

AEROSOLTERAPIA

a cura di Maria Carla Guenza, Centro Fibrosi Cistica di Genova

INTRODUZIONE

Il termine “nebulizzazione” deriva dal latino “*nebula*” che significa nebbia ed è stato usato per la prima volta nel 1872. Nel 1874 viene data la definizione di nebulizzatore: “uno strumento per trasformare un liquido in uno spray fine, con finalità principalmente terapeutiche”.

L'intento di produrre vapore o aerosol per il trattamento delle patologie polmonari risale alla storia più antica della medicina. Circa 4000 anni fa la tradizione ayurvedica della medicina indiana utilizzava l'inalazione di sostanze medicamentose per la cura dell'asma. Nonostante già nel diciannovesimo secolo venissero descritti apparecchi per l'aerosolterapia, solo nel '900, intorno agli anni '30, viene introdotto il primo “atomizzatore” di vetro per il trattamento dell'asma. Negli anni '40 fu prodotto il nebulizzatore Collison che, per la presenza di un deflettore per filtrare le particelle di misura più grande, portò alla distinzione tra “atomizzazione” e “nebulizzazione”. Il nebulizzatore Wright che comparve negli anni '50, in ebanite e perspex, era più compatto e più simile ai nebulizzatori meccanici attualmente in commercio.

Nel 1956 fu progettato nei Laboratori Riker il primo Inalatore Pressurizzato Predosato (pMPI) che ha rappresentato una rivoluzione nella terapia aerosolica dando il via a studi scientifici di enorme importanza.

I primi nebulizzatori ad ultrasuoni vennero prodotti negli anni '60 ed infine negli anni '70 nascono gli inalatori a polvere secca (PDI).

DEFINIZIONE E MODALITÀ D'AZIONE DEGLI AEROSOL

Con il termine di aerosol si definisce una sospensione di particelle solide e/o liquide veicolate da un gas che può essere l'aria stessa o un propellente.

La terapia aerosolica viene usata in maniera sempre più estesa anche in caso di patologie non polmonari con la finalità di somministrare sostanze (farmaci, vaccini, ormoni ecc.) direttamente nelle vie aeree.

Per quello che riguarda in maniera più specifica la patologia respiratoria, la via inalatoria è utilizzata sia nell'emergenza quando si verificano episodi acuti ad esempio negli attacchi d'asma, sia nella terapia domiciliare a lungo termine in caso di malattie croniche di tipo ostruttivo.

L'aerosolterapia sfrutta le proprietà dei tessuti del sistema respiratorio per consentire un rapido ingresso nel circolo ematico delle sostanze medicinali: tale processo avviene in maniera molto rapida data l'enorme estensione delle vie respiratorie e dell'epitelio polmonare.

A differenza di quello che avviene nelle terapie sistemiche, nella terapia inalatoria viene evitato il primo passaggio epatico che riduce notevolmente la percentuale di farmaco assorbito.

Comunque anche nel caso dell'aerosol, soltanto una piccola frazione di farmaco raggiunge i polmoni (tra il 2 e il 10%): la restante parte si deposita a livello dell'orofaringe e viene poi deglutita, assorbita a livello intestinale e infine inattivata dal fegato.

Ciò significa che, nel caso di utilizzo della via inalatoria, per ridurre comunque gli effetti sistemici negativi di un farmaco, questo dovrebbe essere scarsamente assorbito a livello intestinale o rapidamente inattivato dal fegato. Inoltre per migliorarne l'effetto terapeutico è necessario che una percentuale maggiore di farmaco raggiunga i polmoni e una minor percentuale venga ingerita.

Da tutto questo deriva che l'efficacia della terapia aerosolica richiede da parte degli operatori sanitari una conoscenza approfondita dei presupposti fisiologici su cui si basa, dei meccanismi di deposizione delle particelle aerosolizzate, dell'azione dei farmaci, della corretta modalità di somministrazione e del funzionamento dei vari apparecchi.

DEPOSIZIONE DELLE PARTICELLE

Col termine di **deposizione** si intende la quantità di sostanza che alla fine dell'erogazione raggiunge le vie aeree. Strettamente collegato al concetto di deposizione è quello della **ritenzione**, termine col quale si intende la frazione di aerosol che si trova ancora nell'apparato respiratorio dopo un determinato periodo di tempo che può essere a breve termine (entro 24 ore) o a lungo termine (1-3 mesi).

Sia la deposizione sia la ritenzione dipendono dalla **depurazione** ossia quell'insieme di meccanismi di difesa messi in atto dall'organismo per eliminare le sostanze estranee inalate.

I meccanismi depurativi sono di tre tipi:

- **meccanismi di tipo fisico:** starnuto e tosse che rivestono grande importanza nelle alte e medie vie respiratorie.
- **meccanismi di tipo biofisico:**
 - *la clearance mucociliare* che si verifica a livello delle vie aeree dalla laringe ai bronchioli terminali
 - *il gradiente statico e dinamico del tensioattivo alveolare*, un meccanismo che agisce in sinergia coi macrofagi a livello delle vie aeree non ciliate più distali fino a livello parenchimale.
- **meccanismi di tipo biologico ed enzimatico:** fago e pinocitosi macrofagica alveolare.

MECCANISMI DI DEPOSIZIONE DEGLI AEROSOL

I meccanismi di deposizione delle particelle inalate nell'apparato respiratorio sono di quattro tipi: per impatto inerziale, per sedimentazione o precipitazione, per diffusione e per intercettazione

- **Deposizione per impatto inerziale.**

L'inerzia è la proprietà della materia di resistere ai tentativi di cambiamento del suo moto. A causa dell'inerzia un corpo, non sottoposto all'azione di forze esterne, mantiene il suo stato di quiete o, se è in moto, continua a muoversi in linea retta e con velocità costante.

Nelle vie aeree il flusso dell'aria subisce continue variazioni di moto dovute non solo alla progressiva decelerazione dalla bocca alle zone centrali ma anche ai continui cambiamenti di direzione che si verificano a livello delle biforcazioni delle vie respiratorie.

Questo fenomeno dipende in maniera proporzionale da:

- le dimensioni delle particelle (superiori a 5 μm)
- la densità delle particelle
- la velocità del flusso d'aria che trasporta le particelle
- l'ampiezza dell'angolo descritto dal flusso d'aria a livello delle biforcazioni bronchiali.

Ne deriva che le deposizioni inerziali avvengono soprattutto nelle vie aeree prossimali dove sono presenti grandi velocità lineari di flusso ed ampi angoli di variazione nel loro decorso.

- **Deposizione per sedimentazione (particella solida) o per precipitazione (particella liquida).**

Questo meccanismo che non è influenzato dalle variazioni di moto del flusso aereo ma dipende dalla forza di gravità; riguarda particelle di dimensioni e densità inferiori (tra 1 e 5 μm) e quindi circa l'80% delle particelle aerosolizzate. Tenderà inoltre a verificarsi in vie respiratorie più distali (vie aeree medie)

- **Deposizione per diffusione.**

Essa avviene a livello delle vie aeree più periferiche dove il flusso è nullo e le particelle si muovono in tutte le direzioni per effetto di un movimento casuale definito "*browniano*". Dato che lo spazio percorso per diffusione è direttamente proporzionale al coefficiente di diffusione che a sua volta è inversamente proporzionale al diametro delle particelle, questo meccanismo di deposizione interessa le particelle di dimensioni inferiori a 1 μm , mentre non è influenzato dalla loro densità.

- **Deposizione per intercettazione.**

Si verifica quando le dimensioni delle particelle sono tali che la loro progressione è impedita dal diametro delle vie aeree ed esse impattano sulle pareti dell'albero bronchiale per incompatibilità spaziale.

FATTORI CHE CONDIZIONANO LA DEPOSIZIONE DEGLI AEROSOL NELLE VIE AEREE

La deposizione degli aerosol, oltre ad essere influenzata da principi fisici (meccanismi di deposizione) dipende anche da altri fattori.

- **PAZIENTE**

Nella scelta della miglior combinazione farmaco-strumento per ciascun paziente, si deve tener conto di numerosi fattori, comprese l'età, la situazione clinica, le capacità cognitive, la *compliance* ai trattamenti e le preferenze del paziente stesso. Tutti questi elementi hanno un peso notevole sull'efficacia dell'aerosolterapia.

- **MORFOLOGIA DELLE VIE AEREE.**

All'altezza della carena la trachea si divide nei due bronchi principali che si suddividono a loro volta dicotomicamente dando origine ad ulteriori successive generazioni di vie aeree di calibro sempre minore fino a giungere alle strutture alveolari. E' importante ricordare che, mentre il diametro di bronchi e bronchioli diminuisce progredendo verso gli alveoli, la somma dell'area delle sezioni trasverse delle vie aeree di pari generazione ha dimensioni sempre maggiori e questo provoca una riduzione progressiva della velocità del flusso aereo.

Le particelle aerosolizzate a livello delle biforcazioni bronchiali devono cambiare rapidamente la loro direzione secondo due angolazioni asimmetriche, una di 45° e una di 70°. La forza centrifuga tenderà a far proseguire le particelle secondo la loro traiettoria iniziale favorendone la deposizione per impatto e questo fenomeno avrà maggior rilevanza nel bronco con minor angolazione (45°), mentre nel bronco controlaterale che presenta un'angolazione maggiore e meno brusca, prevale l'azione della forza di gravità e perciò la deposizione avverrà per sedimentazione soprattutto per le particelle di dimensioni maggiori.

