle vie aeree. I fattori fisici che influenzano la deposizione delle particelle comprendono l'inerzia, la sedimentazione e diffusione browniana. La ritenzione si riferisce alla quantità di sostanza presente nel

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

gl.marseglia@smatteo.pv.it

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

tratto respiratorio in un momento specifico, e la *clearance* è descritta come la rimozione delle particelle di aerosol che non sono assorbite attraverso la membrana delle vie aeree.

S'intende per aerosolterapia la somministrazione di farmaci a scopo terapeutico per via inalatoria sotto forma di particelle di aerosol.

Il vantaggio fondamentale dell'aerosolterapia consiste nel trasporto di elevate concentrazioni locali di farmaco direttamente al sito d'azione, minimizzando i rischi di possibili effetti avversi sistemici (Fig. 1). Tale obiettivo è raggiunto con una dose di molto inferiore a quella che può essere richiesta con la somministrazione sistemica per l'equivalente risposta terapeutica. Un altro vantaggio dei farmaci aerosolizzati è la rapidità dell'azione dopo l'inalazione.

I fattori più importanti che regolano la deposizione di aerosol includono: la formulazione farmacologica, la *performance* del dispositivo di erogazione, la tecnica d'inalazione del paziente e le caratteristiche fisiche delle vie aeree.

Importanti proprietà dell'aerosol sono rappresentate dalle dimensioni delle particelle e dalla loro forma, velocità e densità. Queste proprietà sono influenzate sia dal sistema di erogazione, sia dalle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco, come ad esempio la solubilità in acqua dei farmaci utilizzati.

In base alla dimensione delle particelle i farmaci inalatori si depositeranno in diverse aree del tratto respiratorio (Fig. 2). Tanto minore è la grandezza delle particelle di aerosol, tanto maggiore è la loro capacità penetrativa nell'albero bronchiale. Le particelle di dimensioni  $< 1 \mu\text{m}$  hanno più probabilità di raggiungere le vie aeree periferiche e gli alveoli o di essere espirate; le particelle di dimensioni  $1-5 \mu\text{m}$  si depositeranno nelle vie aeree

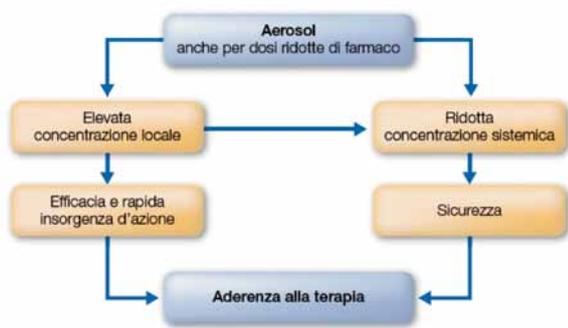
di grosso calibro, mentre le particelle di dimensioni  $> 5 \mu\text{m}$  si depositeranno soprattutto nell'orofaringe.

La dimensione delle particelle di aerosol è generalmente indicata con il valore mediano del diametro aerodinamico di massa (MMAD). Il MMAD è un valore statistico derivato da un campione di particelle: per esempio, un MMAD di  $5 \mu\text{m}$  significa che il 50% della massa totale del campione è presente sotto forma di particelle con diametri aerodinamici inferiori a  $5 \mu\text{m}$ , e il rimanente 50% è presente sotto forma di particelle con diametri aerodinamici superiori a  $5 \mu\text{m}$ .

