

Nuovi aspetti pratici nella nebulizzazione

New practical aspects of nebulization

Velia Malizia¹, Giuliana Ferrante², Salvatore Fasola¹, Laura Montalbano¹, Giovanna Cilluffo¹, Stefania La Grutta¹

¹ Istituto per la Ricerca e l'Innovazione Biomedica (IRIB), Consiglio Nazionale delle Ricerche, Palermo

² Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo

Corrispondenza: Velia Malizia **e-mail:** velia.malizia@irib.cnr.it

Riassunto: La terapia inalatoria ha un ruolo centrale nel trattamento delle malattie respiratorie infantili. I nuovi *device* inalatori consentono un trattamento diretto sull'organo bersaglio ottenendo concentrazioni elevate della quantità di farmaco inalato direttamente nelle vie aeree del bambino, minimizzando gli effetti avversi secondari all'assorbimento sistemico del farmaco. L'innovazione della tecnologia dei nebulizzatori offre potenziali vantaggi, sia per il medico che per i pazienti, consentendo di ottenere la massima efficacia della scelta terapeutica. Il crescente numero di *device* oggi sul mercato, fornisce al medico l'opportunità di scegliere il dispositivo più appropriato al singolo caso da trattare. La terapia inalatoria è altamente efficace ma estremamente inefficiente se la scelta del dispositivo non è appropriata al paziente da trattare e se la tecnica di inalazione non viene eseguita correttamente. La scelta del *device* deve quindi tener conto dell'età, della situazione clinica e delle preferenze del paziente. Educare i pazienti all'utilizzo appropriato dei dispositivi di terapia inalatoria ha un ruolo chiave per migliorare la *compliance* ed il successo della terapia.

Parole chiave: terapia inalatoria, aerosol, *devices*, malattie respiratorie

Summary: Inhalation therapy plays a central role in the treatment of childhood respiratory diseases. The new inhalation devices for children allow a direct treatment on the target organ, obtaining high concentrations of the drug inhaled directly on the child's airways, thus minimizing the adverse secondary effects due to the systemic absorption of the drug. The innovation in nebulizer technology offers potential advantages both for the clinician and for the patients, allowing to obtain the maximum effect from the therapeutic choice. The growing number of devices on the market today gives to the clinician the opportunity to choose the most appropriate device for each case. Inhalation therapy is highly effective but highly inefficient if the device is not appropriate to the child's needs and if the inhalation technique is not performed correctly. The choice of the device must therefore take into account patient's age, clinical data, and preferences. Educating patients in the appropriate use of inhalation therapy devices play a key role in improving inhalation technique and therapeutic compliance.

Keywords: inhalation therapy, aerosols, devices, respiratory diseases

INTRODUZIONE

Le malattie respiratorie acute e croniche sono le patologie più frequenti in età pediatrica e sono causa di un notevole onere sanitario ed economico per la collettività (1). Le malattie delle vie aeree superiori e inferiori condividono in parte i meccanismi patogenetici e frequentemente si presentano simultaneamente nello stesso paziente. La co-morbilità delle vie aeree superiori e inferiori è stata anche definita "*United Airway Disease*" (UAD) (2). Il trattamento di prima scelta dell'infiammazione delle vie aeree include i corticosteroidi sia per le vie aeree superiori che per le aeree inferiori, oltre all'aggiunta di farmaci al bisogno, come i β_2 agonisti e gli anticolinergici, rispettivamente per le vie aeree inferiori e superiori (3).

Oggi sono disponibili diversi dispositivi per l'inalazione dei farmaci e la loro deposizione mirata a livello delle vie aeree. Questi dispositivi includono tre categorie di *device*: i nebulizzatori, gli inalatori pressurizzati (*pressurized metered-dose inhalers*, pMDIs) e gli inalatori di polvere secca (*dry-powder inhaler*, DPI) (4). Il crescente numero di *device* disponibili richiede che il personale medico abbia una buona conoscenza della loro funzionalità e della tecnica di utilizzo da parte del paziente, allo scopo di operare la scelta più adatta al caso da trattare e per addestrare i pazienti al loro uso corretto.

