



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 3, n. 12

Rivista bimestrale
Spedizione in A.P. - 45%
art. 2 comma 20/b
legge 662/96 Pisa
Reg. Trib. PI n. 12
del 3 giugno 2002

Organo ufficiale
della Società Italiana per le
Malattie Respiratorie
Infantili (SIMRI)

Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society

La terapia inalatoria

L'aerosolterapia delle alte vie aeree: <
i presupposti fisiopatologici

Gli strumenti <

Aerosolterapia delle alte vie aeree: <
le indicazioni cliniche

Aerosolterapia delle basse vie aeree: <
i presupposti fisiopatologici

La terapia inalatoria in pediatria: i nebulizzatori <

La terapia inalatoria in pediatria: pMDI <

Gli spaziatori nel trattamento dell'asma <
bronchiale del bambino

Erogatori di polvere <

Aerosolterapia: le indicazioni cliniche <

Allergia agli antibiotici: esperienza in fibrosi cistica <

INDICE**SUMMARY**

Editoriale	1
<i>View point</i>	
L'aerosolterapia delle alte vie aeree: i presupposti fisiopatologici	2
<i>Aerosoltherapy for the upper respiratory airways: the physiopathological assumptions</i> <i>N. Maiello, A. Rocco, M. Capristo, A. Capasso, A. F. Capristo</i>	
Gli strumenti	8
<i>The tools</i> <i>M. Gelardi, L. Mappa, M. L. Fiorella, M. Cassano</i>	
Aerosolterapia delle alte vie aeree: le indicazioni cliniche	15
<i>Aerosoltherapy for the upper respiratory airways: clinical indications</i> <i>L. Indinnimeo, G. De Castro, G. Tancredi, R. Tuccinardi, A. M. Zicari</i>	
Aerosolterapia delle basse vie aeree: i presupposti fisiopatologici	23
<i>Aerosoltherapy for the lower respiratory tract: the physiopathological assumptions</i> <i>E. Milanesi, I. Romei, G. Piacentini</i>	
La terapia inalatoria in pediatria: i nebulizzatori	28
<i>Inhalation therapy in pediatrics: nebulizers</i> <i>M. La Rosa, M. Miraglia Del Giudice</i>	
La terapia inalatoria in pediatria: pMDI	36
<i>Inhalation therapy in pediatrics: pMDIs</i> <i>M. Miraglia Del Giudice, F. Decimo, C. Capristo</i>	
Gli spaziatori nel trattamento dell'asma bronchiale del bambino	43
<i>Spacers in the treatment of childhood bronchial asthma</i> <i>E. Novembre, M. G. Monaco, F. Mori, C. Calogero</i>	
Erogatori di polvere	49
<i>Dry-Powder Inhalers</i> <i>E. Battistini</i>	
Aerosolterapia: le indicazioni cliniche	57
<i>Aerosoltherapy: clinical indications</i> <i>G. Carboni, G. Carta, G. B. Corona, F. Sessini, M. Copula, A. Corrias</i>	
ARTICOLI ORIGINALI	
Allergia agli antibiotici: esperienza in fibrosi cistica	63
<i>Antibiotic allergy: experience in cystic fibrosis patients</i> <i>M. L. Furnari, M. Collura, L. Termini, G. Traverso, A. Lucania, F. Pardo</i>	
Congressi	70
<i>Congresses</i>	
Sommario Volume 3	72
<i>Volume n° 3 Summary</i>	
Indice degli Autori	74
<i>Authors Index</i>	
Indice delle parole chiave	76
<i>Key words Index</i>	

Pneumologia Pediatria

**Organo ufficiale della Società
Italiana per le Malattie Respiratorie
Infantili (SIMRI)**

Volume 3, n. 12 - Dicembre 2003

Spedizione in A.P. - 45%
art. 2 comma 20/b
legge 662/96 - N. 1047 del 12/07/2002 - Pisa
Reg. Trib. PI n. 12 del 3 giugno 2002

Direttore scientifico

Barbato Angelo (Padova)

Codirettore scientifico

Baldini Giuliano (Pisa)

Segreteria scientifica

Panizzolo Cristina (Padova)

Comitato editoriale

de Benedictis Fernando Maria (Ancona)

Fiocchi Alessandro (Milano)

Longo Giorgio (Trieste)

Mappa Luigi (Bari)

Midulla Fabio (Roma)

Pelosi Umberto (Cagliari)

Rossi Giovanni (Genova)

Gruppo Allergologia

coord. Pajno Giovanni (Messina)

Gruppo Disturbi respiratori nel sonno

coord. Brunetti Luigia (Bari)

Gruppo Educazione

coord. Indinnimeo Luciana (Roma)

Gruppo Endoscopia bronchiale e

delle urgenze respiratorie

coord. Midulla Fabio (Roma)

Gruppo Fisiopatologia respiratoria

coord. Verini Marcello (Chieti)

Gruppo Riabilitazione respiratoria

coord. Tancredi Giancarlo (Roma)

Direttore responsabile

Barbato Angelo (Padova)

© Copyright 2003 by Primula Multimedia

Editore

Primula Multimedia S.r.L.

via C. Angiolieri, 7

56010 Ghezzano - Pisa

Tel. 050 877057; fax 050 877910

e-mail: info@primulaedizioni.it

Redazione

Minuti Angela

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.L.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

La terapia aerosolica è una delle forme di cura più utilizzate nel bambino con malattia a carico delle vie aeree superiori e inferiori. Per questo motivo ne abbiamo fatto l'argomento di questo numero della Rivista.

Indubbiamente l'uso dei nebulizzatori pressurizzati, mediante distanziatore, è generalmente da preferirsi alle altre forme di aerosolizzazione. Nel bambino, però, più spesso che nell'adulto, possono insorgere dei problemi legati alla tecnica di inalazione. In uno studio su 94 bambini sotto i 5 anni di età, nel 14% dei casi la bomboletta pressurizzata non veniva adeguatamente scossa prima dell'inalazione, nel 12% le valvole non venivano controllate, nel 22% la mascherina era male accettata dal bambino, nel 22% il tempo di inalazione risultava troppo corto e nel 38% dei casi i bambini piangevano durante l'inalazione (1), tutto questo nonostante che le procedure di inalazione fossero state inizialmente giudicate facili da eseguire da parte del 78% dei genitori.

Queste considerazioni mettono quindi in primo piano l'importanza di un'adeguata istruzione fornita dai sanitari al bambino e a chi gli somministra le cure, e di un controllo periodico della tecnica in coincidenza delle visite ambulatoriali.

Angelo Barbato
e-mail: barbato@pediatria.unipd.it

1. Marguet C, Couderc L, Le Roux P, et al. *Inhalation treatment: errors in application and difficulties in acceptance of the devices are frequent in wheezy infants and young children*. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 224-230.

Nunzia Maiello, Adriana Rocco, Maurizio Capristo, Antonella Capasso, Angelo Francesco Capristo

Servizio Speciale Autonomo di Fisiopatologia Respiratoria Infantile - Dipartimento di Pediatria, Secondo Ateneo di Napoli

L'aerosolterapia delle alte vie aeree: i presupposti fisiopatologici

Aerosoltherapy for the upper respiratory airways: the physiopathological assumptions

Parole chiave: allergia, funzione nasale e sinusale, iperreattività nasale e bronchiale

Key words: *allergy, nasal and sinus function, nasal and bronchial hyperreactivity*

Riassunto. La flogosi della mucosa delle fosse nasali e delle cavità annesse è generalmente caratterizzata dall'ostruzione nasale e da una modificazione fisico-chimica delle secrezioni.