Riassumendo: nella porzione della via aerea più vicina alla biforcazione, dove la velocità del flusso è elevata, la deposizione avverrà principalmente per impatto, mentre la forza di gravità avrà maggior influenza nelle parti più distali dove abbiamo una progressiva riduzione della velocità dei flussi. La massa delle particelle ha comunque un ruolo rilevante.

- **PATTERN RESPIRATORIO E FLUSSI AEREI.**

L'alta velocità del flusso erogato dagli apparecchi per l'aerosolterapia e le caratteristiche del flusso inspiratorio che a livello del naso, faringe, trachea e bronchi di diametro maggiore è di tipo turbolento, favoriscono la deposizione per impatto della maggior parte delle particelle.

La velocità del flusso aereo però, diminuisce notevolmente durante il percorso nell'albero bronchiale dalla trachea agli alveoli in quanto è inversamente proporzionale all'area totale di sezione delle vie aeree.

Nella sua progressione lungo le vie aeree, il flusso diventa di tipo laminare e questo favorisce una maggior penetrazione delle particelle prima che si depositino sulle pareti bronchiali (sedimentazione)

Le caratteristiche dei flussi d'aria sono inoltre influenzate dalla frequenza respiratoria e dal volume corrente: a bassa frequenza respiratoria e basso volume corrente, le particelle mantengono una velocità abbastanza uniforme lungo tutto l'albero bronchiale e la loro deposizione avviene principalmente per sedimentazione. Quando questi parametri respiratori aumentano, avremo un'accelerazione del flusso con una maggior deposizione per impatto (ad esempio nel pianto).

Generalmente i flussi inspiratori di 0.5 l/sec. favoriscono un'ottimale deposizione dei farmaci, mentre flussi maggiori sono necessari per generare aerosol a polvere secca.

- **ETA'**

Per quello che riguarda in particolare il periodo neonatale e quello della prima infanzia, esistono condizioni particolari che interferiscono con un'ottimale esecuzione dell'aerosolterapia compresi una minor diametro delle vie aeree, la mancanza di coordinazione, un'elevata frequenza respiratoria, un tempo inspiratorio breve e l'incapacità di trattenere il respiro.

- **STATO DI MALATTIA RESPIRATORIA**

La patologia dell'apparato respiratorio interferisce in maniera notevole sulla deposizione dell'aerosol nelle vie aeree. Nelle malattie ostruttive abbiamo una maggior deposizione per impatto inerziale a livello delle vie aeree più centrali mentre si riduce la percentuale di farmaco che riesce a raggiungere le vie aeree periferiche. Questo è dovuto principalmente alla riduzione del calibro delle vie aeree responsabile di un aumento del flusso turbolento e un incremento della frequenza respiratoria.

- **CARATTERISTICHE DELLE PARTICELLE**

1. **Dimensioni.** Le particelle aerosolizzate possono avere diametro o dimensioni uguali e allora si parla di aerosol monodispersi, altrimenti si definiscono aerosol eterodispersi. Generalmente gli apparecchi, nebulizzatori o aerosol dosati, generano aerosol eterodispersi.

La misura più semplice, diffusa ed utile per determinare le dimensioni delle particelle è il Diametro Aerodinamico Mediano di Massa (Mass Median Aerodynamic Diameter, MMAD). L'MMAD è il diametro che divide la massa totale dell'aerosol in due parti uguali di cui una composta da particelle con diametro inferiore e l'altra con diametro superiore, riferito ad una particella sferica di densità unitaria ($1g/cm^3$) con la stessa velocità di sedimentazione o precipitazione. Questa misurazione permette di confrontare, dal punto di vista fisico, particelle tra loro differenti per forma e per densità in quest'ultimo caso quando si tratti di sostanze differenti.

E' utile anche misurare la deviazione standard (GSD) dell'MMAD perché ci dà l'idea della varietà di misura delle particelle prodotte. Per avere un aerosol efficace, le dimensioni delle particelle devono avere dimensioni il più possibile vicino all'MMAD e quindi un GSD inferiore a 2.

Le particelle di dimensioni maggiori si depositeranno per impatto inerziale a livello delle biforcazioni bronchiali, mentre quelle più piccole per sedimentazione e diffusione nelle vie aeree più piccole e negli alveoli.

Le particelle con dimensioni maggiori di 10 μm , si depositano soprattutto a livello oro-faringeo mentre quelle che raggiungono le vie aeree inferiori hanno un MMAD inferiore a 5 μm .

Per particelle con diametro compreso tra 1 e 5 μm , la deposizione avverrà per sedimentazione e quanto più si riducono le dimensioni, tanto più viene sfruttata la

diffusione *browniana* con una maggiore possibilità di raggiungere le vie bronchiali più periferiche.

Infine le particelle inferiori a 0,5 μm raggiungono gli alveoli ma vengono poi espirate senza depositarsi nei polmoni.

Un problema nella misurazione dell'MMAD deriva dal fatto che esistono metodi diversi e questo crea difficoltà nell'interpretazione dei risultati anche da parte degli esperti. Per ovviare a questo inconveniente, le linee guida dell'European Respiratory Society raccomandano l'uso delle metodiche stabilite dallo Standard Europeo (pnER13544-1).

2. **Igroscopicità.** La deposizione delle particelle deriva anche dalla loro capacità di aumentare la dimensione in un ambiente saturo d'umidità come può essere l'apparato respiratorio. Ciò fa sì che la deposizione avvenga in sedi completamente diverse e più prossimali rispetto a quelle previste in base alle dimensioni originarie.
3. **Interazione elettrostatica.** L'effetto delle cariche elettrostatiche sulle particelle è notevole e tende ad impedirne la coesione evitando un aumento di dimensioni che favorirebbe la loro deposizione per inerzia e per gravità. Quando però le particelle giungono a breve distanza dalla parete, si genera tra loro e la parete un dipolo elettrico (sistema costituito da due cariche elettriche d'uguale intensità, ma di segno opposto, separate da una piccola distanza) che ne provoca la deposizione.

• CARATTERISTICHE FISICO-CHIMICHE DEL FARMACO.

Due sono le caratteristiche fisico-chimiche della maggior parte di farmaci per aerosol:

- **soluzione:** il farmaco è disciolto in soluzione fisiologica o altri liquidi e formano un insieme omogeneo di solvente (liquido) e soluto (farmaco)
- **sospensione:** il farmaco non è solubile in acqua o liquidi respirabili e si presenta come un insieme di piccolissime particelle disperse in un liquido. Queste particelle possono essere o meno presenti nelle goccioline prodotte dall'aerosol, mentre nella soluzione il farmaco è presente omogeneamente in tutte le goccioline. E' importante sapere che in caso di particelle in sospensione, esse sono rivestite di un film di liquido che ne aumenta significativamente il diametro.

• STRUMENTI

Bagaglio indispensabile per chiunque si occupi di fisioterapia respiratoria, non solo medici ma anche tutti gli operatori che si prendono carico del paziente, è quello di conoscere le caratteristiche dei diversi tipi di apparecchi usati più comunemente per l'aerosolterapia e i loro principi di funzionamento. Tutto questo per essere in grado di insegnare l'uso appropriato degli apparecchi ai pazienti. Numerosi studi hanno riportato una scarsa conoscenza delle tecniche inalatorie sia da parte dei pazienti sia da parte del personale sanitario.

E' stato inoltre dimostrato che anche quando ai pazienti è stato insegnato l'uso corretto dell'apparecchio per l'aerosolterapia, spesso lo utilizzano in maniera scorretta non riuscendo così ad ottenere il massimo del beneficio dalla terapia.

Classificazione dei generatori di aerosol

Riguardo la somministrazione della terapia inalatoria, tre sono i tipi di apparecchi attualmente disponibili:

- sistemi che erogano dosi prestabilite di farmaco attraverso un gas propellente (pMDI - pressurized Metered Dose Inhaler)
- sistemi che erogano dosi prestabilite di farmaco come polvere secca (DPI - Dry Powder Inhaler)
- sistemi che nebulizzano il farmaco (nebulizzatori)

In seguito vi sarà la descrizione approfondita dei vari tipi di strumenti, il loro utilizzo, i vantaggi e gli svantaggi

DEFINIZIONI

Da tutte queste premesse derivano alcuni concetti essenziali utili per poter valutare l'efficacia dell'aerosolterapia:

- **Dose nominale:** quantità di farmaco che viene erogata
- **Frazione respirabile:** quantità di farmaco che raggiunge potenzialmente le vie aeree in base alle dimensioni delle particelle
- **Dose polmonare:** quantità di farmaco che raggiunge realmente le vie aeree periferiche
- **Volume residuo:** quantità di farmaco che rimane o nel distanziatore o nell'ampolla e che non viene inalato.
- **Concentrazione:** che dipende dalla sorgente del gas che può essere secca come l'ossigeno erogato a parete negli ospedali e che fa evaporare più velocemente l'acqua della soluzione e quindi aumenta la concentrazione del farmaco, oppure umido come l'aria ambiente utilizzata dal compressore.

PRESSURIZED METERED-DOSE INHALER (pMDI)

Nati alla metà degli anni '50, gli erogatori di aerosol pressurizzato predosato, noti più comunemente come pMDI, rappresentano il sistema più diffuso di erogazione dei farmaci per via inalatoria.

Descrizione.