PULIRE IL NASO: PERCHÉ E COME FARE

La terapia inalatoria è indicata a qualsiasi età ed in tutte le patologie respiratorie delle alte e basse vie aeree. La congestione nasale nell'infanzia è sintomo di patologie respiratorie sia di natura virale che allergica; è caratterizzata dall'infiammazione della mucosa, dalla riduzione della *clearance* muco-ciliare e dall'accumulo di secrezioni che ostruiscono il naso. La congestione nasale ha un notevole impatto sulla qualità di vita e può causare disturbi del sonno e dell'alimentazione. L'aspirazione e l'irrigazione nasale giocano un ruolo importante nel liberare il naso dall'eccesso di muco conseguente alla congestione della mucosa, con notevoli effetti positivi sulla respirazione, sul sonno e sulla qualità della vita (5). I risultati del lavoro di Moschino et al., condotto su 40 bambini di età <12 mesi affetti da bronchiolite, hanno mostrato che dopo 8 minuti dall'aspirazione nasale superficiale si ottiene un aumento significativo della saturazione di ossigeno (SpO_2), da $\geq 88\%$ a $\leq 96\%SpO_2$ (6). L'irrigazione nasale svolge un ruolo importante anche nella gestione delle riniti allergiche. Infatti, un recente lavoro in bambini di 6-13 anni affetti da rinite allergica stagionale ha valutato l'effetto di 21 giorni di terapia con soluzione salina ipertonica vs soluzione salina, evidenziando nei trattati un miglioramento significativo dei sintomi (rinorrea, prurito nasale e starnuti) (7). Inoltre, nel confronto di efficacia dei due trattamenti sulla citologia nasale, nei bambini trattati con soluzione ipertonica si è osservata una riduzione significativa della conta nasale dei neutrofili e degli eosinofili. Sebbene l'aspirazione e l'irrigazione nasale abbiano mostrato efficacia e sicurezza, ancora oggi l'irrigazione nasale di soluzione fisiologica con siringa, pur essendo un metodo economico, è certamente poco sicuro e fastidioso per il bambino e richiede un addestramento dei genitori per la sua corretta esecuzione.

L'uso dei nuovi dispositivi disponibili per la terapia inalatoria ha migliorato le procedure di erogazione dei farmaci, l'aderenza alla terapia e l'efficacia dei trattamenti. Vi sono oggi in commercio apparecchi nebulizzatori pneumatici integrati con l'aspiratore nasale che migliorano l'efficacia della tecnica di aspirazione. L'utilizzo di questi apparecchi è particolarmente consigliato nei bambini piccoli in quanto sono in grado di pulire, in modo delicato, le cavità nasali del bambino: l'aria compressa generata dalla pompa del compressore, passando attraverso una strozzatura, grazie all'effetto Venturi, crea un vuoto che delicatamente aspira il muco nella camera di raccolta. Inoltre, vi sono in commercio apparecchi che possono essere utilizzati contemporaneamente per il trattamento delle malattie delle vie aeree superiori e inferiori, permettendo ai pazienti con UAD di ricevere una terapia locale con lo stesso nebulizzatore. Sappiamo che il valore del Diametro Aerodinamico Mediano di Massa (*Mass Median Aerodynamic Diameter*, MMAD) indica la dimensione delle particelle di aerosol e che tanto minore è la grandezza delle particelle di aerosol tanto maggiore è la loro possibilità di raggiungere le vie aeree più distali. Le particelle con MMAD compreso tra 3 e 5 μm sono utilizzate per il trattamento delle vie aeree inferiori, mentre le particelle con MMAD 7,5-10 μm sono utili per il trattamento delle vie superiori. Questi nuovi dispositivi sono in grado di selezionare le dimensioni delle particelle di aerosol, risultando utili per eseguire una terapia mirata alle alte o alle basse vie aeree (8).

ASPETTI TECNICI DELLA TERAPIA INALATORIA

La somministrazione di farmaci e sostanze per via inalatoria ha un ruolo centrale nel trattamento delle malattie respiratorie infantili. La terapia inalatoria consente di trattare direttamente l'organo bersaglio evitando la somministrazione sistemica con i conseguenti possibili effetti collaterali. Essa, inoltre, permette di ottenere rapidamente elevate concentrazioni del farmaco nelle vie aeree utilizzando dosaggi più bassi rispetto alla terapia orale o parenterale. Nonostante gli innumerevoli vantaggi, la dose reale di farmaco che si deposita nelle vie aeree, in genere non superiore al 10% della dose somministrata, ne costituisce il principale svantaggio.