Nei bambini, molti dei processi infiammatori, sia infettivi che allergici, iniziano nella cavità nasale e nel rinofaringe proprio per la loro particolare conformazione anatomico-funzionale, estendendosi successivamente all'intero apparato respiratorio. Bambini affetti da iperreattività nasale sono spesso colpiti ai seni paranasali e manifestano iperreattività bronchiale. La patologia a carico delle alte vie respiratorie richiede un trattamento immediato e decisivo.

Summary. *The mucosa phlogosis of the nasal fossae and the adnexa cavity is generally characterised by nasal obstruction and modification of the physical-chemical characteristics of the secretion.*

In children many inflammatory processes, infectious or allergic, begin in the nasal cavity and in the rhinopharynx, due to a particular anatomic-functional conformation of these apparatus, then passes through the whole respiratory system. Children affected by nasal hyperreactivity frequently demonstrate interest in para nasal sinuses and manifest bronchial hyperreactivity. The pathological affection which burdens the upper airways needs immediate and decisive treatment.

Accettata per la pubblicazione il 27 ottobre 2003.

Corrispondenza: Prof. Angelo Francesco Capristo, Servizio Speciale Autonomo di Fisiopatologia Respiratoria Infantile - Dipartimento di Pediatria, Secondo Ateneo di Napoli; e-mail: angelof.capristo@unina2.it

Le vie aeree superiori: cenni di anatomia

Le vie aeree superiori comprendono anatomicamente naso, cavo orale, faringe, laringe e trachea. Il naso rappresenta, insieme al cavo orale, la via fisiologica di ingresso dell'aria nei polmoni e viene definito come il "condizionatore" delle alte e basse vie aeree, essendo responsabile in parte dell'idonea funzionalità dei distretti e delle strutture poste a valle di esso. L'olfatto, il gusto, le patologie a carico dell'orecchio medio e dei seni paranasali, le variazioni del timbro della voce dipendono in larga misura dalla sua capacità di garantire un'efficiente ventilazione.

Nel naso, il cui scheletro è costituito da una porzione ossea e da una cartilaginea, si distinguono una regione esterna, o piramide nasale, e due cavità

interne, o fosse nasali. Le cavità nasali sono simmetriche e separate dal setto nasale; iniziano anteriormente con le narici e terminano posteriormente con le coane. Le narici sono due orifici di forma ovalare e danno accesso al vestibolo, che rappresenta la porzione più stretta delle vie aeree superiori (valvola nasale). Le cavità nasali vere e proprie si estendono dal vestibolo alle coane.

Le fosse nasali sono costituite da due pareti, mediale e laterale, dal pavimento e dal tetto. Sulla parete laterale si sollevano tre rilievi, i turbinati, che delimitano i meati superiore, medio ed inferiore, e si aprono gli osti dei seni paranasali e del dotto nasolacrimale. I turbinati promuovono la filtrazione, l'umidificazione e la regolazione della temperatura dell'aria inalata.

Alla nascita il naso si presenta maggiormente accresciuto nella sua porzione antero-superiore o etmoidale, che corrisponde al meato medio. A partire dai due anni si accresce in senso trasversale fino ai sei anni, quando raggiunge il suo assetto definitivo con lo sviluppo del meato inferiore. Queste caratteristiche anatomiche condizionano, nelle prime epoche della vita, le correnti respiratorie (1).

Il rivestimento delle cavità nasali è costituito prevalentemente da mucosa respiratoria e, solo nella regione olfattiva (tetto delle cavità nasali), da epitelio sensoriale. L'epitelio è di tipo pavimentoso stratificato non cheratinizzato nel vestibolo; diventa cilindrico pseudostratificato ciliato nelle cavità nasali e nei seni paranasali. Sono stati identificati almeno quattro tipi di cellule: ciliate, non ciliate e con microvilli, basali, caliciformi mucipare.

Le cellule ciliate presentano sulla loro superficie circa 200 cilia che pescano nello strato interno acquoso (sol) del film liquido e che, con il loro movimento ondulatorio di circa 16 battiti al secondo, spingono verso il rinofaringe il muco denso dello strato esterno (gel), alla velocità di 5-6 mm al minuto.

Le cellule non ciliate hanno morfologia identica alle precedenti, ma la loro membrana plasmatica apicale si solleva a formare 300-400 microvilli regolari.

Le cellule basali, di forma triangolare, aderenti alla membrana basale, costituiscono la riserva cellulare in grado di differenziarsi negli altri tre tipi cellulari. Le cellule mucipare presentano a ridosso della superficie apicale numerosi granuli contenenti mucinogeno che vengono liberati in superficie mediante il processo di esocitosi. Queste cellule avrebbero il compito di coadiuvare le ghiandole nella produzione del muco, soprattutto nelle zone meno areate, come i seni paranasali.

Il rivestimento epiteliale poggia su una tonaca propria di connettivo fibroso contenente le ghiandole sierose, sieromucose e intraepiteliali, le terminazioni nervose, una ricca rete vascolare ed elementi cellulari.

Le ghiandole sieromucose secernono essenzialmente glicoproteine, mentre le cellule sierose producono sostanze immunologicamente attive, come lisozima, lattoferrina e immunoglobuline A secretorie (IgAs). L'irrorazione arteriosa della mucosa nasale è sostenuta dall'arteria sfenopalatina, ramo della carotide esterna, e dall'arteria

etmoidale, ramo della carotide interna, che si anastomizzano formando arcate arteriose e reti capillari, situate a diverse profondità e connesse da arteriole perpendicolari. Le anastomosi artero-venose dirette, mediante l'azione di dispositivi di blocco arterioso e venoso, contribuiscono alle rapide congestioni e decongestioni, specie a livello dei turbinati inferiori. Il reflusso venoso è assicurato dal plesso cavernoso, che rappresenta una vera e propria riserva ematica.

Il complesso rinosinusale ha un'innervazione sensoriale (prima e seconda branca del trigemino) ed autonoma (sistema simpatico, parasimpatico, non adrenergico non colinergico). I mediatori coinvolti nella trasmissione nervosa sono: la sostanza P, responsabile anche dell'attivazione delle mastcellule, il peptide correlato al gene della calcitonina o CGRP e la neurochinina A o NKA, capaci di aumentare la permeabilità vasale e la secrezione ghiandolare.

Gli elementi cellulari presenti nella lamina propria sono soprattutto rappresentati da cellule residenti come mastcellule, macrofagi, fibroblasti, oltre che da cellule migranti, come i linfociti, i due terzi dei quali sono linfociti TCD4+ (2).