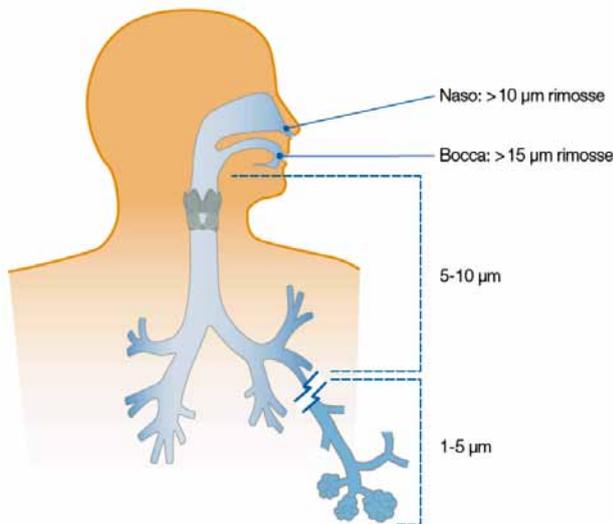
Ogni gocciolina con MMAD maggiore di  $5 \mu\text{m}$  avrà probabilità di essere trattenuta nelle vie respiratorie superiori e non potrà raggiungere le vie respiratorie più grandi, mentre le particelle di aerosol di dimensione minori di  $5 \mu\text{m}$  raggiungeranno rapidamente le aree distali del tratto respiratorio.

Studi di cinetica degli aerosol hanno infatti dimostrato che le particelle di diametro compreso tra  $0,5$  e  $5 \mu\text{m}$  sono in grado di raggiungere le vie aeree con diametro inferiore a  $2 \text{ mm}$  (alveoli polmonari).

Per tale ragione la maggior parte dei nebulizzatori in commercio produce aerosol con particelle di questa dimensione. Questo è importante dal momento che i recettori beta-2 adrenergici predominano soprattutto nelle vie aeree di piccolo calibro e negli alveoli; di conseguenza, la dimensione ideale delle particelle dei beta-2 agonisti sarà all'estremità inferiore dell'intervallo  $1-5 \mu\text{m}$  in modo da consentire una loro deposizione nella regione delle vie aeree in cui sono presenti muscolatura liscia e recettori beta-2. Particelle di beta-2 agonista più grandi, con dimensioni comprese tra  $3$  e  $6 \mu\text{m}$ , hanno una deposizione maggiore nelle vie aeree centrali e intermedie rispetto alle particelle più piccole ( $1,5 \mu\text{m}$ ) e, di conseguenza, produrranno una broncodilatazione maggiore. Al contrario, l'infiammazione delle vie aeree s'instaura in tutto l'albero respiratorio ma con maggior gravità nelle vie aeree periferiche rispetto a quelle centrali; quindi, la distribuzione delle particelle con dimensione da  $< 1 \mu\text{m}$  fino a  $5 \mu\text{m}$  potrebbe essere più opportuna per i farmaci antinfiammatori inalatori come i corticosteroidi. Infine, vi sono diversi fattori legati al *pattern* respiratorio del paziente che possono influenzare la deposizione delle particelle. Bassi flussi inspiratori e bassa frequenza respiratoria promuovono la deposizione di aerosol nelle vie aeree inferiori, mentre le frequenze più elevate aumentano la quantità di particelle che si depositano nell'orofaringe e nelle vie aeree superiori. Allo stesso modo, il volume di aria inspirata può



**Fig. 1.** Vantaggi della via inalatoria per la somministrazione di farmaci.



**Fig. 2.** Visione semplificata dell'effetto della dimensione delle particelle dell'aerosol sul sito di deposizione preferenziale lungo le vie aeree.

influenzare la quantità e la profondità di deposizione delle particelle nelle vie aeree inferiori.

Infine, è importante considerare per quanto tempo si trattiene il respiro; trattenere il respiro da 4 a 10 secondi determina una deposizione ottimale delle particelle. Le caratteristiche anatomiche delle vie aeree e le loro funzioni fisiologiche possono influenzare il risultato finale della terapia inalatoria. In particolare, la presenza di malattie o di anomalie anatomiche può alterare la deposizione delle particelle, oltre ad influenzare la capacità del paziente di inalare il farmaco.

La deposizione polmonare dell'aerosol è ottenuta per mezzo di tre meccanismi chiave: impatto inerziale, sedimentazione e diffusione. Questi tre meccanismi operano in differente reciproca sinergia per i diversi farmaci inalatori nei diversi settori dell'albero respiratorio.