Gli apparecchi pMDI sono costituiti da una bomboletta pressurizzata che contiene il principio attivo che può essere in soluzione o, più frequentemente, in sospensione con surfactante che ne facilita la dispersione. Sono presenti poi propellenti gassosi che qualche volta sono anche aromatizzati.

La bomboletta rivolta verso il basso è contenuta in un guscio di plastica. Se si esercita una pressione sul fondo della bomboletta, viene erogata una quantità predeterminata di farmaco sottoforma di aerosol eterodisperso.

Il diametro delle particelle, l'angolatura e la velocità di emissione caratterizzano la piuma di aerosol generata le cui caratteristiche sono estremamente importanti nella deposizione del farmaco a livello delle vie aeree inferiori.

Vantaggi.

Il pMDI è piccolo, facilmente trasportabile ed è veloce da usare. Proprio per queste caratteristiche è lo strumento preferito per la terapia dell'asma e delle BPCO in molti paesi. Inoltre spesso il farmaco per pMDI è meno costoso e le più recenti soluzioni di idrofluoroalcani hanno una frazione di deposizione polmonare molto alta ($\geq 50\%$).

Svantaggi.

Tra tutti gli strumenti per l'aerosolterapia il pMDI richiede una tecnica di utilizzo che è la più difficile soprattutto per i pazienti pediatrici o comunque poco collaboranti.

Inoltre per l'elevata velocità di erogazione si ha una alta percentuale di farmaco che si deposita a livello dell'orofaringe.

Negli apparecchi pMDI non è previsto un contadose e questo non permette al paziente di sapere quanto farmaco vi sia nella bomboletta o se questa sia vuota.

NB. E' comunque possibile controllare quanto farmaco sia rimasto nella bomboletta. Basta immergerla in un recipiente con dell'acqua: più la bomboletta galleggia, più è vuota.

I pMDI richiedono l'uso di propellenti: fino a poco tempo fa quelli utilizzati erano i clorofluorocarburi (CFC) in quanto possiedono molte caratteristiche ideali per l'uso medico dato che sono atossici, non infiammabili, chimicamente inerti, inodori, insapori e molto stabili. Negli anni '70 è stato segnalato il loro effetto dannoso sull'ozono e nel 1979 il protocollo di Montreal ne ha sancito la progressiva sostituzione con altre sostanze che non abbiano attività sull'ozono. La scelta è caduta sugli idrofluoroalcani (HFA), molecole formate da atomi di carbonio, idrogeno e fluoro che hanno molti requisiti indispensabili per l'uso dei pMDI: sono inerti, non infiammabili e non interagiscono con i principi attivi dei farmaci. Tutto questo ha reso necessario adattare il pMDI ai nuovi propellenti: sostituire i surfattanti (acido oleico o lecitina), insolubili negli HFA, con cosolventi quali l'etanolo per solubilizzare i farmaci e rendere stabile e riproducibile la dose erogata. E' stato pertanto necessario riprogettare le varie componenti con alcune conseguenze: il volume del farmaco emesso è minore, meno veloce (miglior deposizione periferica) e a temperatura più elevata (14°C rispetto ai -2°C degli pMDI-CFC) evitando il *cold freon effect* tipico degli apparecchi precedenti.

Deposizione delle particelle aerosolizzate a livello delle vie aeree.

Negli spray predosati, la frazione respirabile di un aerosol dipende dal tempo di evaporazione del propellente e dalla distanza di erogazione. Appena erogato, l'aerosol presenta una velocità di $50\text{m}/\text{sec}$ circa, con un MMAD delle particelle di $30\text{-}40\ \mu\text{m}$ e quindi non ha le caratteristiche per essere respirato. In un secondo momento, con l'evaporazione del propellente, la velocità diminuisce rapidamente ed arriva, ad una distanza di circa 10 cm. dalla valvola, a $10\text{m}/\text{sec}$. Con questa velocità e un MMAD delle particelle di $2\text{-}3\ \mu\text{m}$, l'aerosol acquista le caratteristiche ottimali per una soddisfacente deposizione nelle vie aeree inferiori.

Fattori che possono modificare la piuma di aerosol erogata

Alcuni fattori possono modificare la piuma di aerosol emessa alterando la quantità di farmaco erogata dal pMDI :

- Il mancato utilizzo dello spray per qualche giorno può diminuire la dose erogata; per ovviare a questo è sufficiente un'attivazione "a vuoto": le dosi seguenti avranno le giuste caratteristiche.
- L'utilizzo dello spray oltre alle dosi stabilite provoca una diminuzione della percentuale di farmaco erogato.
- Una conservazione non adeguata influisce sulla dose alla prima erogazione, questo non si verifica sempre e dipende dall'interazione farmaco-contenitore-valvola.
- La mancata pulizia del boccaglio e dell'orifizio di erogazione può essere responsabile di un'inadeguata erogazione del farmaco.

Tecnica corretta di inalazione

È essenziale che il paziente sia educato alla tecnica corretta perché questa garantisce l'assunzione della dose terapeutica del farmaco ed influenza la presenza di effetti collaterali locali e/o sistemici.

Con l'utilizzo dell'pMDI la deposizione del farmaco è circa del 10-15% della dose erogata mentre l'80% si deposita nell'orofaringe e il 10% restante rimane nell'apparecchio.

La dose polmonare è inoltre condizionata dal flusso inspiratorio a parità di tecnica corretta: bassi flussi inspiratori permettono alle particelle di raggiungere le vie aeree più periferiche.

Riassumendo, la tecnica corretta di inalazione con pMDI è:

- Togliere il coperchio di protezione ed agitare bene la bomboletta
- Tenere la bomboletta verticale con il boccaglio in basso
- Espirare profondamente e lentamente
- Tenere il boccaglio a 3-4 cm. dalla bocca aperta
- Iniziare ad inspirare lentamente. Ad inspirazione appena iniziata attivare l'erogatore senza interrompere l'inspirazione
- Trattenerne per alcuni secondi il respiro
- Espirare lentamente
- Attendere 1 minuto prima di erogare una seconda dose.

AUTOINALATORI

Per ovviare alle difficoltà di coordinazione tra l'attivazione dello strumento e l'inspirazione, sono stati introdotti gli autoinalatori. Essi sono costituiti da uno spray pressurizzato con un meccanismo a molla che, una volta caricato, è in grado di erogare con un'inspirazione a bassi flussi inspiratori ($<30 \text{ l}/\text{min}$) una dose predeterminata di farmaco.

pMDI PIU' SPAZIATORE

Le maggiori difficoltà nell'utilizzo corretto del pMDI riguardano la coordinazione necessaria tra l'attivazione dell'apparecchio e l'inspirazione. Molte persone e soprattutto gli anziani e i bambini, incontrano grandi difficoltà nell'uso degli spray dosati perché non riescono a coordinare l'inspirazione con la pressione manuale sulla bomboletta (coordinazione mano-polmone). Generalmente azionano il meccanismo durante l'espiazione prima dell'inizio dell'inspirazione. Qualche volta il paziente, quando avverte la sensazione di freddo sul palato, inspira dal naso invece che dalla bocca cosa che avviene

spesso nel bambino piccolo. Altri pazienti effettuano più erogazioni durante la singola inspirazione perché temono che il farmaco non sia stato erogato.

Per rendere più semplice l'impiego dei pMDI e per aumentarne l'efficacia riducendo gli effetti indesiderati derivanti della deposizione del farmaco sulla mucosa oro-faringea, sono stati realizzati gli spaziatori.

Gli spaziatori sono in pratica dei serbatoi temporanei di aerosol nei quali le particelle rallentano la loro velocità e diminuiscono il loro volume. In questo modo aumentano il tempo disponibile per l'inalazione con un aumento della frazione respirabile della dose erogata.

Gli spaziatori utilizzati con il pMDI sono di due tipi: i distanziatori (spacers) e le camere di espansione (Valved Holding Chambers - VHC).

- **I DISTANZIATORI.**

Aumentano la distanza che il farmaco deve percorrere prima di essere inalato, rallentando così la velocità dell'aerosol e consentendo al propellente di evaporare, in questo modo si riducono le dimensioni delle particelle. Quelle di maggiori dimensioni vengono trattenute all'interno dello *spacer* e così viene ridotta la percentuale di farmaco che si deposita a livello oro-faringeo.

I distanziatori non hanno valvole e perciò richiedono una buona coordinazione e quindi non sono adatti ai bambini più piccoli o pazienti che comunque hanno difficoltà di coordinazione.

- **LE CAMERE DI ESPANSIONE.**

Al loro interno si costituisce una riserva di farmaco che viene "prelevata" dal paziente respirando normalmente dalla bocca. Hanno gli stessi vantaggi del distanziatore, ma sono anche in grado di ridurre la necessità di coordinare l'attivazione dello spray e l'inspirazione e sono più facili da usare per i bambini, i pazienti più anziani o deboli soprattutto quelli non in grado di collaborare e quelli gravemente dispnoici. In particolare le camere dotate di valvola permettono al paziente di inspirare il farmaco dal serbatoio in base alla propria frequenza respiratoria. La possibilità di utilizzare maschere facciali invece dei boccagli permette il trattamento anche nel caso di bambini molto piccoli. Alcuni modelli (es. Aerochamber[®]) sono dotati di un sistema acustico che entra in funzione quando le inspirazioni sono troppo veloci in modo da migliorare la compliance del paziente attraverso il feedback uditivo.