Le cavità nasali sono direttamente collegate, attraverso i meati superiore e medio, con i seni paranasali. In numero di otto, quattro per lato, essi si distinguono in mascellari, etmoidali, sfenoidali e frontali. Il processo di pneumatizzazione del seno mascellare inizia dopo il secondo anno di vita. In seguito, in età scolare, inizia lo sviluppo del letto vascolare, delle terminazioni nervose e della mucosa degli altri seni paranasali, che raggiungono la maturazione completa solo dopo il decimo anno di età. Il rivestimento mucoso dei seni paranasali, così come quello delle trombe di Eustachio e dell'orecchio medio, ha caratteristiche qualitative sovrapponibili alla mucosa nasale; mancano, però, le strutture cavernose proprie dei turbinati. I seni frontali, etmoidali e mascellari si aprono nel complesso osteo-meatale, che costituisce la cosiddetta "trigger zone". La particolare conformazione anatomica del meato favorisce, infatti, la confluenza del 90% del flusso aereo nasale, con il suo carico di particelle, allergeni, virus, batteri, e quindi crea i presupposti per un'infezione dei seni ogni qual volta i meccanismi di depurazione e di ventilazione delle strutture nasali siano inficiati (3).

Le cavità nasali continuano con il faringe, in cui si distinguono rinofaringe, orofaringe e ipofaringe.

Nel rinofaringe del bambino sono presenti la tonsilla faringea e le adenoidi, preposti alla regolazione della risposta immunitaria verso varie noxae di natura allergica o infettiva, capaci di diffondere alle fosse nasali, alla tromba di Eustachio e, quindi, all'orecchio medio ed alle vie aeree inferiori. L'epitelio di rivestimento è di tipo cilindrico nel rinofaringe e si trasforma gradualmente in pavimentoso composto non cheratinizzato nell'ipofaringe.

Il laringe, organo della fonazione, è rivestito da epitelio pseudostratificato ciliato, ad eccezione della faccia laringea dell'epiglottide, delle pliche ariepiglottiche e del bordo libero delle corde vocali false e vere, dove è presente un epitelio pavimentoso pluristratificato non cheratinizzato. La caratteristica lassità dello stroma nel versante linguale dell'epiglottide, nelle pliche ariepiglottiche, nella regione aritenoidea posteriore e nella regione ipoglottica, comporta una maggiore suscettibilità a formare edemi "liserfici", in grado di compromettere gravemente la funzionalità respiratoria.

Nel neonato il laringe è situato nella parte alta del collo, l'epiglottide è più stretta e posizionata verticalmente e la sottomucosa è più lassa e meno saldamente adesa alla mucosa rispetto all'adulto. L'insieme di queste caratteristiche anatomiche predispone più facilmente all'edema. Nel bambino lo scheletro cartilagineo, di consistenza minore, può facilmente collabire durante l'inspirazione. Meno importanti sono le modifiche strutturali della trachea in rapporto all'età.

La trachea presenta una mucosa sottile e aderente con epitelio pseudostratificato ciliato di tipo respiratorio ricco in cellule caliciformi. La tonaca propria è costituita da connettivo denso, ricco in fibre elastiche. Nella tonaca propria e nella sottile sottomucosa si trovano ghiandole tubulo-acinose ramificate, contenenti acini mucosi e semilunari sierose (4).

Le vie aeree superiori: fisiopatologia

Le fosse nasali svolgono una serie di funzioni complesse.

Funzione ventilatoria

L'aria inspirata incontra due fattori di resistenza, rappresentati essenzialmente dalle narici e dalla congestione della mucosa nasale.

La valvola nasale è responsabile di circa il 50% delle resistenze dell'apparato respiratorio.

Superata questa valvola, il flusso aereo viene deviato per lo più nel meato medio, dalla testa del turbinato inferiore. La struttura anatomica delle fosse nasali è indispensabile per l'instaurarsi del flusso aereo lamellare. Esistono almeno tre correnti principali di flusso: una percorre il meato medio, la seconda raggiunge la fessura olfattoria, la terza lambisce il pavimento nasale.

Le resistenze al flusso aereo dipendono, in secondo luogo, dall'entità dell'afflusso di sangue nei capillari del corpo cavernoso e negli *shunt* arterovenosi della sottomucosa, cioè dal grado di congestione dei turbinati. L'alternanza congestione-decongestione della mucosa dei turbinati e del setto, regolata dal sistema nervoso autonomo, si manifesta in circa l'80% della popolazione con un andamento ciclico, definito come "ciclo nasale" (5). Tale fenomeno interessa, sia pure in misura minore, anche i seni mascellari ed etmoidali. La decongestione nasale è regolata dalla risposta del tono simpatico alle variazioni di PCO_2 a livello dei glomi aortici e carotidei.

Il rivestimento mucoso è maturo funzionalmente intorno ai 4-5 anni, quando si stabilizza anche la dinamica vasomotoria in seguito alla maturazione del sistema neurovegetativo. In seguito a ciò, si passa da fluttuazioni non alternanti della resistenza delle fosse nasali in un periodo di circa un'ora, tipico dei bambini, al ciclo nasale con predominanza alternante delle fosse nasali.

Le resistenze nasali, inoltre, aumentano in seguito al decubito supino, alla pressione sui vasi del collo, a fattori emozionali od ormonali (aumento degli estrogeni nel siero), mentre si riducono con l'esercizio fisico, l'iperventilazione e l'età.

Anche l'attività secretoria delle ghiandole della tonaca propria varia in funzione del ciclo nasale: aumenta durante la vasocostrizione e diminuisce durante la vasodilatazione.

Funzione di condizionamento dell'aria inalata

L'aria nel rinofaringe ha una temperatura compresa tra 31° e 34° C, mentre raggiunge valori pari a 36°-37° C a livello degli alveoli. Per effetto della dinamica del flusso aereo, l'aria nelle fosse nasali viene a contatto con la mucosa calda, con conseguente scambio termico.

L'aria inalata nel rinofaringe ha un'umidità relativa di circa l'80-85%, che raggiungerà il 100% a livello degli alveoli. L'umidificazione è condizionata essenzialmente dalla presenza di muco nasale, ma anche

dal livello di umidità ambientale (*range* ottimale 50-60%) e dalle secrezioni lacrimali, salivari e dei seni paranasali (6).

Funzione depurativa e difensiva

L'aria che respiriamo è una miscela di gas contenenti virus, batteri e particelle inerti. La depurazione dell'aria inspirata avviene grazie all'azione di filtrazione delle particelle più grandi da parte delle vibrisse nel vestibolo nasale e alla *clearance* mucociliare, responsabile dell'intrappolamento delle impurità nello strato di muco superficiale, nonché del loro trasporto nel rinofaringe, per azione del battito ciliare.

La *clearance* mucociliare rappresenta il meccanismo aspecifico di difesa nei confronti delle particelle di piccole dimensioni, che si depositano per inerzia sul tappeto di muco delle cavità endonasali. Il muco, inoltre, ha attività battericida, sostenuta da elementi quali mucina, lisozima, lattoferrina, sali inorganici ed IgAs.

Il sistema di trasporto mucociliare (TMC) è funzionalmente caratterizzato da: trasporto/movimento ciliare e dall'insieme delle secrezioni mucose.

Il tappeto di muco è costituito da due strati:

- una fase sol, periciliare, prevalentemente acquosa e ionica con proteine a basso peso molecolare (IgAs e lisozima);

- una fase gel, epifase, a contatto con il flusso aereo, insolubile e ricca di sostanze ad elevato peso molecolare.

Il rapporto tra le due fasi è essenziale per garantire la massima efficienza del TMC. I processi infiammatori cronici a carico delle vie aeree, comportando una proliferazione delle cellule mucipare calciformi, determinano un incremento della frazione mucinica del muco: tale fenomeno regredisce rapidamente con il cessare della patologia.