Quando si usano farmaci per via inalatoria è opportuno definire un piano terapeutico in considerazione della patologia, dell'età, delle esigenze e delle preferenze del paziente. Nel trattamento delle malattie respiratorie infantili con farmaci somministrati per aerosol si possono

scegliere 3 tipi di dispositivi: nebulizzatori, DPI e pMDIs (4). Ogni dispositivo presenta vantaggi e svantaggi da considerare nella scelta e in relazione al paziente e alla patologia da trattare. I nebulizzatori possono essere utilizzati a qualsiasi età, per malattie di ogni grado di severità ed anche in fase acuta e in ambiente ospedaliero. Esistono diversi tipi di nebulizzatori: a) nebulizzatore a getto pneumatico ad uscita costante; b) nebulizzatore a getto potenziato; c) nebulizzatore a getto attivato dal respiro. In dettaglio, i primi, sono gli apparecchi per aerosol tradizionali, nei quali la quantità di aerosol erogata è identica in inspirazione ed espirazione; i secondi, erogano una quantità di aerosol superiore nella fase inspiratoria rispetto alla quantità espiratoria, e ciò permette di ottenere rapidamente elevate concentrazioni del farmaco nelle vie aeree; i terzi, sviluppano una completa erogazione della quantità di aerosol nella fase inspiratoria, ottimizzando la concentrazione di farmaco che si deposita nelle vie aeree e riducendo il tempo del trattamento (9).

Un'innovazione nella terapia inalatoria è costituita dal nebulizzatore ultrasonico in grado di produrre un aerosol di tipo *mesh* in cui le vibrazioni generate per effetto piezoelettrico sono trasferite ad una campana di risonanza che crea una tensione superficiale e spinge il fluido attraverso un filtro microforato (6000 fori microscopici di 3 µm di diametro), cioè il *mesh*; da qui viene rilasciato l'aerosol con il supporto di un elemento vibrante in titanio che oscilla ad alta frequenza per garantire un flusso di aria regolabile. La somministrazione del farmaco con il nebulizzatore a rete vibrante è 2-4 volte maggiore rispetto al nebulizzatore a getto. Questa tecnologia offre uno stretto controllo della dimensione delle particelle favorendo il raggiungimento delle vie aeree più distali con scarsa deposizione nell'orofaringe e ridotti effetti collaterali. Il dispositivo non surriscalda la soluzione da nebulizzare ed è molto silenzioso perché non contiene un compressore. Inoltre, la portabilità e la rapidità dei tempi per la nebulizzazione del farmaco costituiscono indubbi vantaggi, con potenziali effetti positivi sulla *compliance* alla terapia aerosolica. I principali svantaggi sono il prezzo elevato e la dipendenza dalle caratteristiche dei fluidi; questi nebulizzatori, infatti, possono essere inadatti per fluidi viscosi (10-11).

I DPI e i pMDIs sono i mezzi più comuni di somministrazione dei farmaci per via aerosolica. I DPI sono dispositivi efficienti, tascabili e non richiedono alcuna manutenzione o fonte esterna di energia per erogare il farmaco. I principali vantaggi sono dovuti al fatto che i DPI si attivano quando il paziente inspira e non è richiesta coordinazione mano-respiro. Riguardo gli svantaggi, occorre ricordare che molti DPI non sono adatti ai bambini di età <6 anni. Inoltre, la maggior parte dei bambini <8 anni, in caso di dispnea grave, non è in grado di generare un flusso inspiratorio di 60 L/min, necessario per ottenere un'inalazione efficace del farmaco. Per gli steroidi inalatori, infatti, la massa e la distribuzione delle particelle sono flusso-dipendente (*range* di 30-60 L/min) (9).