Questi dispositivi, riducendo la deposizione delle particelle a livello dell'orofaringe diminuiscono l'effetto locale dei corticosteroidi inalati, come la candidosi orofaringea, e riducono la quantità di farmaco che viene deglutita e assorbita a livello gastrointestinale limitando così gli effetti sistemici.

Gli spaziatori a disposizione in commercio hanno diverse caratteristiche fisiche come il volume (da 80 a 750 ml), la lunghezza (da 10 a 30 cm), la forma (cilindrica, sferica, a pera) il materiale di costruzione (plastica, metallo, Terlux), la rigidità (rigidi o collassabili), presenza di valvole (più o meno presenti, ad una valvola per l'inspirazione o a due valvole sia per l'inspirazione sia per l'espiazione) ed infine l'interfaccia (boccaglio, maschera, raccordo per le canule tracheostomiche o i circuiti del ventilatore).

FATTORI CHE INFLUENZANO LA QUANTITÀ DI FARMACO INALATA CON I DISTANZIATORI.

Gli spaziatori rappresentano un notevole aiuto nella terapia con pMDI facilitando la manovra in soggetti poco collaboranti, aumentando la quantità di farmaco che raggiunge gli alveoli e diminuendo la deposizione oro-faringea del farmaco. D'altra parte le caratteristiche degli spaziatori, le caratteristiche dei farmaci e l'età e il pattern respiratorio del paziente hanno una notevole ricaduta sulla quantità di farmaco che raggiunge i polmoni.

- **VOLUME**

I risultati degli studi non sono sempre concordanti. Sembrerebbe dimostrato che gli spaziatori di grosso volume rendano disponibile una quantità maggiore di farmaco rispetto a quelli piccoli soprattutto per quello che riguarda alcuni farmaci (salbutamolo e cromoglicati) rispetto ad altri (budesonide).

Nella scelta del volume bisogna comunque tener conto di alcuni fattori.

- **Collaborazione del paziente.**

Soprattutto nel bambino dipende dalla capacità di eseguire una inspirazione prolungata a partire dal volume residuo: in tal caso è bene utilizzare un unico o al massimo due atti inspiratori. Altrimenti, se il bambino respira a volume corrente, il numero totale di atti deve essere sufficiente a vuotare completamente il distanziatore. Nel caso di un bambino molto piccolo aumenterà il numero di atti respiratori necessari, bisogna quindi tener conto che il volume corrente nel lattante è di 9-10 ml/kg mentre nel bambino è di 7 ml/kg circa.

- **Tempo in cui il farmaco è a disposizione nello spaziatore (*residential time*).**

Il tempo a disposizione è breve, circa 10 secondi. Perciò se il bambino non è collaborante, e quindi non è in grado di eseguire un'inspirazione profonda, si dovrà tener conto non solo del volume corrente ma anche della frequenza respiratoria in quell'arco di tempo. In questo caso sono da preferire i distanziatori di piccolo volume.

- **TECNICA DI INALAZIONE**

Nei soggetti collaboranti la tecnica migliore è quella di inalare lentamente (con un flusso < 30 l/min) ed eseguire una pausa di apnea tele-inspiratoria di circa 10 sec. I pazienti non collaboranti devono eseguire 3-5 atti respiratori attraverso la maschera o il boccaglio.

- **CARICA ELETTROSTATICA**

Sulle pareti della maggior parte di spaziatori, che sono realizzati in plastica o policarbonato, si accumula una carica elettrostatica che attrae le particelle aerosolizzate: questo fenomeno riduce la quantità di farmaco disponibile per l'inalazione.

E' possibile ovviare a questo inconveniente lavandolo con acqua e detergente ionico (es. detersivo per i piatti) lasciandolo asciugare all'aria senza sciacquarlo o strofinarlo: questo trattamento antistatico dura per almeno quattro settimane.

In alternativa, quando l'apparecchio è nuovo o è stato pulito e disinfettato, si può seguire un pre-trattamento, definito "*priming*" per saturare le cariche elettrostatiche

della plastica e che consiste nello spruzzare a vuoto dieci volte nello spaziatore prima dell'utilizzo.

Esistono spaziatori in metallo o in Terlux che riducono o eliminano il fenomeno.

L'annullamento o la riduzione della carica elettrostatica è molto importante perché aumenta il tempo di residenza del farmaco all'interno dello spaziatore da 10 a 30 secondi circa.

- **NUMERO DELLE DOSI SPRUZZATE**

I farmaci vanno vaporizzati all'interno dello spaziatore eseguendo un *puff* per volta senza lasciar passare più di dieci secondi tra l'erogazione e l'inizio dell'inspirazione altrimenti le particelle si depositano sulle pareti dell'apparecchio.

Se si fanno più *puff* contemporaneamente, le particelle erogate urtano le une con le altre, aumentano di peso e si depositano all'interno dell'apparecchio riducendo la percentuale totale di dose inalabile: è quindi necessario frapporre un intervallo di un minuto circa tra un *puff* e l'altro, ripetendo l'operazione fino a quando non siano state erogate tutte le dosi prescritte.

- **DISEGNO DELLE VALVOLE**

Determina il così detto "spazio morto" (DSV Dead Space Volume): tanto maggiore è lo spazio morto, tanto maggiore è la perdita di farmaco ad ogni atto inspiratorio. Naturalmente la sua importanza è maggiore quando si utilizzano spaziatori di piccolo volume e quando si respira a basso volume corrente.

Al di sotto dei tre anni bisogna utilizzare uno spaziatore con maschera e due valvole in modo che il bambino utilizzi tutta la forza inspiratoria sulla valvola di entrata e possa eseguire più respiri senza dover staccare la maschera dal volto.

Inoltre durante l'utilizzo dello spaziatore occorre sempre verificare che la valvola si apra e si chiuda ad ogni atto respiratorio e non si blocchi.

- **FORMA DELLA MASCHERA FACCIALE**

Nei bambini sotto i tre anni per i quali è indicato l'utilizzo di una maschera facciale, è indispensabile che questa abbia un'ottima aderenza. E' quindi importante assicurarsi che i genitori abbiano ricevuto informazioni ed un'educazione adeguata riguardo all'importanza che ha l'aderenza della mascherina durante la terapia aerosolica anche in caso di utilizzo del nebulizzatore.

- **TIPO DI SPAZIATORE**

La dose respirabile erogata da uno stesso spray varia in base al tipo di spaziatore utilizzato. Ciò sembra dipendere dalla combinazione tra la geometria interna dell'apparecchio e la piuma aerosolica erogata dallo spray.

EROGATORI DI POLVERE SECCA (Dry-Powder Inhalers - DPI)

Gli erogatori di polvere sono i più recenti apparecchi per aerosolterapia e sono di differenti tipi. Esistono erogatori monodose ed erogatori multidose. Generalmente essi sono di più facile utilizzo rispetto ai pMDI e non contengono propellente.

Le particelle erogate dal DPI, proprio per la mancanza del propellente, non sono cariche elettrostaticamente e quindi sono stabili dal punto di vista aerodinamico.

La presenza di un eccipiente (*carrier*) che rende il farmaco meno coesivo, ha una ricaduta determinante sulla dispersione delle particelle nell'aria inspirata per l'azione della forza di coesione tra particelle e della forza di adesione tra *carrier* e principio attivo.

Descrizione

Questi apparecchi sono costituiti da un serbatoio o contenitore, un corpo ed un boccaglio. Nel serbatoio o nelle unità delle singole dosi sono contenute le particelle del principio attivo sotto forma di aggregati di dimensioni fino a 60 µm.

All'interno del corpo dell'erogatore vi sono i "canali di aspirazione" attraverso i quali vengono trascinate le dosi di farmaco fino al boccaglio.

La conformazione interna di questi erogatori permette la produzione di particelle aerosolizzate nel momento in cui il paziente compie una manovra inspiratoria forzata attraverso l'apparecchio. Infatti l'energia necessaria per micronizzare la polvere e renderla respirabile è fornita dal paziente stesso grazie al suo flusso inspiratorio: in questa maniera oltre a non essere più necessaria la presenza di propellente non è neanche necessaria alcuna coordinazione tra l'inalazione e l'erogazione del farmaco (coordinazione mano-polmone).

La struttura interna dell'erogatore condiziona la deposizione delle particelle: la lunghezza e la tortuosità dei canali determina la turbolenza necessaria alla disgregazione del farmaco ma può aumentare la resistenza al flusso inspiratorio con conseguente deposizione all'interno dell'erogatore stesso o in oro-faringe.

Quindi i picchi di flusso inspiratorio prodotti dipendono non solo dalla capacità del paziente ma anche dalla resistenza al flusso prodotta dall'inalatore.

Esistono due diversi tipi di erogatori: monodose e multidose.

Erogatori monodose

Un esempio è lo Spinhaler[®], il primo ed è anche il più conosciuto. In questi apparecchi il farmaco in singola dose è contenuto in capsule di gelatina mescolata con una polvere inerte (glucosio o lattosio).

Essi sono costituiti da:

- corpo centrale contenente la dose di farmaco
- sistema di rottura o perforazione della capsula
- canale di aspirazione.

Essi devono essere ricaricati ogni volta.

Il flusso inspiratorio necessario per ottenere un'erogazione ottimale del farmaco con questi dispositivi deve essere superiore a 60 l/min, flussi inferiori non sono sufficienti a svuotare completamente la capsula anche con tempi inspiratori prolungati (3 - 6 sec). Ultimamente sono stati prodotti inalatori con caratteristiche strutturali leggermente diverse che hanno una resistenza al flusso minore e quindi possono essere usati anche in bambini in età scolare.