Le caratteristiche qualitative e lo spessore del fluido periciliare influiscono sul movimento ciliare. In condizioni fisiologiche, le ciglia, durante il loro piegamento, penetrano completamente all'interno della fase sol, mentre, durante la fase di innalzamento rapido, determinano la progressione in direzione rinofaringea o in senso anteroposteriore della fase gel, disposta sugli apici ciliari. Se lo strato sol periciliare risulta troppo spesso, le ciglia non possono entrare in contatto con la fase gel del muco, con conseguente inefficienza della propulsione. Allo stesso modo, in caso di riduzione dello strato periciliare, le ciglia penetrano troppo in

profondità nello strato gel, con impedimento del ciclo completo del battito ciliare.

Infiammazioni ricorrenti, di natura infettiva o allergica, a carico delle vie aeree provocano disfunzioni della *clearance* mucociliare, con una progressiva ma costante compromissione delle condizioni anatomo-funzionali locali delle mucose.

La funzione difensiva specifica è svolta essenzialmente da diversi elementi immunitari della mucosa rinosinusale, appartenenti al MALT (Mucosa-Associated-Lymphoid Tissue) e al NALT (Nose-Associated-Lymphoid Tissue). Le IgA secretorie (IgAs) assolvono ad un ruolo fondamentale nell'ambito dei meccanismi di difesa specifici, formando voluminosi complessi antigene-anticorpo, successivamente eliminati dal trasporto mucociliare (4).

Non trascurabile è anche l'attività del complemento (via classica e via alternativa).

Funzione olfattoria

L'area olfattiva si trova in una zona scarsamente ventilata. Con l'atto dell'annusare, il volume inspiratorio, che raggiunge questa zona, aumenta del 20%. La stimolazione da parte di diverse sostanze volatili, oltre a migliorare la funzione gustativa, regola il senso di sazietà o di fame.

Funzione riflessogena

Esistono diversi meccanismi riflessi a livello nasale, alcuni con una diretta ripercussione sul naso, come il ciclo nasale, altri, invece, capaci di estrinsecarsi sulle altre vie aeree.

I riflessi naso-bronchiali, presenti in condizioni fisiologiche, vengono evocati da uno stimolo cronico, che agisce a livello nasale e, se esaltati, possono determinare direttamente broncocostrizione. L'area asmogena si estende dal margine inferiore del turbinato medio fino alla lamina cribrosa dell'etmoide, comprendendone le superfici laterali e settali. In seguito a stimoli meccanici, come le secrezioni provenienti dalle alte vie aeree, o chimici, come i vapori irritanti, si attua un riflesso vagale di broncocostrizione o tosse. La tipologia della risposta dipende in maniera determinante dalla flogosi, capace di rendere il tono broncomotore ipersensibile a stimoli modesti, come quelli a partenza nasale. La flogosi è essenzialmente secondaria a noxae infettive o, più di rado, allergiche, tanto più che la mucosa allergica è una sede ideale per l'impianto microbico (6).

Funzione fonatoria

La fonazione è legata anche a fenomeni di risonanza secondari all'apertura dello sfintere velofaringeo. In caso di variazioni volumetriche della cassa di risonanza nasale, si verifica l'accentuazione dei fenomeni nasali (m, n, gn), che evolve in una rinolalia chiusa posteriore.

Le funzioni dei seni paranasali

I seni paranasali svolgono un ruolo importante nella ventilazione e nella regolazione del trasporto mucociliare. La ventilazione sinusale è sostenuta per il 20% da un gradiente pressorio tra fosse nasali e cavità sinusale ed è strettamente legata alla normale dinamica respiratoria. Per il rimanente 80% è correlabile ad un processo passivo di diffusione gassosa tra la mucosa e il circolo ematico. Le ciglia delle cellule epiteliali dei seni paranasali, di norma, spingono il muco verso l'ostio in comunicazione con la cavità nasale. Mentre in condizioni basali i seni paranasali hanno una scarsa quantità di ghiandole, durante la flogosi presentano ghiandole mucose patologiche e sviluppate ex novo. Il muco viscoelastico contribuisce al gocciolamento nasale posteriore (7).

Iperreattività nasale e rinite

L'iperreattività nasale è definita come un incremento della risposta nasale ad un normale stimolo e caratterizza le riniti allergiche e non allergiche (8); si presenta con *sneezing*, congestione nasale e secrezione. Questo fenomeno si osserva dopo stimolazione nasale con:

- riscaldamento della mucosa nasale;
- istamina o metacolina (valgono come stimoli solo per i soggetti allergici). Pur essendo l'istamina e la metacolina largamente usati come test di provocazione non specifica, il loro impiego non è validato per la diagnostica su soggetti con rinite non allergica;
- aria fredda. In pazienti con rinite non allergica, l'aria fredda intranasale porta ad un incremento di produzione di muco e al blocco nasale in misura dose dipendente;
- acroleina;
- capsaicina;
- odori forti;
- acqua distillata.

L'iperreattività nasale può, inoltre, verificarsi indipendentemente dalla stimolazione nasale diretta come in caso di:

- cambio di postura;
- modifiche della temperatura corporea;
- esercizio;
- consumo di bevande calde.

Il danno della barriera epiteliale determina:

- incrementata sensibilità dei recettori irritativi della mucosa;
- modifiche nella trasmissione nervosa dello stimolo;
- rilascio di mediatori proinfiammatori;
- migrazione di cellule infiammatorie;
- modifiche della sensibilità del recettore delle cellule bersaglio o del loro metabolismo.

L'iperreattività nasale è correlata mediante diversi meccanismi a quella bronchiale (9, 10). Sluder, per primo, riconobbe un riflesso seno-naso-bronchiale per attivazione di un arco riflesso trigemino-vagale (11). In seguito all'osservazione che nell'unità trofica epitelio-mesenchimale, dal naso alla giunzione bronchiolo-alveolare, sono presenti le stesse cellule infiammatorie (eosinofili, mastcellule, linfociti, macrofagi, neutrofilo), è stato proposto un modello di infiammazione sistemica. L'inalazione nasale dell'allergene, infatti, provoca una reazione locale con il rilascio in circolo di fattori chemiotattici e stimolazione nel midollo osseo dei progenitori cellulari IL5-R+, che raggiungono le basse e le alte vie aeree (2, 12).

Le interazioni tra naso e basse vie aeree sono state approfondite nel recente lavoro di Braunsthal, che ha realizzato *challenge* nasali in soggetti con rinite allergica. Eseguendo una biopsia della mucosa bronchiale prima e dopo 24 ore dallo stimolo, è stato dimostrato che il numero degli eosinofili nella mucosa bronchiale, così come l'espressione di molecole di adesione, è aumentato dopo lo stimolo nasale. Non si tratta, comunque, di un fenomeno unidirezionale, in quanto è stato dimostrato un aumento dei marker dell'infiammazione nella mucosa nasale anche in seguito all'iniezione degli allergeni, mediante broncoscopio, nelle basse vie aeree di soggetti con rinite allergica (13, 14).

In conclusione, le alte vie aeree rappresentano, in età pediatrica, la sede di processi infiammatori, infettivi e allergici, che possono coinvolgere in un secondo momento l'intero apparato respiratorio (15).