La frazione di farmaco trasportata al sito d'azione desiderato dipende anche dalle proprietà fisiche dell'aerosol e da fattori dell'ospite che comprendono il quadro di ventilazione, lo stato delle vie aeree e la meccanica polmonare (Tab. I).

Le caratteristiche fisiche delle particelle dell'aerosol indicate nella tabella dipendono da alcuni fattori: tipo di farmaco impiegato, formulazione e dispositivo di aerosol. Per esempio, una formulazione basata su una soluzione di un aerosol genera particelle di dimensioni molto più ridotte (circa 2 µm) rispetto a formulazioni basate su una sospensione con particelle di dimensio-

ni di circa 4 µm. Tali caratteristiche diventano rilevanti dal momento che, tra le varie prerogative fisiche, la dimensione delle goccioline dell'aerosol è il fattore più importante nel trasporto del farmaco ai polmoni. Tra le proprietà chimico-fisiche del farmaco importanti per la penetrazione dell'aerosol, le proprietà igroscopiche influenzano l'aumento della dimensione in condizioni di umidità con un impatto negativo sul trasporto del farmaco. Anche la forma farmaceutica dell'aerosol può modificare il trasporto del farmaco per cui una gocciolina di forma aerodinamica ha più probabilità di essere associata a una maggior penetrazione. Infine, anche la velocità a cui l'aerosol è generato può influire sulla frazione trasportata alle vie respiratorie inferiori. Gli aerosol generati a una velocità molto alta tendono a depositarsi prevalentemente nelle vie aeree superiori piuttosto che in quelle inferiori. Il flusso più lento minimizza la deposizione orofaringea e sulle vie respiratorie superiori e aumenta il trasporto e la deposizione distali.

### Indicazioni terapeutiche dell'aerosolterapia in età pediatrica

La terapia inalatoria è indicata in tutte quelle patologie che, a qualsiasi età, presentino quadri clinici

**Tab. I.** Fattori che influenzano il trasporto di farmaci inalatori ai polmoni.

Caratteristiche fisiche delle particelle dell'aerosol	Dimensioni (mediana del diametro di massa)
	Densità
	Carica elettrica
	Igroscopia
	Forma
	Velocità delle particelle dell'aerosol
Fattori dell'ospite	Volume inspirato
	Tempo di inspirazione
	Flusso inspiratorio
	Durata dell'apnea post-inalazione
	Tempo di trasporto dell'aerosol durante l'inspirazione (con inalatore predosato pressurizzato)
	Morfologia delle vie aeree
	Patologie in corso
	Età, etnia, sesso

caratterizzati da ostruzione delle alte e basse vie aeree e respiro sibilante (*wheezing*). I quadri clinici più significativi in età pediatrica sono:

- **Alte vie aeree:** rinite, sinusite, laringite, tracheite;
- **Basse vie aeree:** broncodisplasia o pneumopatia cronica del prematuro, bronchite, bronchiolite, broncopolmonite, broncospasmo ricorrente in corso d'infezioni, soprattutto virali, e asma bronchiale.

Tra questi merita di essere evidenziato l'asma bronchiale, malattia infiammatoria cronica caratterizzata da iperreattività bronchiale, ostruzione reversibile al flusso aereo e rimodellamento delle vie aeree. Si tratta della patologia cronica più comune in età pediatrica, la cui prevalenza è in aumento in tutto il mondo e i cui sintomi spesso compaiono nei primi anni di vita. Si ritiene che nel 40% dei casi il respiro sibilante, quando presente nei primi tre anni di vita, persista fino all'età scolare e possa essere predittivo di un successivo sviluppo di asma. L'introduzione di farmaci inalatori per il trattamento dell'asma acuto e per la terapia di fondo ha contribuito enormemente al miglioramento della sintomatologia e della gestione di questa malattia. A fronte del maggiore interessamento delle vie aeree periferiche rispetto a quelle centrali, è necessario che il farmaco inalato abbia particelle di dimensioni inferiori a 5 µm per ottenere una deposizione sufficiente ed efficace.