Inoltre gli erogatori monodose di prima generazione data l'elevata quota di deposizione del farmaco in oro-faringe (70-80% della dose erogata) e la bassa deposizione polmonare (6-12% della dose nominale), ne sconsigliano l'uso in età pediatrica.

Erogatori multidose

Esempi sono il Turbohaler® e il Diskus®. Nel primo il farmaco è all'interno del serbatoio (*reservoir*) e viene raccolto ad ogni erogazione in cellette a forma di cono. Nel secondo invece il farmaco è contenuto in singole dosi all'interno di alveoli disposti lungo un *blister*.

Vantaggi

Il principale dei vantaggi è sicuramente la facilità di impiego anche se richiedono un flusso inspiratorio elevato ($60 \text{ l}/\text{min}$) che ne limita l'uso nei bambini molto piccoli e nei soggetti non collaboranti. Comunque generalmente sono più semplici da usare rispetto ai pMDI dato che sono attivati dall'inspirazione e non richiedono alcuna coordinazione tra attivazione e respirazione.

Altro vantaggio è l'assenza di propellente.

Svantaggi

Nei DPI, come nei pMDI senza distanziatore, vi è una notevole deposizione di particelle in oro-faringe.

Come abbiamo visto la tecnica richiede un'inspirazione rapida e profonda in quanto è necessario un flusso inspiratorio molto alto e questo ne limita l'uso nei bambini sotto i 5 anni e nei soggetti non collaboranti. E' inoltre necessario un buon volume polmonare per garantire la deposizione delle particelle nelle vie aeree inferiori. Comunque è stato dimostrato che la deposizione polmonare del farmaco dipende anche dal dispositivo utilizzato.

E' necessaria una buona istruzione all'uso di questi dispositivi soprattutto nei bambini perché la non corretta assunzione del farmaco a causa di una inadeguata tecnica rappresenta una problematica rilevante soprattutto in età pediatrica.

Infine questo tipo di erogatore non può essere utilizzato in caso di pazienti in ventilazione meccanica.

NEBULIZZATORI

I nebulizzatori utilizzati per l'aerosolterapia, sono apparecchi che producono un aerosol eterodisperso nel quale la maggior parte del farmaco è contenuta in particelle con MMAD tra 1 e $5 \mu\text{m}$.

Esistono due tipi di nebulizzatore: nebulizzatori a ultrasuoni che utilizzano la vibrazione di un cristallo piezoelettrico per atomizzare le particelle, e nebulizzatori meccanici (jet nebulizer) che utilizzano invece aria compressa.

Nella scelta del nebulizzatore, che è fondamentale per ottenere un trattamento ottimale, si deve tener conto di alcuni fattori importanti: il farmaco che si vuole nebulizzare, le caratteristiche del paziente (età, grado di collaborazione, durata del trattamento, soggetto in respiro spontaneo o in ventilazione meccanica), la sua patologia e l'ambiente in cui si svolge la terapia (ospedale o domicilio).

NEBULIZZATORI AD ULTRASUONI

Questi apparecchi producono aerosol attraverso la vibrazione di un cristallo piezoelettrico. L'effetto piezoelettrico è una caratteristica di alcuni materiali di trasformare o "trasdurre" l'energia meccanica in energia elettrica e viceversa.

Le vibrazioni del cristallo si trasmettono al farmaco in soluzione sulla cui superficie si formano delle onde. Dalla cresta delle onde le goccioline vengono liberate come nebbia. Il volume delle goccioline è inversamente proporzionale ai due terzi della frequenza acustica del cristallo. Le vibrazioni possono essere trasmesse direttamente alla soluzione da nebulizzare (a camera singola) oppure attraverso un liquido di accoppiamento che generalmente è l'acqua (a camera doppia).

La maggior parte di questi apparecchi hanno un'elevata emissione aerosolica che li rende particolarmente utili per umidificare le vie aeree o per indurre l'espettorazione soprattutto in ambiente ospedaliero.

Vantaggi

I nebulizzatori ad ultrasuoni richiedono un pattern respiratorio normale, sono molto veloci nel nebulizzare con una riduzione del tempo necessario per la terapia aerosolica.

Svantaggi.

Le vibrazioni ad alte frequenze prodotte dal nebulizzatore possono alterare la stabilità del farmaco.

Le proteine tremolabili possono essere degradate dal calore prodotto da questi strumenti fino ad essere addirittura inattivate.

D'altra parte le proprietà chimico-fisiche dei farmaci possono rendere meno efficienti gli apparecchi: è stato dimostrato che la misura delle goccioline di aerosol è proporzionale alla viscosità e non alla frequenza delle vibrazioni: maggiore è la viscosità e la tensione superficiale della soluzione, maggiore sarà il tempo necessario per nebulizzarla.

Esistono prove scientifiche riguardo il fatto che i farmaci in sospensione a differenza delle soluzioni, non vengono nebulizzati in maniera ottimale.

Il volume residuo è relativamente alto, intendendo con volume residuo la quantità di soluzione che rimane all'interno della camera alla fine della nebulizzazione.

Infine dato che le vibrazioni prodotte da questi apparecchi agiscono sulla superficie del liquido da nebulizzare, le particelle che sono sospese al di sotto della superficie possono depositarsi riducendo così la concentrazione del farmaco aerosolizzato.

NEBULIZZATORI MECCANICI

Struttura

Il principio fisico su cui si basa il funzionamento dei nebulizzatori meccanici è il principio di Bernoulli secondo il quale all'aumentare della velocità di un fluido si crea necessariamente una diminuzione della pressione interna al fluido stesso.

Durante il processo di atomizzazione, il liquido da nebulizzare è spinto dal gas compresso attraverso un piccolissimo canale dove si verifica l'effetto Venturi determinato dalla legge fisica della **portata** secondo la quale la velocità di un fluido aumenta in corrispondenza delle strozzature. L'aria, a valle del canale, espandendosi determina una pressione negativa che richiama il liquido da nebulizzare e nello stesso tempo lo frantuma atomizzandolo (MMAD di 15-500 µm). Le particelle prodotte non hanno ancora un MMAD che permetta la loro penetrazione nelle vie respiratorie inferiori: in corrispondenza dell'orifizio si trova un deflettore (*baffle*) che ha lo scopo di trattenere le particelle più grosse facendole ricadere nell'ampolla per essere nuovamente nebulizzate e

di far passare invece quelle che possono raggiungere le vie aeree. La forma del deflettore è essenziale nella produzione di particelle respirabili.

L'ampolla ha quindi un'importanza determinante nell'efficacia dell'aerosolterapia effettuata con nebulizzatori meccanici.

In questo tipo di nebulizzatore vi è un unico flusso in entrata ed un unico flusso in uscita che "trascina" con sé le particelle aerosolizzate. L'ampolla è connessa ad un tubo a T e ad un boccaglio o ad una maschera per i bambini molto piccoli che non sono in grado di utilizzare il boccaglio. Il flusso in uscita è indipendente da ogni attività respiratoria del paziente e si mantiene costante sia durante l'inspirazione sia durante l'espirazione così che una parte di farmaco viene persa nell'ambiente.

Per diminuire la perdita di farmaco sono stati studiati nuovi apparecchi.

- **Open vent nebulizer**

Per esempio Medic-Aid[®] o Sidetream[®].

Questi apparecchi che sfruttano un doppio effetto Venturi per cui l'aria entra nell'ampolla non solo dal basso (aria compressa) ma anche dall'alto generando un maggior flusso d'aria nell'ampolla che consente alle particelle di essere aerosolizzate più velocemente, a parità di compressore, e quindi di ridurre il tempo di erogazione.

Questo tipo di apparecchio non sembra essere indicato per bambini molto piccoli con un basso flusso inspiratorio che non sono in grado di inspirare tutto l'aerosol prodotto dall'apparecchio e quindi ricevono meno farmaco di quello prodotto.

- **Breath assisted, open vent nebulizer**

Per esempio Pari LC Plus[®].

Questo tipo di nebulizzatore utilizza un'ampolla che viene attivata dall'inspirazione del paziente sfruttando il principio del trascinamento aggiuntivo di aria durante l'inspirazione tramite una valvola sulla sommità dell'ampolla che si chiude durante l'espirazione riducendo così la dispersione di aerosol.

- **Nebulizzatori "intermittenti"**

Dato che con nebulizzatori a flusso continuo vi è comunque una perdita di almeno il 50% di aerosol durante l'espirazione, sono stati introdotti i nebulizzatori intermittenti che erogano il flusso solamente durante la fase inspiratoria. Questi apparecchi richiedono però o complicati sensori (es. Halolite[®], Medic-Air Ltd[®]) oppure devono essere azionati tramite un pulsante dal paziente stesso (es. PARI LL[®]) e richiedono una notevole coordinazione per cui sono difficilmente utilizzabili in pazienti molto piccoli o molto anziani. Oltretutto il tempo necessario per erogare l'aerosol è notevolmente aumentato rendendo meno accettabile la terapia.

OUTPUT, VOLUME RESIDUO E CONCENTRAZIONE DEL FARMACO

Gli apparecchi per aerosol hanno una resa scarsa: solo il 10% dell'aerosol è disponibile per il paziente (output) e questo dipende dall'apparecchio utilizzato, dalle caratteristiche del paziente stesso e del farmaco.