Bibliografia

1. Barody FM. *Anatomy and physiology*. In: Naclerio RM, Durham SR, Mygind N (eds). "Rhinitis. Mechanisms and management". New York: Ed Dekker Inc. 1999; 1-22.
2. Lipworth BJ, White PS. *Allergic inflammation in the unified airway: start with the nose*. Thorax 2000; 55: 878-881.
3. Dykewicz MS. *Rhinitis and sinusitis*. J Aller Clin Immunol 2003; 111: 520-529.
4. Brandtzaeg P, Jahnsen FL, Farstad IN. *Immune functions and immunopathology of the mucosa of the upper respiratory pathways*. Acta Otolaryngol 1996; 116 (2): 149-159.
5. Fischer L, Auberson S, Bretton C, Lacroix JS. *Adrenergic and non-adrenergic vasoconstrictor mechanisms in the human nasal mucosa*. Rhinology 1993; 31: 11-15.
6. Gungor A, Corey JP. *Pediatric sinusitis: a literature review with emphasis on the role of allergy*. Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 116: 4-15.
7. Bachert C, Hormann K, Mosges R, et al. *An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis*. Allergy 2003; 58: 176-191.
8. Settipane RA, van Cauwenberge P. *Update on nonallergic rhinitis*. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 86: 494-507.
9. De Benedictis FM, Miraglia Del Giudice Mjr, Severini R. *Rhinitis, sinusitis and asthma: one linked airway disease*. Pediatric Respiratory 2001; 2: 358-364.
10. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. *Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma*. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 419-425.
11. Sluder G. *Asthma as a nasal reflex*. JAMA 1919; 73: 589-591.
12. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 147-334.
13. Braunstahl GJ, Overbeek S, Kleinjan A, et al. *Nasal allergen provocation induces adhesion molecules expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways*. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 469-476.
14. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. *Links between rhinitis and asthma*. Allergy 2003; 58: 691-706.
15. Togias A. *Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration*. J Allergy Clinical Immunol 2003; 111: 1171-1183.

Gli strumenti

The tools

Parole chiave: aerosolterapia, irrigazioni nasali, infezione delle vie aeree superiori

Key words: aerosoltherapy, nasal irrigation, upper airways infections

Riassunto. Gli autori prendono in rassegna i dispositivi più utilizzati per la cura delle patologie delle vie aeree superiori, descrivendo le indicazioni e la metodologia. Concludono con alcuni consigli di carattere pratico inerenti al trattamento di patologie acute e croniche del distretto naso-sinusale.

Summary. *The devices most commonly employed in the care of upper airway diseases through the evaluation and description of related indications and methodology are illustrated. The authors conclude this review with some practical recommendations for treating acute or chronic upper-airway diseases, in particular rhinosinusitis.*

Accettata per la pubblicazione il 27 ottobre 2003.

Corrispondenza: Dott. Matteo Gelardi, Clinica Otorinolaringoiatria II - Università di Bari;
e-mail: gelardim@inwind.it

Introduzione

L'incremento sempre maggiore di affezioni, sia su base infettiva che allergica, interessante le vie aeree superiori ha prodotto negli ultimi anni una serie di studi a riguardo di trattamenti farmacologici ad azione topica al fine di ridurre sempre più gli effetti collaterali dei trattamenti per via sistemica e di migliorare la sintomatologia e il quadro clinico di tali affezioni (1-4).

È, infatti, scientificamente provato che nel trattamento delle malattie dell'apparato respiratorio la terapia topica agisce più rapidamente utilizzando dosaggi nettamente inferiori di sostanza attiva rispetto ad altre vie di somministrazione (per via orale o parenterale), a parità d'efficacia clinica (2, 3). A tal riguardo le modalità di somministrazione terapeutica, quali l'aerosolterapia, la crenoterapia, etc., rivestono oggi una importanza sempre più evidente grazie anche ai risultati delle innovazioni tecniche dei moderni dispositivi in grado di erogare i principi farmacologici (5, 6).

Occorre comunque precisare che l'efficacia terapeutica di tali metodiche è influenzata da vari fattori: sia legati al paziente (*compliance*, modalità di respirazione, etc.), sia da fattori tecnici (tipo di apparecchio, caratteristiche fisico-chimiche del nebulizzato, etc.).

È noto che le flogosi delle vie aeree superiori pur presentando un'eziopatogenesi quanto mai varia e alterazioni anatomo-patologiche differenti, si accompagnano ad una sintomatologia più o meno importante e quasi sempre caratterizzate da ostruzione nasale, iperemia mucosa, modificazioni delle caratteristiche fisico-chimiche delle secrezioni, etc. Esse possono complicarsi in sinusiti, otiti, ascessi peritonsillari, bronchiti, asma, sindrome rinobronchiale, anche se il più delle volte rispondono, specie se intraprese già nelle prime fasi, a trattamenti medici.

Per tale ragione è necessario un immediato e risolutivo trattamento delle suddette infezioni (7, 8).

I presidi tecnologici oggi utilizzati per prevenire e curare le affezioni delle vie aeree superiori, sia in età pediatrica che nell'adulto, sono numerosi ed ognuno di essi ha precise indicazioni e modalità di utilizzazione. Tali indicazioni sono condizionate dall'età del paziente e da condizioni anatomiche (deviazione settale, ipertrofia dei turbinati, formazioni polipoidi, essudato crostoso, ipertrofia adenoidica, etc.) tali da ostacolare il flusso respiratorio; così come è di fondamentale importanza per lo specialista conoscere le correlazioni esistenti tra le particelle aerosolizzate e i livelli anatomici delle vie respiratorie in cui si determina la deposizione della particella stessa (9-11).

È noto difatti che particelle di diametro superiore a 10 μ non superano, in genere, il tratto rino-orofaringeo, mentre quelle di diametro inferiore ad 1 μ tendono ad essere ri-espirate. La capacità quindi di avere a disposizione determinati presidi tecnologici in grado di generare specifiche dimensioni di particelle fa sì che per ogni distretto anatomico interessato da una specifica patologia sarà indicato una particolare modalità di trattamento terapeutico (aerosol, vaporizzazione, aerosol pneumatici, aerosol a ultrasuoni, etc.) (Figura 1).

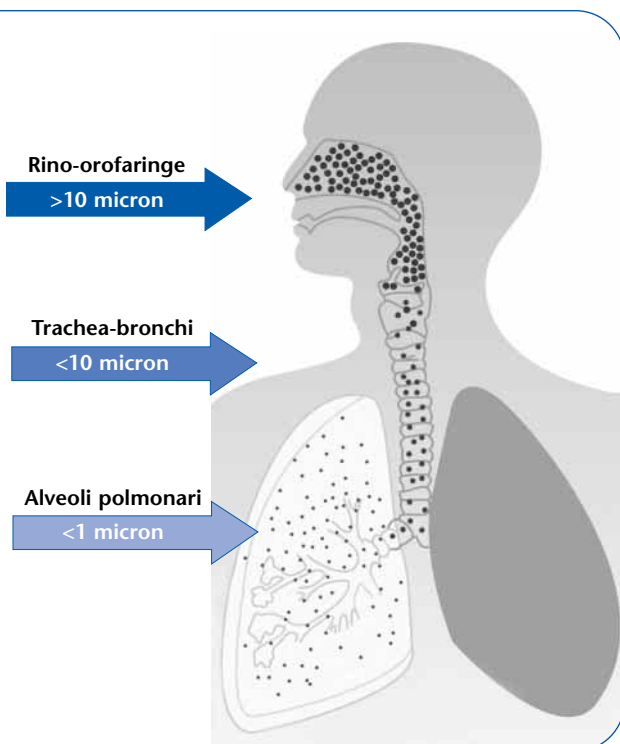


Figura 1 Correlazione tra grandezza delle particelle e sede anatomica di deposito.