Quando si utilizzano farmaci per via inalatoria è opportuno definire un piano terapeutico in considerazione dell'età, della *compliance* del paziente e del suo nucleo familiare; inoltre, al momento della prescrizione di beta-2 agonisti e steroidi, le due principali categorie di farmaci somministrati per via inalatoria in caso di asma, è importante individuare quale dispositivo di erogazione sia più adatto a ogni singolo caso. Sono disponibili diversi dispositivi per l'inalazione dei farmaci e la loro deposizione a livello del tratto respiratorio. Sulla base della formulazione dei farmaci questi dispositivi si dividono in tre categorie: gli inalatori pressurizzati predosati (pMDI), gli inalatori a polvere secca (DPI) ed i nebulizzatori. Gli pMDI e gli DPI sono i mezzi più comuni di somministrazione dei farmaci per via aerosolica, sebbene entrambi si discostano dal dispositivo ideale per i problemi relativi alla formulazione, all'erogazione ed alla penetrazione del farmaco all'interno delle vie respiratorie, nonché alla difficoltà di gestione e di utilizzo dello strumento da parte del paziente. Nel bambino piccolo, per le problematiche legate al pianto, alla variabilità dei

parametri respiratori e all'incapacità di coordinare gli atti respiratori, vengono impiegati i nebulizzatori. Nel bambino più grande possono essere impiegati in modo equivalente sia gli pMDI, che gli DPI e i nebulizzatori.

Teoricamente, non ci sono differenze nell'efficacia di diversi dispositivi che garantiscono la deposizione della stessa quantità di farmaco nel sito d'azione. Pertanto ciò che è valido per la somministrazione dei farmaci attraverso gli pMDI o DPI è valido anche per i nebulizzatori. Tuttavia per alcuni tipi di farmaci come i corticosteroidi inalatori (ICS), l'uso dei nebulizzatori ha alcune importanti limitazioni legate alle caratteristiche igroscopiche del tipo di farmaco, importanti nel determinare la sua solubilità nel diluente utilizzato (di solito soluzione salina). Alcuni ICS come il beclometasone dipropionato (BDP) ed il fluticasone propionato (FP) sono di minore solubilità in acqua per cui la loro erogazione, attraverso un nebulizzatore, è diversa da quella di farmaci più solubili come la flunisolide (FLU) e la budesonide (BUD). In particolare, la riduzione della solubilità in acqua e l'aumento della viscosità determinano la formazione di particelle in maggior parte di grandi dimensioni che vengono bloccate nell'ampolla del nebulizzatore. La scelta della formulazione degli ICS da nebulizzare deve considerare il grado di solubilità in acqua come principale fattore nel determinare l'efficacia del farmaco. Inoltre le dimensioni delle particelle prodotte dai nebulizzatori sono piuttosto eterogenee, determinando così una minore deposizione di farmaco a livello delle basse vie aeree.

Questa problematica oggi può essere superata con i nebulizzatori di ultima generazione che permettono di selezionare le dimensioni delle particelle e di sviluppare una terapia mirata per le alte, medie e basse vie respiratorie, con tutte le principali classi di farmaci utilizzate per l'aerosolterapia: cortisonici, mucolitici, broncodilatatori.

D'altro canto, la nebulizzazione può offrire alcuni vantaggi rispetto agli altri sistemi di inalazione: i nebulizzatori sono in grado di trattare in maniera efficace una più vasta superficie polmonare rispetto agli DPI poiché le goccioline liquide hanno la tendenza a diffondersi sotto l'azione della forza di tensione superficiale. Prima di essere assorbita attraverso la membrana alveolare, la soluzione del farmaco può estendersi su una superficie alveolare relativamente grande sotto l'azione delle forze di diffusione, create dalla differenza di tensione superficiale tra le goc-

cioline di aerosol e il surfactante che ricopre le vie aeree e gli alveoli.