L'output totale di un aerosol è rappresentato dalla differenza tra la dose iniziale di farmaco introdotta nell'ampolla e quello che rimane alla fine della nebulizzazione (Volume residuo - V_d). Parte di questo volume residuo rimane alla base dell'ampolla, mentre la maggior parte si deposita come goccioline sulle pareti dell'ampolla stessa.

Durante il processo di aerosolizzazione, a causa dell'elevata superficie totale delle particelle, soprattutto se si utilizzano gas secchi (*dry*), si avrà una rapida evaporazione della soluzione e un altrettanto rapido raffreddamento dell'aerosol prodotto: in pochi minuti si arriva a 10° al di sotto della temperatura ambiente.

A causa di questa continua evaporizzazione si ha un aumento della concentrazione del farmaco rispetto a quella iniziale.

Quindi per quantificare esattamente l'output di un aerosol sarà indispensabile misurare non solo il V_d , ma anche la concentrazione del farmaco residuo.

Anche l'umidità relativa del flusso gassoso ha una ricaduta sull'output. Ad esempio la maggior parte dei compressori per uso domiciliare sono considerati "*wet*" dato che utilizzano aria ambiente compressa. Mentre in ambiente ospedaliero vengono utilizzati aria compressa o ossigeno "a muro" che sono sorgenti di gas secchi. In caso di una sorgente umida vi sarà minor evaporazione e minor concentrazione di farmaco nel volume residuo.

Altri fattori influenzano l'output di un nebulizzatore.

Una bassa tensione superficiale delle particelle diminuirà la loro deposizione sulle pareti dell'ampolla così come la forma dell'ampolla stessa.

Tutti gli apparecchi hanno un volume residuo (circa 1ml) che può essere ridotto dando dei colpetti "*tapping*" sulle pareti dell'ampolla durante la nebulizzazione.

Dato che la quantità di farmaco nebulizzato è inversamente proporzionale alla concentrazione del farmaco presente nel volume residuo è possibile aumentare l'output diluendo il farmaco anche se questo aumenta la durata della terapia. Per molti apparecchi 4ml sono l'ideale dato che per quantità ≤ 3 ml sono insufficienti e più dipendenti dall'apparecchio.

TECNICA DI INALAZIONE

Il pattern respiratorio durante l'inalazione con i nebulizzatori non influenza l'emissione aerosolica, ma ha una notevole importanza sulla deposizione polmonare del farmaco.

La tecnica migliore da utilizzare durante l'aerosol consiste nel respirare a volume corrente non troppo rapidamente e senza pause.

Le variabili più importanti sono: il volume respiratorio, il flusso inspiratorio e il rapporto tra il tempo inspiratorio rispetto a quello totale (T_i/T_{tot}).

Teoricamente maggiore è il volume inspirato e la durata della pausa teleinspiratoria, maggiore sarà la deposizione per sedimentazione nelle vie aeree inferiori, ma alcuni studi hanno dimostrato come l'influenza di queste variabili sia molto modesta. Invece una inspirazione brusca (>1 l/sec) riduce drasticamente la deposizione più profonda e favorisce quella per impatto nelle prime vie aeree.

Il rapporto T_i/T_{tot} è particolarmente importante con l'utilizzo delle ampolle a nebulizzazione continua mentre ha scarsa importanza con quelle *breath-enhance* dove ha maggior influenza il flusso inspiratorio.

VANTAGGI

I nebulizzatori possono essere utilizzati a qualsiasi età e in qualsiasi grado di malattia respiratoria sia severa sia acuta.

In alcuni casi sono possibili combinazioni di farmaci quando compatibili (attenzione alle combinazioni di fantasia!!) e questo può ridurre la durata della terapia aerosolica. Inoltre soprattutto nella terapia delle BPCO e dell'asma, con i nebulizzatori è possibile aerosolizzare anche alte dosi di farmaco, cosa che non è possibile né con i pMDI né con i DPI.

Infine i nebulizzatori non contengono propellenti e richiedono un addestramento dei pazienti o dei genitori molto breve.

SVANTAGGI

Numerosi sono gli svantaggi dei nebulizzatori.

Richiedono molto tempo per effettuare la terapia aerosolica.

Hanno necessità di una sorgente di aria compressa e di una fonte di energia elettrica, non sono portatili e richiedono manutenzione.

Inoltre è indispensabile una continua ed attenta pulizia e disinfezione dell'apparecchio per il controllo delle infezioni e per evitare contaminazioni.

DISCUSSIONE

ETA' PEDIATRICA

Esistono notevoli differenze tra adulto e bambino sia dal punto di vista anatomico e fisiologico, sia dal punto di vista della *compliance*.

Per quello che riguarda la deposizione dell'aerosol utilizzando un nebulizzatore, è stato dimostrato come l'età abbia un'importanza notevole sulla quantità di aerosol inalato.

Nel caso di un aerosol che eroghi un flusso di $8\text{ l}/\text{min}$, il paziente respirerà circa $3\text{ l}/\text{min}$ (rapporto in-espiazione di 2 : 3). Se il flusso inspiratorio del paziente è maggiore del flusso erogato dall'apparecchio, inspirerà anche aria ambiente diluendo l'aerosol.

Il bambino molto piccolo inspirerà aerosol puro autolimitandone però la dose totale a causa del basso volume corrente. Il bambino più grande invece diluirà l'aerosol come l'adulto ma in percentuale minore con il rischio di inalare una dose pro chilo più grande rispetto all'adulto.

A differenza di quello che avviene per l'adulto, l'uso della maschera facciale non sembra creare problemi particolari nel bambino, perché le vie aeree superiori sono più larghe rispetto alla grandezza totale del corpo e anche il fatto che la respirazione nei primissimi anni sia essenzialmente nasale non interferisce sulla dose di aerosol inspirato a causa della mancanza di peli che quando sono presenti trattengono le particelle.

E' stato dimostrato che se un bambino piange durante la somministrazione dell'aerosol, la maggior parte di farmaco si deposita in oro-faringe e poi viene deglutita: quindi la dose che raggiunge i polmoni è molto ridotta. Per diminuire il tempo dell'inalazione e le probabilità che il bambino si metta a piangere, soprattutto nella terapia dell'asma, viene utilizzato il pMDI con maschera.

Va però ricordato che nell'utilizzo della maschera è essenziale che questa sia ben aderente al viso ed è quindi importantissimo addestrare in questo senso i genitori.

L'aderenza della maschera è un elemento indispensabile: è stato infatti dimostrato che se questa è tenuta a soli 2 cm. dal viso vi è una riduzione della dose inalata dell'85%. Per questo è sconsigliata la tecnica utilizzata da alcuni genitori e definita "*blow-up technique*"

che consiste nel dirigere il flusso dell'aerosol verso il naso e la bocca del bambino per evitare che pianga.

Uno studio recente però condotto con modelli simulando le vie respiratorie e il pattern respiratorio di un neonato, ha dimostrato che l'utilizzo di un tubo corrugato che trattiene il flusso dell'aerosol e lo concentra, fa sì che la dose inalata con la *blow-up technique* sia sovrapponibile a quella con la maschera aderente al viso.

Appena possibile è bene comunque passare al boccaglio anche se questo richiede una maggior istruzione del paziente che deve essere allenato a non usare il naso, a non mettere la lingua davanti al boccaglio, alla respirazione corretta e appena possibile a trattenere il fiato per qualche secondo ad ogni inspirazione.

Dato che una grande percentuale di bambini molto piccoli si agitano durante la somministrazione dell'aerosol una soluzione per evitare le perdite dalla maschera e aumentare l'efficacia dell'aerosol, è quella di eseguire la terapia mentre dormono.

Uno studio recentissimo ha però dimostrato che comunque in molti bambini è preferibile la somministrazione mentre sono svegli in quanto la deposizione polmonare è di circa un terzo in più rispetto a quando dormono.

Indicazioni per il corretto utilizzo degli apparecchi aerosolici in base all'età:

STRUMENTI	ETÀ
Nebulizzatore	≤ 2 anni
pMDI	> 5 anni
pMDI con spaziatore	> 4 anni
pMDI con spaziatore e maschera	≤ 4 anni
pMDI con tubo endotracheale	neonato
DPI	≥ 5 anni

AEROSOLTERAPIA NEI PAZIENTI VENTILATI MECCANICAMENTE

La deposizione polmonare dell'aerosol in un paziente intubato è ridotta.

Nel caso di un paziente ventilato meccanicamente, sono indicati sia i nebulizzatori sia i pMDI mentre il DPI non può essere utilizzato.

L'aerosol deve essere erogato o direttamente nel circuito o attraverso un distanziatore il più vicino possibile al tubo endotracheale.

COMPLIANCE E ADHERENCE

Il termine "*compliance*" sta ad indicare l'aderenza da parte del paziente alle terapie prescritte, mentre "*adherence*" implica una partecipazione attiva da parte del paziente.

Generalmente si distingue un atteggiamento "non intenzionale" dovuto alla mancanza di comprensione dell'importanza delle cure ed un atteggiamento invece "intenzionale" nel caso il paziente abbia capito ma non voglia seguire i programmi terapeutici.

Nel caso della terapia aerosolica, numerose sono le cause di questa scarsa aderenza tra cui la complessità dei regimi terapeutici (frequenza, numero dei farmaci), la tipologia del farmaco, la consapevolezza dell'entità della malattia da parte del paziente, le sue convinzioni e infine fattori socioculturali e psicologici.