Prenderemo qui in rassegna i dispositivi più utilizzati per la cura delle patologie naso-sinusal e oro-faringo-laringee, e ne descriveremo le indicazioni e la metodologia.

Irrigazione o lavaggio delle cavità nasali e del rinofaringe

La toilette delle cavità nasali rappresenta un punto fondamentale nell'iter terapeutico delle patologie naso-sinusal e del rinofaringe. È a tutti noto che l'abnorme accumulo di essudato, catarrale o mucopurulento, talvolta rappreso in croste va a predisporre all'interessamento flogistico loco-regionale (otiti, rinosinusi, etc.) e a distanza (laringiti, tracheo-bronchiti, polmoniti, sindrome rino-bronchiale, etc.).

La rimozione delle secrezioni consente la riattivazione dei meccanismi di difesa delle cavità nasali, (in particolare la *clearance* mucociliare), e la riduzione della carica batterica endonasale. Purtroppo nei piccoli pazienti la toilette spontanea delle cavità nasali è il più delle volte difficile per l'incapacità a soffiare adeguatamente il naso, quindi diventa assolutamente indispensabile liberare "meccanicamente" tali cavità. Pertanto la detersione nasale rappresenta, a nostro giudizio, sicuramente il più importante presidio terapeutico in tal senso.

Per tale detersione da alcuni anni vengono generalmente utilizzati presidi a base di soluzione fisiologica sterile isotonica (0,9%), soluzioni ipertoniche, oppure acqua di mare sterile, semplice o associata a determinati elementi (rame, manganese, etc.) che avrebbero un ruolo terapeutico aggiuntivo (antiallergico, antiossidante, etc.), in determinate situazioni patologiche.

Sono disponibili a seconda dell'età del paziente: flaconcini monouso per lo più indicati nei lattanti, flaconi con nebulizzatore (getto micronizzato) in bambini fino ai 3-5 anni, flaconi con getto forte dai 6 anni in poi.

È importante che tali soluzioni siano sempre portate ad una temperatura intorno ai 36°C al fine di evitare riflessi nasali e/o rinobronchiali (broncospasmo).

Nel caso di formulazioni in gocce o spray va sempre ricordato che è importante istruire il paziente riguardo alla corretta posizione di somministrazione che è quella a testa in giù (Figura 2), in modo che il farmaco raggiunga le aree meatali ed etmoidali (7).

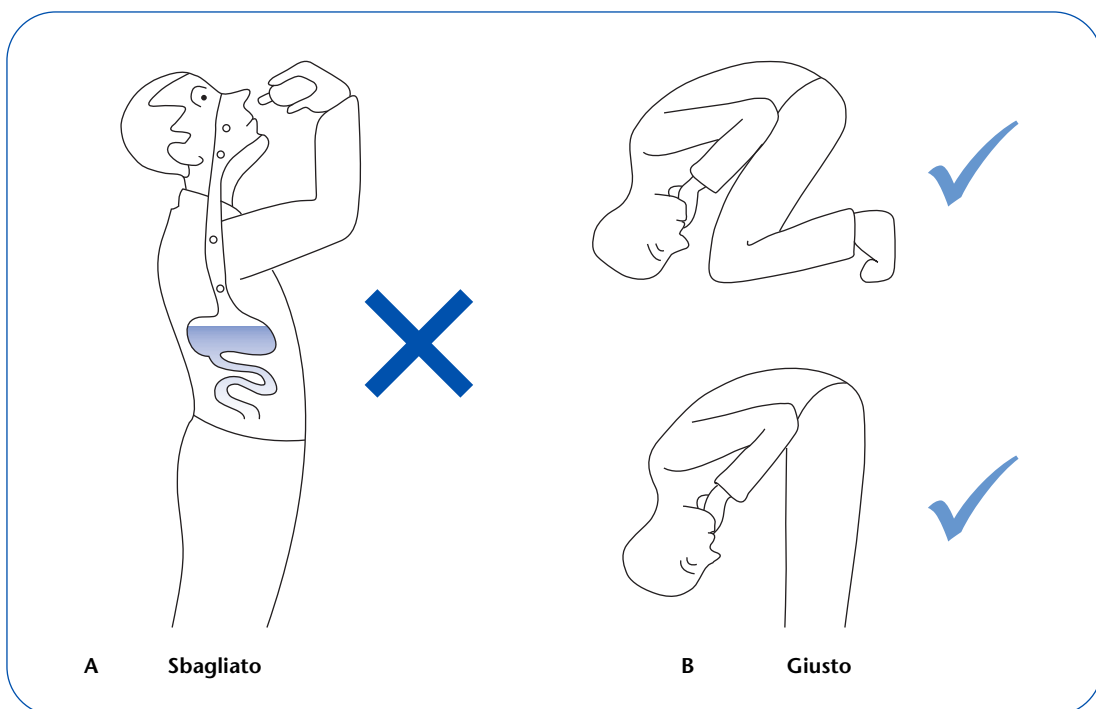


Figura 2 Modalità di somministrazione di gocce nasali.

La frequenza delle irrigazioni nasali è in funzione dell'entità delle secrezioni, poiché assolutamente innocue, e possono essere effettuate anche più volte nella giornata e per lunghi periodi, con l'unica precauzione di evitare getti particolarmente violenti che possono danneggiare l'orecchio medio quando l'ostio tubarico è pervio (nel bambino la tuba uditiva è rispetto all'adulto, più corta e più pervia, per cui la comunicazione tra rinofaringe e orecchio medio è più diretta!).

Tra i dispositivi di irrigazione nasale, vi è un particolare sistema di lavaggio: il sistema "Lavonase"[®] (Purling S.r.l.). Si tratta di un dispositivo monouso sterile costituito da una sacca, munita di due valvole perforabili, contenente soluzione fisiologica sterile, e da un sistema di deflusso costituito da un tubo, della lunghezza di 60 cm circa, collegato, da un lato, alla sacca attraverso un perforatore della valvola, dall'altro lato ad un ugello irrigatore, il quale viene inserito nel vestibolo nasale (Figura 3). Mediante questo sistema la soluzione fisiologica percorre tutta la cavità nasale e il rinofaringe, e dopo averle deterse, grazie alla posizione in flessione anteriore del capo, il flusso imbocca la coana controlaterale e di conseguenza la cavità nasale che ad essa comunica, facendo defluire la soluzione fisiologica dalla narice opposta a quella di