I pMDIs sono dispositivi di piccole dimensioni, portabili e poco costosi. I pMDIs hanno capacità multidose e per il loro corretto utilizzo è richiesta una buona coordinazione tra inspirazione ed erogazione del farmaco. Gli svantaggi principali sono la mancanza di un contatore della dose e l'elevata deposizione del farmaco sull'orofaringe che necessita un successivo risciacquo dopo l'inalazione (12-13). I distanziatori utilizzati con i pMDIs compensano la difficoltà nella procedura di inalazione, diminuiscono la deposizione di farmaco nel cavo orofaringeo e aumentano la concentrazione di farmaco nelle basse vie aeree. Il distanziatore è un dispositivo che facilita l'erogazione dei farmaci attraverso i pMDIs. Esistono differenti tipi di distanziatore, diversi sia per volume (grande/piccolo) che per il materiale utilizzato (plastica/metallo). Nella scelta del distanziatore è importante considerarne il volume, che va differenziato secondo le diverse fasce di età. Infatti, non appena la nuvola dell'aerosol viene rilasciata dai pMDIs, le particelle iniziano a sedimentarsi sulle pareti del distanziatore per effetto della forza gravitazionale, determinando una riduzione della quantità di farmaco disponibile. Inoltre, è importante conoscere il materiale con cui è costruito il distanziatore, in quanto il ritardo tra l'erogazione della dose dalla bomboletta e l'effettiva inalazione può essere influenzato dal materiale, riducendo così la dose di farmaco che arriva nelle basse vie respiratorie; questo effetto è maggiore quando si utilizza un distanziatore di plastica a causa delle cariche elettrostatiche presenti lungo le pareti (14)

Esistono sul mercato numerosi *device* per la terapia inalatoria, ciascuno con le proprie specifiche di utilizzo e limitazioni. La Società Italiana di Pediatria (15) e le linee guida GINA per la gestione dell'asma (16) sottolineano l'importanza di scegliere il dispositivo di erogazione più adatto al singolo caso, tenendo conto dell'età del paziente. Tra 0 e 4 anni è preferibile l'utilizzo del nebulizzatore, anche se può essere considerato in alternativa l'uso del pMDI associato a distanziatore con maschera. Nei bambini di età ≥ 4 anni le indicazioni sono identiche, anche se possono essere utilizzati pMDIs pressurizzati ed il distanziatore con boccaglio. Nei bambini di età ≥ 7 anni possono essere presi in considerazione i DPI e i pMDIs attivati dal respiro.

Sebbene la terapia inalatoria sia altamente efficace, occorre segnalare che la stessa può essere altamente inefficiente nei neonati e nei bambini piccoli; in questi casi, il momento più idoneo per eseguire la terapia inalatoria è quando il bambino non piange e non si oppone al *device* (17). Durante il sonno non è indicato eseguire la terapia inalatoria, come si evidenzia dai risultati dello studio di Amirav, et al. (18) su 10 bambini di età inferiore a 12 mesi, nei quali il 32% della dose di farmaco nebulizzato emessa dal distanziatore si è ritrovata nelle vie aeree superiori rispetto alle modeste quantità giunte a livello polmonare (6.83% della dose nebulizzata). L'efficacia del trattamento inalatorio dipende anche dall'adeguata tenuta della maschera al viso del paziente e questo può costituire una criticità nei bambini di età < 2 anni. Un altro elemento da considerare nella valutazione dell'efficacia della terapia inalatoria è l'abitudine dei bambini di fare uso del ciuccio. In tal senso, è stato valutato se l'uso del ciuccio e della maschera possano condizionare o meno la deposizione del farmaco. I risultati su dodici bambini di età < 12 mesi, che usavano regolarmente il ciuccio, hanno evidenziato che la deposizione polmonare media durante la suzione utilizzando una maschera con ciuccio ($1.6 \pm 0.5\%$ nel polmone destro), è simile a quella ottenuta con maschera convenzionale ($1.7 \pm 0.9\%$, $p=0.81$) (19). In conclusione, per rendere efficace la terapia inalatoria nel bambino piccolo è richiesto che il medico si attenga a queste indicazioni: scelta di idoneo dispositivo di erogazione, scelta del momento in cui eseguire la terapia e utilizzo di idonea mascherina (Tabella 1).

Tab. 1: Fattori che influenzano la scelta del dispositivo

Fattori che influenzano la scelta del dispositivo:
Malattia da trattare
Età del paziente
Farmaco da usare
Luogo dove eseguire la terapia (casa/ospedale/pronto soccorso)
Capacità del paziente a usare il dispositivo scelto
Momento in cui eseguire la terapia
Idoneo utilizzo della mascherina
Costo del dispositivo