### Tecniche di nebulizzazione

Le recenti innovazioni tecnologiche introdotte nei nebulizzatori insieme ad una maggiore comprensione dei fenomeni della nebulizzazione hanno notevolmente migliorato l'efficienza nell'erogazione dei farmaci per via inalatoria, offrendo una maggiore convenienza, una maggiore maneggevolezza ed un significativo aumento nell'erogazione dei farmaci inalatori.

La caratteristica più importante per valutare la performance di un nebulizzatore è la frazione respirabile, cioè la quota di particelle erogate con diametro compreso tra 1 e 5  $\mu\text{m}$ . Altre caratteristiche da valutare sono lo spreco di farmaco, il tempo di nebulizzazione, la facilità di impiego, pulizia e sterilizzazione. In genere viene raccomandato un volume di riempimento di 4-5 mL, a meno che il nebulizzatore non sia specificamente progettato per volumi maggiori o minori. Per portare il volume di riempimento a 4-5 mL, si deve aggiungere soluzione fisiologica nell'ampolla. Il flusso raccomandato è di 6-8 L/min, a meno che il nebulizzatore non sia specificamente progettato per un flusso diverso.

Gli apparecchi per aerosol tradizionali sono rappresentati dai *nebulizzatori pneumatici* a flusso continuo. In questo caso, il processo di produzione degli aerosol comincia con la fase dell'atomizzazione. Durante questo processo il liquido da nebulizzare è spinto da un gas compresso verso un orifizio ristretto (Venturi). L'aria espandendosi determina una pressione negativa e la frammentazione del liquido in goccioline di diametro di 15-500  $\mu\text{m}$  (atomizzazione). A questo punto le particelle sono ancora troppo grosse per raggiungere le basse vie per cui sull'orifizio è posto un deflettore con lo scopo di fermare le particelle più grosse. La forma del deflettore condiziona le dimensioni delle particelle successivamente aerosolizzate, che ricadono e si frammentano ma farà uscire le più piccole che saranno capaci di raggiungere le basse vie producendo così un aerosol terapeutico. Solo lo 0,5% della massa di particelle primarie, costituito dalle particelle più piccole, lascia il nebulizzatore direttamente, mentre il restante 99,5% impatta sui deflettori o sulle pareti interne: il liquido ritorna quindi all'ampolla e viene nebulizzato nuovamente.

La dimensione, la forma e il posizionamento dei

deflettori giocano un ruolo importante nel controllo dell'erogazione: i diaframmi interni vengono utilizzati per ridurre le dimensioni delle particelle, ma essi incrementano l'area delle superfici del nebulizzatore e conseguentemente il volume residuo e lo spreco di farmaco. Durante l'utilizzo di nebulizzatori a flusso continuo più del 50% dell'aerosol viene infatti disperso nell'ambiente durante l'espirazione.

Un passo successivo è stato ottenuto creando con i *nebulizzatori pneumatici "open vent"*, dotati di un'apertura accessoria attraverso la quale è possibile un ulteriore ingresso d'aria nell'ampolla, determinando un doppio effetto Venturi che consente alle particelle di essere aerosolizzate molto più velocemente, a parità di compressore, e quindi di ridurre il tempo di erogazione e migliorare la *compliance*, che, specie nel bambino, determina in maniera critica l'efficacia della terapia.

Esistono altri metodi di generazione dell'aerosol, noti da molti anni, che sono utilizzati nei *nebulizzatori ad ultrasuoni*. Questi producono l'aerosol mediante la vibrazione di un cristallo piezoelettrico; in presenza di una corrente elettrica alternata, le vibrazioni del cristallo si trasmettono al farmaco in soluzione dove si formano le onde. Le goccioline partono libere dalla cresta delle onde e sono liberate come aerosol. Come nei nebulizzatori pneumatici, un deflettore frena le goccioline troppo grosse che ricadono nell'ampolla e sono successivamente ri-nebulizzate. A differenza dei nebulizzatori pneumatici, che sono fatti in plastica stampata, facili da pulire, autoclavabili o monouso, diverse parti dei nebulizzatori ad ultrasuoni non sono usa e getta, in particolare l'elemento piezoelettrico. Per tale motivo vi è il rischio di colonizzazione batterica del nebulizzatore. In generale, gli studi di confronto hanno evidenziato che i nebulizzatori ad ultrasuoni hanno rendimenti elevati rispetto ai nebulizzatori pneumatici ma questo è spesso a scapito di un maggiore diametro aerodinamico mediano di massa (MMAD). Inoltre molti dei dispositivi ad ultrasuoni tradizionali non sono in grado di nebulizzare le sospensioni e/o producono particelle troppo grandi per penetrare nelle vie aeree inferiori.