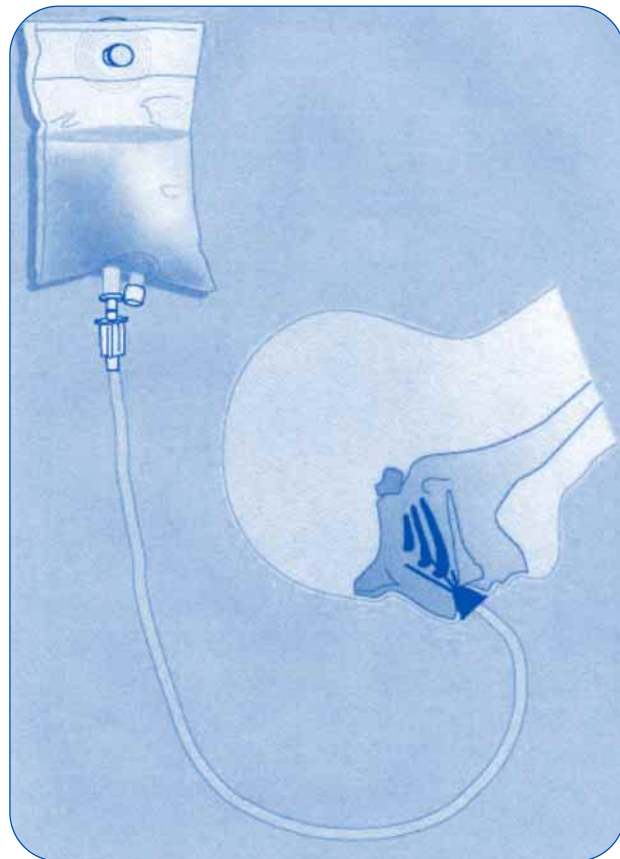


Figura 3 Sistema di irrigazione nasale con Lavonase[®].

ingresso. Tale modalità favorisce un'ottima detersione della superficie mucosa, rimuovendo essudati e formazioni crostose (catarrali, purulente ed ematiche).

Il sistema ha inoltre la possibilità di introdurre, all'interno della soluzione, sostanze medicamentose quali cortisonici, antibiotici, antimicotici, mucolitici, antistaminici, etc. in modo da permettere alla soluzione medicata di raggiungere quelle strutture naso-sinusal localizzate a livello del meato medio e superiore altrimenti difficilmente raggiungibili con altri metodi di terapia.

È bene puntualizzare su quelle che sono le regole per una giusta irrigazione delle cavità nasali e del rinofaringe al fine che risulti efficace:

1. la *temperatura* della soluzione deve essere compresa fra i 35°C ed i 40°C in quanto diversamente influenzano la funzione del sistema mucociliare. Studi sperimentali hanno difatti evidenziato che a temperature comprese tra i 32°C ed i 40°C il movimento ciliare raggiunge progressivamente la funzionalità massima e rimane costante; oltre i 40°C vi è invece una progressiva diminuzione fino alla completa immobilità a 45°C; anche sotto i 32°C si evidenzia una progressiva diminuzione del battito ciliare fino all'arresto completo. La temperatura influenza anche il grado di congestione della mucosa nasale; irrigando le cavità nasali con soluzione fisiologica ad una temperatura compresa fra i 35-40°C si ottiene, infatti, una decongestione della mucosa nasale;

2. la *pressione* dell'irrigazione nasale non deve superare un determinato valore pressorio al fine di escludere la possibilità che durante tutta la fase dell'irrigazione si verificino aumenti di pressione che possano danneggiare la mucosa del naso, dei seni paranasali o possa passare nell'orecchio medio attraverso la tuba di Eustachio;

3. l'*ugello irrigatore* deve essere inserito, attraverso il vestibolo nasale e l'area valvolare, nella cavità nasale: la forma dell'ugello più idonea è sicuramente quella ovale in quanto capace di determinare la dilatazione della valvola nasale in modo che l'apice dell'ugello stesso viene a trovarsi all'inizio della cavità nasale per cui i getti di soluzione, che fuoriescono dall'apice, possono propagarsi a ventaglio senza alcun ostacolo, detergendo in tal modo tutta la cavità nasale: meato inferiore, medio e superiore;

4. la *posizione della testa* deve rimanere inclinata in avanti durante tutta la fase dell'irrigazione: in tal

modo la soluzione percorre anche il meato medio e superiore penetrando, anche se in piccola quantità, all'interno dei seni paranasali etmoidali, sfenoidali e frontali. La testa non deve mai essere piegata di lato per evitare che la soluzione passi nell'orecchio medio attraverso la tuba di Eustachio, portando con sé eventuali secrezioni mucopurulente presenti nelle cavità nasali e/o nel rinofaringe, con conseguente flogosi dell'orecchio medio. La soluzione deve poter uscire all'esterno in modo da non provocare tosse e fastidio o di doverla deglutire insieme alla secrezione. Durante tutta la fase dell'irrigazione la respirazione avviene attraverso la cavità buccale che deve rimanere aperta;

5. la *sterilità* della soluzione e del sistema di deflusso riveste molta importanza in quanto la mucosa nasale assorbe rapidamente le sostanze con le quali viene a contatto; inoltre, data la complessità della struttura anatomica naso-sinusale, si possono facilmente sviluppare fenomeni flogistici se la soluzione non è sterile.

Alcuni AA (12) hanno dimostrato la contaminazione da patogeni attraverso il palmo della mano, per cui anche l'utilizzo di spray nasale deve prevedere la pulizia dell'ugello prima e dopo ogni applicazione.

Tali indicazioni se ben applicate migliorano sicuramente l'effetto benefico del trattamento e danno al paziente minori possibilità di sviluppare una patologia flogistica naso-sinusale, dell'orecchio medio e delle basse vie respiratorie (Tabella 1).

Tabella 1 Indicazioni al lavaggio nasale.

Rinopatie, sinusiti, faringiti, tubariti ed otite media
Tosse (sindrome rinobronchiale)
Cefalee rinogene
Nei russatori per favorire la respirazione ed il sonno fisiologico
Contro i danni da fumo passivo
Contro i danni alle mucose da sostanze inquinanti
Prima e dopo interventi chirurgici al naso ed ai seni paranasali
Prima di svolgere attività sportiva

Docce nasali micronizzate

L'apparecchio è composto da una ampolla e da un compressore (Figura 4 a,b) che genera un getto di particelle acquose di elevato diametro,



Figura 4 A,B Bimboneb® e Sistema Rinowash®.

che giungono direttamente nelle fosse nasali e nel rinofaringe dove possono svolgere un effetto idratante e fluidificante le secrezioni.

Rispetto all'aerosol generato dai nebulizzatori jet, produce particelle di maggior diametro che impattano direttamente sulla mucosa nasale ed orofaringea, ove apporta una buona idratazione della mucosa, di contro l'aerosol prodotto dagli apparecchi pneumatici presenta una quota acquosa decisamente inferiore.

Può essere utilizzato con diverse modalità:

- a.** per il lavaggio e la detersione delle cavità nasali;
- b.** utilizzando pressioni di getto superiore (500+/-100 mm di colonna di acqua), mentre il paziente deglutisce, si crea una sovrappressione che permette all'aerosol di raggiungere le cavità paranasali e le tube di Eustachio.

Il sistema, meglio conosciuto come "Rinowash®" (Figura 4 a,b) non è altro che un terminale aerosolico specifico per le vie aeree superiori, in quanto è in grado di micronizzare particelle con diametro compreso tra 18 e 19 μ ad alta velocità di nebulizzazione (14 sec/ml). Esso è composto da un dispositivo base comprendente una prima camera, atta a contenere la soluzione dei farmaci ed una seconda, esterna e sovrapposta alla prima, per la raccolta del liquido di ritorno dalle cavità nasali.

Il Rinowash® consente di eseguire la doccia nasale micronizzata a tutte le età (13). Il kit è composto da un dispositivo base, comprendente la vaschetta per il liquido di lavaggio e l'impugnatura fornita di pulsante per avviare la nebulizzazione, più tre *device* intercambiabili studiati per tre diverse fasce di età.