CONSIDERAZIONI CLINICHE NELLA SCELTA DEL MIGLIOR DEVICE PER IL PAZIENTE

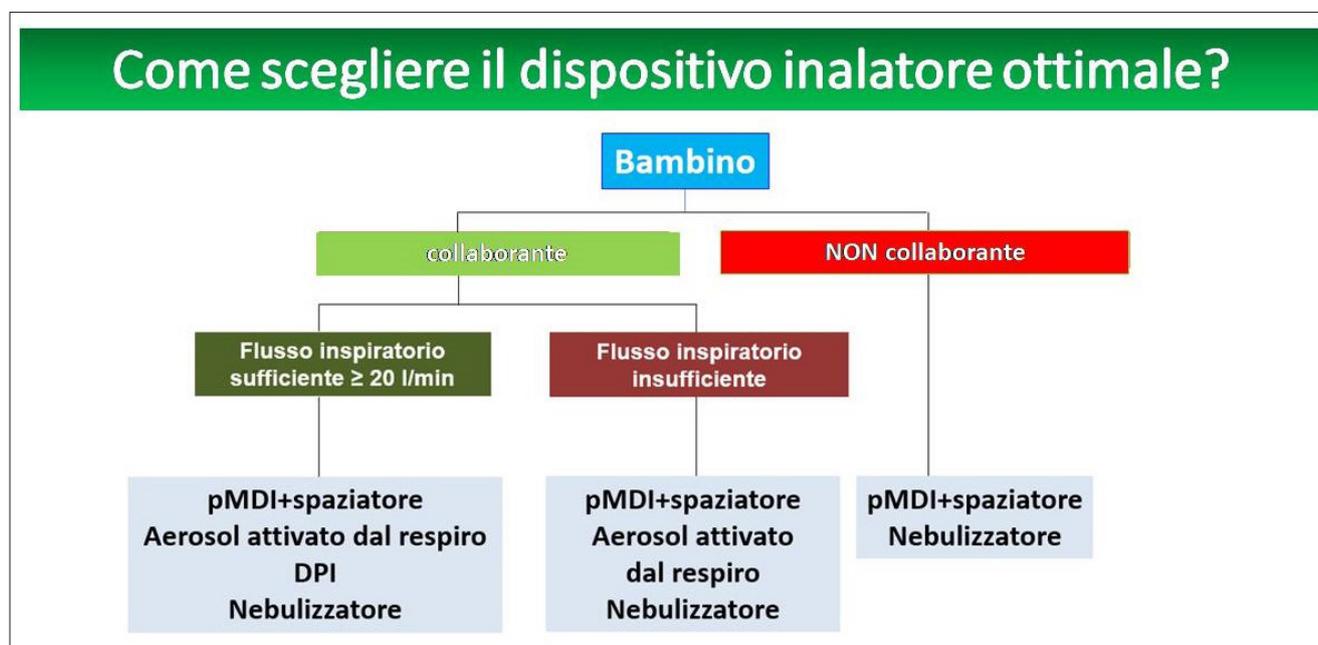
Il grande vantaggio della terapia inalatoria è quello di poter raggiungere una maggiore concentrazione del farmaco, rispetto alla terapia orale o parenterale, direttamente nei vari distretti delle vie respiratorie (**Tabella 2**).

È essenziale per conseguire un risultato ottimale che la scelta del *device* sia fatta in base all'età del paziente, alla situazione clinica, alle sue esigenze, alle preferenze del paziente ed ai costi. Laddove l'età del bambino rende possibile l'inalazione con un flusso inspiratorio sufficiente di ≥ 20 l/min, vi è un'ampia scelta di utilizzo di *device* (pMDIs+distanziatore/aerosol attivato del respiro/DPI/nebulizzatore).

Se il paziente esegue una inalazione con un flusso inspiratorio insufficiente le scelte sui *device* si restringono, essendo sconsigliato l'uso dei DPI. Nel bambino capace di attivare una inalazione sufficiente, il nebulizzatore e l'uso dei pMDIs+distanziatore risultano le scelte elettive (20) (**Figura 1**).

Tab. 2: Vantaggi e svantaggi della terapia inalatoria

Vantaggi	Svantaggi
Trattamento diretto del distretto respiratorio	Dispersione del farmaco
Rapidità di azione	Difficoltà della corretta tecnica di utilizzo
Ridotta concentrazione sistemica del farmaco	Mancata conoscenza della concentrazione del farmaco nel distretto desiderato
Ridotti effetti collaterali	Difficoltà nel monitoraggio sull'utilizzo del dispositivo
Utilizzo combinato di farmaci diversi	Difficoltà della scelta del dispositivo da utilizzare

**Fig. 1:** Criteri per la scelta del dispositivo

La conferma che la corretta esecuzione della terapia inalatoria sia il requisito per l'efficacia della stessa è supportata da una recente meta-analisi che ha evidenziato come i risultati ottenuti da un farmaco somministrato da diversi tipi di erogatori siano equivalenti se gli stessi erogatori siano stati correttamente utilizzati (21). Pertanto è particolarmente importante che il personale medico abbia una conoscenza di base per addestrare i pazienti sul corretto uso dei dispositivi utilizzati nella terapia inalatoria.