Anche la mancanza di un uso corretto degli strumenti rappresenta un tipo particolare di non aderenza alle cure. E' stato dimostrato che una delle cause principali sia da ricercare anche nella scarsa conoscenza delle corrette procedure terapeutiche da parte di una grande parte degli operatori stessi.

Numerosi sono gli studi riguardo le difficoltà da parte dei pazienti nell'uso degli apparecchi e gli errori più comuni nel loro utilizzo soprattutto per quello che riguarda i pMDI (coordinazione tra attivazione ed inspirazione).

Abbiamo visto che l'uso dei DPI elimina le difficoltà di coordinazione necessarie con i pMDI, ma uno studio recente di Melani ha trovato una percentuale simile di scarso utilizzo confrontando i due strumenti.

Per evitare difficoltà nei pazienti è preferibile indicare e addestrare all'uso di un solo tipo di apparecchio se possibile, così come nei bambini che sono abituati ad effettuare l'aerosol con pMDI a volume corrente, non conviene modificare la tecnica modificando il pattern respiratorio (un'unica inspirazione prolungata seguita dalla pausa tele-inspiratoria) anche se più corretto.

Secondo Lewis e Fink per migliorare l'"*adherence*" dei pazienti è essenziale che nella preparazione degli operatori sia enfatizzato il concetto di relazione col paziente. L'educazione del paziente è indispensabile nel creare questo rapporto: l'operatore deve aiutare il paziente a comprendere la malattia ed imparare a gestirla autonomamente. Con una buona comunicazione l'operatore può essere in grado di identificare quale sia il problema alla base di una scarsa aderenza e cercare, insieme col paziente una soluzione appropriata.

PULIZIA E DISINFEZIONE DEGLI APPARECCHI

Tutti gli apparecchi utilizzati per l'aerosolterapia possono essere contaminati da patogeni ed è quindi fondamentale adottare rigorose misure di pulizia e disinfezione.

In merito a questo argomento si rimanda alle "RACCOMANDAZIONI PER LA PREVENZIONE ED IL CONTROLLO DELLE INFEZIONI DA PATOGENI RESPIRATORI IN FIBROSI CISTICA" ad opera del Gruppo di lavoro della Società Italiana per lo Studio della Fibrosi Cistica.

LA TERAPIA INALATORIA DELLE ALTE VIE RESPIRATORIE

L'incidenza sempre maggiore delle patologie delle vie aeree superiori (V.A.S.) sia su base allergica sia infettiva, ha portato a studi riguardanti trattamenti topici per ridurre gli effetti collaterali della via sistemica.

L'efficacia di questa terapia è legata sia a fattori dipendenti dal paziente (*compliance*, pattern respiratorio, caratteristiche della mucosa nasale e del suo sistema vascolare) sia a fattori tecnici (tipo di apparecchio, caratteristiche chimico-fisiche del farmaco).

I nuovi dispositivi meccanici sono in grado di produrre un aerosol con una granulometria che favorisca la deposizione a livello del naso e dell'oro-faringe (MMAD \geq 18-20 μ m).

Le vie aeree superiori costituiscono un distretto anatomico-funzionale di enorme importanza per quello che riguarda la fisiopatologia dell'apparato respiratorio.

La flogosi delle vie aeree superiori nonostante una eziopatologia varia e differenti alterazioni anatomico-patologiche, si accompagna quasi sempre ad una sintomatologia caratterizzata da ostruzione nasale, iperemia mucosa, alterazioni chimico-fisiche delle secrezioni. Soprattutto in età pediatrica questi processi flogistici coinvolgono poi tutto l'apparato respiratorio in quanto il bambino non è in grado di effettuare una corretta toilette nasale e il muco discende verso le vie aeree inferiori per effetto della gravità dove il ristagno di secrezioni provoca un'alterazione della *clearance muco-ciliare*.

Bisogna anche prendere in considerazione le differenze anatomiche e funzionali (ipertrofia del tessuto linfatico, caratteristiche dell'unità rino-faringe-tubo-timpanica) del bambino che favoriscono l'instaurarsi di processi infettivi.

Alla nascita il naso si presenta maggiormente accresciuto nella porzione antero-posteriore o etmoidale, che corrisponde al meato medio. Dai due anni l'accrescimento avviene soprattutto in senso trasversale sino ai sei anni, quando raggiunge l'assetto definitivo con lo sviluppo del meato inferiore.

Le cavità nasali sono collegate direttamente con i seni paranasali (mascellari, etmoidali, sferoidali e frontali) attraverso i meati superiore e medio. Il processo di pneumatizzazione dei seni mascellari inizia nel secondo anno di vita. Gli altri seni paranasali raggiungono la maturazione completa (sviluppo definitiva delle terminazioni nervose, del letto vascolare e della mucosa) solo dopo il decimo anno.

I seni paranasali svolgono un ruolo importante nella ventilazione e nel trasporto mucociliare. La ventilazione dei seni è determinata per il 20% dal gradiente pressorio tra fosse nasali e cavità sinusali, per il restante 80% ad un processo passivo di diffusione gassosa tra la mucosa e il circolo ematico. Le cilia presenti nei seni paranasali spingono il muco verso l'ostio di comunicazione con la cavità nasale.

I seni mascellari ed etmoidali si aprono nel complesso osteo-meatale che costituisce la cosiddetta "zona trigger". La sua particolare conformazione favorisce la confluenza del 90% del flusso aereo nasale con il suo carico di particelle, allergeni, virus e batteri.

Nel rinofaringe del bambino sono presenti la tonsilla faringea e le adenoidi che hanno il compito di regolare la risposta immunitaria.

Nel neonato il laringe si trova nella parte alta del collo, l'epiglottide è più stretta e verticalizzata e la sottomucosa è meno adesa alla mucosa rispetto all'adulto. Tutte queste caratteristiche favoriscono una predisposizione all'edema. Inoltre nel bambino la

componente cartilaginea ha minore consistenza e quindi durante l'inspirazione può collabire più facilmente.

TERAPIA INALATORIA

E' stato ampiamente dimostrato che la fisiopatologia delle vie aeree superiori dipende essenzialmente dalla pervietà di questo sistema. La loro ostruzione infatti è il punto di partenza dei processi flogistici a cui seguono in successione il ristagno di muco, l'infezione batterica, l'edema della mucosa e le alterazioni della clearance muco-ciliare.

La terapia inalatoria possiede tutti i requisiti per ripristinare le condizioni fisiologiche di pervietà e di drenaggio.

La corretta terapia inalatoria per questo distretto si basa su tecniche endonasali di cui le principali sono:

- **Gocce nasali**

Hanno scarsissime se non nulle indicazioni terapeutiche data la loro mancanza di potere di dispersione: rimangono per pochi secondi sul pavimento delle fosse nasali e poi vengono deglutite

- **Inalazioni caldo-umide**

Prodotte dal vapore liberato dall'acqua in ebollizione (fumigazioni), la loro azione è legata ai farmaci o all'effetto del calore che inducendo iperemia locale, favorisce il trofismo delle mucose e la fluidificazione del muco.

- **Spray nasali**

Sono indicati soprattutto per le patologie del complesso osteo-meatale (situato nella parete laterale del naso, sede del drenaggio dell'etmoide anteriore, del seno mascellare e di quello frontale). Producono particelle con un elevato impatto inerziale sulle regioni anteriori delle cavità nasali. Sono da preferire agli aerosol pre-dosati perché non contengono propellenti e alle polveri secche in quanto non irritano meccanicamente la mucosa nasale.

- **Irrigazioni o lavaggi nasali**

Per la detersione delle cavità nasali negli ultimi anni, vengono utilizzati presidi a base di soluzione fisiologica isotonica, soluzioni ipertoniche, oppure acqua di mare sterile semplice o associata a determinati elementi con finalità terapeutica aggiuntiva.

A seconda dell'età si utilizzano: flaconcini monouso per i lattanti, flaconi con nebulizzatore (getto micronizzato) fino ai 5 anni e flaconi con getto forte dopo i sei anni. Per evitare riflessi nasali o rino-bronchiali è bene che la soluzione sia ad una temperatura di 36°C ca.

E' indispensabile istruire il paziente a mettersi nella posizione corretta per la somministrazione: per raggiungere le aree etmoidali e meatali la posizione è quella a testa in giù.

La frequenza dei lavaggi nasali è in base all'entità delle secrezioni, l'unica precauzione è quella di evitare getti troppo violenti che possono danneggiare l'orecchio medio in quanto l'ostio tubarico è pervio soprattutto nel bambino nel quale la tuba uditiva è più breve e più pervia rispetto all'adulto e la comunicazione rino-faringe e orecchio medio più diretta.

Non si deve piegare la testa di lato per evitare che la soluzione passi nell'orecchio medio portandosi dietro secrezioni che possano provocare infezione dell'orecchio medio.

- **Aerosolterapia**

E' la tecnica inalatoria più utilizzata soprattutto in età pediatrica.

Il nebulizzatore meccanico è lo strumento migliore in quanto quello ad ultrasuoni non è in grado di produrre particelle di diametro adatto alla deposizione nelle alte vie respiratorie.

La scelta dello strumento va fatto in base alla zona che si vuole raggiungere con l'aerosol: per le alte vie respiratorie il MMAD deve avere superiore a 10 µm: maggiore è il diametro più prossimale sarà la loro deposizione.