Grazie al rapido sviluppo tecnologico, sono disponibili attualmente nuove generazioni di nebulizzatori (*smart nebulizer*) dotati di una maggiore efficienza di somministrazione. Un'interessante innovazione nel campo dei nebulizzatori pneumatici è costituita dalle ampolle attivate con il respiro (*breath activated*) che generano l'aerosol solo durante l'inspirazione,

riducendo la perdita del farmaco. La tecnologia ad ultrasuoni è stata recentemente utilizzata per lo sviluppo dei *nebulizzatori mesh* aventi come elemento più importante e innovativo una membrana metallica microperforata attraverso una tecnologia laser. Questi apparecchi hanno diversi vantaggi rispetto ai nebulizzatori pneumatici: sono portatili, silenziosi e veloci; inoltre, presentando un volume residuo quasi nullo, incrementano l'erogazione del farmaco riducendo gli sprechi. Infine, una delle ultime generazioni di nebulizzatori "intelligenti", combina la tecnologia della membrana forata vibrante con quella AAD (*Adaptive Aerosol Delivery*) che si adatta al respiro del paziente senza spreco di farmaco durante l'espiazione, garantendo maggiore aderenza alla terapia grazie alla presenza di un segnale visivo, sonoro o vibratorio che informa il paziente della corretta e completa esecuzione della manovra.

---

## Conclusioni

Ogni tipo di nebulizzatore presenta vantaggi e svantaggi che devono essere considerati nella scelta di un dispositivo per un particolare paziente. I nebulizzatori possono essere utilizzati a qualsiasi età, per malattie di ogni grado di gravità ed anche in fase acuta. In alcuni casi è possibile miscelare più farmaci e somministrarli contemporaneamente e, nel *setting* ospedaliero, aggiungere anche l'ossigenoterapia.

Negli ultimi dieci anni il rapido sviluppo tecnologico nel campo delle nanotecnologie, della microelettronica e delle fonti energetiche hanno permesso lo svi-

luppo di nuove generazioni di nebulizzatori, dotati di un'efficienza nella somministrazione di farmaci di gran lunga superiore rispetto ai nebulizzatori tradizionali.

Gli avanzamenti tecnologici hanno migliorato la compliance terapeutica anche in età pediatrica, ha permesso una riduzione del tempo di somministrazione degli aerosol, migliorando l'efficienza della somministrazione, riducendo lo spreco di farmaco e adattando l'erogazione al pattern respiratorio del singolo paziente, in linea con le ultime raccomandazioni per l'appropriata somministrazione della terapia inalatoria della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI).

---

## Bibliografia essenziale

Gruppo di Lavoro Terapia Inalatoria Nebulizzata: A. Kantar (coordinatore), R. Cutrera (coordinatore), E. Baraldi, S. Barberi, A. Boccaccino, F. Cardinale, L. Indinnimeo, G.L. Marseglia, M. Miraglia del Giudice, F. Paravati, G.L. Piacentini, V.M. Ragazzo, G.A. Rossi, A. Varricchio. *Nuove tecnologie di nebulizzazione e raccomandazioni per l'appropriata somministrazione dei broncodilatatori e dei corticosteroidi in età pediatrica*. *Pneumologia Pediatrica* 2012;45:27-56.

Dolovich MB, Dhand R. *Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use*. *Lancet* 2011;377:1032-45.

Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al. *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.

Melani AS. *Nebulized corticosteroids in asthma and COPD: an Italian appraisal*. *Respir Care* 2012;57:1161-74.