CONCLUSIONI

La terapia inalatoria ha un ruolo fondamentale nella gestione clinica delle patologie delle alte e basse vie respiratorie. L'innovazione raggiunta nella tecnologia dei nebulizzatori offre potenziali vantaggi sia per il medico che per i pazienti, al fine di ottenere la massima efficacia della scelta terapeutica. L'innovazione tecnologica ha infatti portato a un migliore rilascio del farmaco e ad una sua maggiore concentrazione nelle vie aeree; inoltre, la riduzione del tempo di esecuzione della terapia ha determinato una migliore aderenza al trattamento. L'innovazione nella terapia inalatoria deve includere inoltre la capacità di incrementare l'erogazione del farmaco riducendo gli sprechi e permettere la verifica periodica della corretta esecuzione della terapia ed il monitoraggio dell'aderenza al trattamento. Ulteriori valutazioni sulla efficacia e sulla sicurezza dei vari dispositivi utilizzati nella terapia inalatoria in età pediatrica sono ancora oggetto di approfondimento scientifico.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Ellwood P, Asher MI, Billo NE, et al. The Global Asthma Network rationale and methods for Phase I global surveillance: prevalence, severity, management and risk factors. *Eur Respir J.* 2017; 49: 1601-1605.
- (2) Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy.* 2012;67:91–98.
- (3) Reddel HK, Bateman ED, Becker A, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J.* 2015;46:622–639.
- (4) Pirozynski M, Sosnowski TR. Inhalation devices: from basic science to practical use, innovative vs generic products. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2016; 13:1559–1571.
- (5) Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140:950-958.
- (6) Moschino L, Mario F, Carraro S et al. Is nasal suctioning warranted before measuring O₂ saturation in infants with bronchiolitis? *Arch Dis Child.* 2016; 101:114-115.
- (7) Malizia V, Fasola S, Ferrante G et al. Efficacy of Buffered Hypertonic Saline Nasal Irrigation for Nasal Symptoms in Children with Seasonal Allergic Rhinitis: A Randomized Controlled Trial. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017; 174:97-103
- (8) Posa D, Pizzulli A, Wagner P, et al. Efficacy and usability of a novel nebulizer targeting both upper and lower airways. *Ital J Pediatr.* 2017; 43:89.
- (9) La Valvo L, Leonardi S, Marseglia GU, et al. Inhalation therapy in asthmatic and not asthmatic children Inhalation therapy in asthmatic and not asthmatic children. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011; 24:61-67.
- (10) Hess DR. Aerosol Delivery Devices in the Treatment of Asthma. *Respiratory Care.* 2008; 53:699 -723.
- (11) Battistini E. Erogatori di polvere. *Pneumologia Pediatrica* 2003; 12: 49-56.
- (12) Miraglia Del Giudice M, Decimo F, Capristo C. La terapia inalatoria in pediatria: pMDI. *Pneumologia Pediatrica* 2003; 12: 36-42.
- (13) Newman SP. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir Care.* 2005;50:1177-1190
- (14) Janssens HM, Tiddens HA. Aerosol therapy: the special needs of young children. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7:83-85.
- (15) Indinnimeo L, Chiappini E, Del Giudice MM. Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr* 2018;44:46.
- (16) Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2020. www.ginasthma.com
- (17) Amirav I, Newhouse MT. Aerosol therapy in infants and toddlers: past, present and future. *Expert Rev Respir Med.* 2008; 2:597-605.
- (18) Amirav I, Newhouse MT, Luder A, et al. Feasibility of aerosol drug delivery to sleeping infants: a prospective observational study. *BMJ Open.* 2014; 4:e004124.
- (19) Amirav I, Luder A, Chleechel A, et al. Lung aerosol deposition in suckling infants. *Arch Dis Child.* 2012; 97:497-501.
- (20) Van Aalderen WM, Garcia-Marcos L, Gappa M, et al. How to match the optimal currently available inhaler device to an individual child with asthma or recurrent wheeze. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2015;25:14088.
- (21) Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR et al. Device Selection and Outcomes of Aerosol Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest.* 2005; 127: 335-371.