L'ampolla Rinowash[®] garantisce una ottimale deposizione delle particelle aerosolizzate nelle vie aeree superiori (MMAD >18 µm): un diametro così elevato ha un tempo di nebulizzazione molto breve (1 ml in 10 sec.), ottimizzando così la compliance dei pazienti soprattutto in età pediatrica.

Inoltre il sistema a doccia micronizzata ha anche la capacità di rimuovere meccanicamente le secrezioni mucose garantendo una buona toilette nasale anche nei pazienti non collaboranti.

BIBLIOGRAFIA

- Anderson PJ
History of Aerosol Therapy: Liquid Nebulization to MDI sto PDIs.
Respir Care 2005; 50 (9): 1139-1149.

- Damato S, Rampoldi C
Aerosol e apparato respiratorio.
Bollettino ARIR 1993; 2: 6 10.

- Bassi M, Rampoldi C

L'asma bronchiale.

Riabilitazione Respiratoria. Nuovi orientamenti. Ed Midia 1996; cap. 2: 13 - 28.

- Lazzeri M, Brivio A, Adone R, Zampogna E, Oliva G, Bassi M, Zuffo S, Rampoldi C, Bellone A

Intervento riabilitativo rivolto al polmone.

Riabilitazione Respiratoria. Nuovi orientamenti. Ed Midia 1996; cap. 12: 157 - 218.

- Adone R, Pistotti V
Ruolo del fisioterapista nell'aerosolterapia del bambino: revisione della letteratura (1° parte).
Rivista Italiana di fisioterapia e riabilitazione respiratoria 2002; 2: 14 -18.

- Zuffo S
Ruolo del fisioterapista nell'aerosolterapia del bambino: revisione della letteratura (2° parte).
Rivista Italiana di fisioterapia e riabilitazione respiratoria 2002; 2: 19 -28.

- AA vari
Giornata ARIR "L'aerosolterapia dalla teoria alla pratica".

Milano, 13 Dicembre 2003.

- Hickey AJ
Characteristics Influencing the Effective Administration of Drugs as Inhalation Aerosols (editorial.)
Chest 1993; 103 (3): 657-658.
- Ferron GA
Aerosol properties and lung deposition (editorial.)
Eur Respir J 1994; 7: 1392-1394
- Milanesi E, Romei I, Piacentini G
Aerosolterapia delle basse vie aeree: i presupposti fisiopatologici.
Pneumologia Pediatrica 2003; 12: 23-27.
- Rau JL
The Inhalation of Drug. Advantages and problems.
Resp Care 2005; 5 (3): 367 - 382.
- Chua HL, Collis GC, Newbury AM, Chant K, Bower GD, Sly PD, Le Souef PN
The Influence of age on aerosol deposition in Children with cystic fibrosis.
Eur respire J 1994;7: 2185 - 2191.
- Laube BL, Jashnani R, Dalby RN, Zeitlin PL
Targeting Aerosol Deposition in patients With Cystic Fibrosis: Effects of Alterations in Particle Size and Inspiratory Flow Rate.
Chest 2000; 118. 1096 - 1076.
- Coates AL, Allen PD, Eng M, MacNeish CF, Ho SL, Lands LC
Effect of Size and Disease on Estimated deposition of Drug Administered Using Jet Nebulization in Children With Cystic Fibrosis.
Chest 2001; 119. 1123 - 1130.
- Moss RB
Administration of aerosolized Antibiotics in Cystic Fibrosis patients.
Chest 2001, 120: 107 - 113.
- Miraglia Del Giudice M, Decimo F, Capristo C
La terapia inalatoria in pediatria: pMDI.
Pneumologia Pediatrica 2003; 12: 36-42.
- Novembre E, Monaco MG, Mori F, Calogero C.
Gli spaziatori nel trattamento dell'asma bronchiale del bambino.
Pneumologia Pediatrica 2003; 12: 43 - 48.
- Battistini E.
Erogatori di polvere.
Pneumologia Pediatrica 2003; 12: 49 - 56.

- Brocklebank D, Ram F, Wrihy J, Barry P, Cates C, Davies L, Douglas G, Muers M, Smith D, White J
Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature.
Health technology Assessment 2001; 5: No. 26.
- Shah SA, Berlinski AB, Rubin M, Engr BK
Force-Dependent Static dead Space of Face Masks Used With Holding Chambers.
Respir Care 2006; 51(2): 140-144.
- Goodfellow LT, Rau JL
Devices and Adjuncts to Self-management for Asthma Sufferers.
Business Briefing: North American Pharmacotherapy 2004; issue2:1 – 5.
- Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, Smaldone GC, Guyatt G
Device Selection and Outcomes of Aerosol Therapy: Evidence-Based Guidelines.
Chest 2005; 127: 335 – 371.
- Geller DE
Comparing Clinical Features of the Nebulizer, Metered-Dose Inhaler, and Dry Powder Inhaler.
Respir Care 2005; 50 (10): 1313-1322.
- Rau JL
Design Principles of Liquid Nebulization Devices Currently in Use.
Respir Care 2002; 47 (11): 1257 -1278.
- Bracci LS, Vanessa PA, Melani AS
Aerosolterapia con nebulizzatori a fini pneumologici. Revisione critica della letteratura: aspetti clinici Parte I.
Rassegna di patologia dell'apparato respiratorio 2005; 00: 232-245.
- Bracci LS, Aiolfi S, Melani AS
Aerosolterapia con nebulizzatori a fini pneumologici. Revisione critica della letteratura: aspetti tecnici.
Rassegna di patologia dell'apparato respiratorio 2005; 20: 64-83.
- La Rosa M, Miraglia Del Giudice M
La terapia inalatoria in pediatria: i nebulizzatori.
Pneumologia Pediatrica 2003; 12: 28 – 35.
- Coates AL, MacNeish CF, Lands LC, meisner D, Kelemen S, Vadas EB
A comparison of availability of tobramycin for inhalation from vented vs unvented nebulisers.
Chest 1998; 113: 951 – 956.

- Coates AL, Ho SL
Drug Administration by Jet nebulisation.
Pediatr Pulmonol 1998; 26: 412 – 423.
- Becker et al
Inhalation devices.
JAMC 2005; 173 (6): S39 – S45.
- Hess DR
Metered-Dose Inhalers and Dry Powder Inhalers in Aerosol Therapy.
Respir Care 2005; 50 (10): 1376 – 1383.
- AARC Clinical Practice Guideline
Selection of an Aerosol Delivery Device for Neonatal and Pediatric Patients.
www.rcjournal.com
- O’Callaghan C, Barry PW
The science of nebulised drug delivery.
Thorax 1997; 52 (Suppl 2): S31 – S44.
- *Aerosol consensus statement. Consensus Conference on Aerosol Delivery.*
Chest 1991; 100: 1106 – 1109.
- Boe J, Dennis JH, O’Driscoll BR
European respiratory Society Guidelines on the use of nebulisers.
Eur Respir J 2001; 18: 228 – 242.
- Marriage D, Harris D
Nebuliser Guidelines.
- Hornre SD
Review: various devices for delivery of aerosol treatment can be equally efficacious.
Evid Based Nurs 2005; 8: 106.
- Iles R, Lister P, Edmunds AT
Crying significantly reduces absorption of aerosolised drug in infants.
Arch Dis Child 1999; 81: 163 – 165.
- Esposito-Festen J, Ijsselstijn H, Hop W, van Vliet F, de Jongste J, Tiddens H
Aerosol Therapy by Pressured Metered-Dose Inhaler-Spacer in Sleeping Young Children. To Do or Not to Do?
Chest 2006; 130: 487 – 492 [Abstract].
- Aherns RC
The Role of the MDI and DPI in Pediatric patients: “Children Are Not Just Miniature Adults”.
Respir Care 2005; 50(10): 1323-1330.

- Amirav I, Newhouse MT
Aerosol Therapy With Valved Holding Chambers in Young Children: Importance of the Facemask Seal
Pediatrics 2001; 108 (2): 389 - 394.
- Harvey CJ, O'Doherty MJ, Page CJ, Thomas SHL, Nunan TO, Treacher DF
Comparison of jet and ultrasonic nebuliser pulmonary aerosol deposition during mechanical ventilation.
Eur Resp J 1997; 10: 905 - 909.
- Rau JL
Determinants of Patient Adherence to an Aerosol Regimen.
Respir Care 2005; 50 (10): 1346 - 1359.
- Maiello N, Rocco A, Capristo M, Capasso A, Capristo AF
L'aerosolterapia delle alte vie aeree: i presupposti fisiopatologici.
Pneumologia Pediatrica 2003; 12: 2 - 7.
- Gelardi M, Mappa L, Fiorella ML, Cassano M
Gli strumenti.
Pneumologia pediatrica 2003; 12: 8 - 14.
- Indinnimeo L, De Castro G, Tancredi G, Tuccinardi R, Zicari AM
Aerosolterapia delle alte vie aeree: le indicazioni cliniche.
Pneumologia pediatrica 2003; 12: 15 - 22.
- Varricchio A, Bacillari U, Segreto M, Pucci S
La corretta terapia inalatoria delle vie aeree superiori.
Giorn It Allergol Immunol Clin 2004; 14: 111 - 116.
- Varricchio A, De Lucia A, Tricarico D
Tecniche di terapia inalatoria nelle patologie delle vie aeree superiori (V.A.S..)
Pneumorama 2004; 36 (X): 23 - 27.