Figura 5 Vaporizzatore elettrico.

Inalazioni caldo-umide

Sono costituite da vapore che si libera dall'acqua portata ad ebollizione.

A questo fine possono essere utilizzate le semplici fumigazioni. Gli aerosol possono essere generati da particolari inalatori provvisti di una piccola caldaia elettrica per riscaldare il liquido da aerosolizzare (Figura 5). In quest'ultimo caso le particelle prodotte variano tra 8 e 12 μ e sono fortemente eterodisperse e la temperatura della nebbia è di circa 38-42 °C.

Le inalazioni caldo umide sono indicate esclusivamente per il trattamento delle patologie delle vie aeree superiori, naso-faringo-laringee. Non trovano alcuna indicazione, essendo a volte sconsigliate, nel trattamento di alcune forme patologiche delle basse vie respiratorie.

Aerosolterapia

L'aerosolterapia delle prime vie aeree necessita di apparecchiature e criteri di impiego diversi rispetto a quella delle vie aeree inferiori (14, 15).

Per l'aerosolterapia delle alte vie aeree trova scarsa giustificazione l'uso di nebulizzatori pneumatici in quanto:

a. la granulometria delle particelle prodotte dai nebulizzatori a jet è troppo piccola e quindi solo una parte delle particelle si può arrestare a livello

della mucosa delle vie aeree superiori e viene perciò respirata;

b. il trattamento di numerose patologie otorinolaringoiatriche, rinite e faringite atrofica ad esempio, necessitano di abbondante idratazione mentre gli aerosol prodotti dai nebulizzatori jet sono secchi e quindi possono avere un effetto irritativo.

Il sistema Bimboneb[®] è un sistema di aerosolizzazione rapida. Esso grazie ad una speciale ampolla garantisce un'elevata velocità di nebulizzazione in quanto l'aria proveniente dal compressore passando attraverso un piccolo orifizio all'interno dell'ampolla genera una depressione che aspira il farmaco proiettandolo contro la barriera di frammentazione e lo micronizza (effetto Venturi); l'aria che entra dalla sommità dell'ampolla incrementa la quantità di farmaco somministrata al paziente nell'unità di tempo (effetto Doppio Venturi).

La quasi totalità del volume viene nebulizzato in particelle da 1 a 4,6 μ , che rappresenta la frazione di deposito tracheo-bronchiale, quindi tale modalità di trattamento non è idoneo nelle affezioni del tratto respiratorio superiore.

Volendo quindi, in conclusione, dare alcune indicazioni di carattere pratico sul trattamento di patologie acute e croniche del distretto naso-sinusale è bene sempre tener presente che:

a. le cavità nasali vanno sempre deterse prima di ogni qualsiasi applicazione farmacologia topica al fine che quest'ultima possa agire direttamente sulla mucosa respiratoria;

b. occorre decongestionare la mucosa nasale prima di procedere all'aerosolterapia, eventualmente aggiungendo del decongestionante al farmaco che si intende somministrare, in modo da permettere allo stesso di giungere nei recessi naso-sinusal (meati, regione etmoidale e seni paranasali);

c. ristabilire la respirazione nasale qualora il piccolo paziente, pur non avendo alcun ostacolo sia a livello delle cavità nasali propriamente dette, sia a livello rinofaringeo, continua, (per cattiva abitudine), a respirare con la bocca aperta. È importante in questi casi iniziare quanto prima la ginnastica respiratoria sotto l'attenta guida dello specialista fonologo-pedico.

Bibliografia

1. Vaghi A. *Aerosol terapia nelle patologie dell'apparato respiratorio. Consigli pratici*. Syntagma Edizioni 1995.
2. Ascione E, Varricchio AM, Pirozzi C, Tricarico D. *È la terapia aerosolica più efficace della terapia sistemica nel trattamento delle rinosinusi batteriche in età pediatrica?* Atti del XVI Congresso Nazionale della Società Italiana di ORL Pediatrica; Vol 1, 2000, 31-32.
3. Varricchio A, Varricchio AM, Ascione E: *Aerosolterapia vs terapia sistemica nelle rinfaringiti batteriche in età pediatrica: studio randomizzato e confronto clinico batteriologico*. Consensus on Respiratory Diseases; Vol 7 n. 4, 2000, 371-376.
4. Varricchio AM, Tricarico D. *Aerosolterapia vs terapia sistemica nelle infezioni delle vie aeree superiori in età pediatrica*. L'otorinolaringoiatria Pediatrica; Vol. X, N3-4/1999, 75-79.
5. Di Bernardino L. *Una nuova proposta per la terapia aerosolica*. Milano: Syntagma Edizioni S.r.l 1997.
6. Richard LM. *Therapeutic agents in the medical management of sinusitis*. Otolaryngologic Clinics of North America Vol. 26 n. 4 Aug. 1993.
7. Antonelli A, Bisetti A, Ferrara A, et al. *Fisiologia e fisiopatologia del tratto respiratorio integrato*. Milano: Edizioni Scientifiche Valeas 1995.
8. Capristo AF, Varricchio A, Ascione E. *Le infezioni delle vie aeree superiori: terapia attuale*. Atti del 3° Convegno Nazionale "Problematiche in Pediatria e Neonatologia: alle soglie del 2000". Vol 1, 1999, 136-138.
9. Corsico R. *Tecniche di aerosolterapia*. In: Zanussi C. "Trattato italiano di Allergologia". Pavia: Edizioni Selecta S.r.L. 2002; 1115-1125.
10. Dolovich M. *Clinical aspects of aerosol physics*. Resp Care 1991; 36: 931-938.
11. Brain J, Valberg P. *Deposition of aerosol in respiratory tract*. Am Rev Respir Dis 1979; 120: 1325-1372.
12. Johannssen V, Maune S, Erichsen H, et al. *Effect of post-operative endonasal mucous. Membrane care on nasal bacterial flora: prospective study of 2 irrigation methods with NaCl solution after paranasal sinus surgery*. Laryngorhinootologie 1996;75: 580-583.
13. Passali D. *Il trattamento delle rinopatie con doccia nasale micronizzata: catalogo Rinowash*.
14. *Consensus Conference on aerosol delivery*. Resp Care 1991; 36: 914-930.
15. Lewis RA. *Therapeutic aerosol*. In: Cumming G, Bonsignore G. "Drugs and lung". Eds E. Malorana Internal Science Series. Life Science 1983; 65-83.

Si ringrazia la Markos Mefar per le foto delle Figure 4 e 5.

Luciana Indinnimeo, Giovanna De Castro, Giancarlo Tancredi, Rosa Tuccinardi, Anna Maria Zicari

Istituto di Clinica Pediatrica - Università "La Sapienza", Roma

Aerosolterapia delle alte vie aeree: le indicazioni cliniche

Aerosoltherapy for the upper respiratory airways: clinical indications

Parole chiave: aerosolterapia, bambini, rinite, sinusite, laringotracheiti - croup, steroidi inalatori

Key words: aerosoltherapy, children, rhinitis, sinusitis, croup syndrome, inhaled steroids

Riassunto. La via inalatoria rappresenta la modalità più razionale per la somministrazione dei farmaci nelle patologie delle alte vie respiratorie. È necessario però attenersi a precisi criteri di scelta in merito ai terminali specifici per i singoli distretti da medicalizzare e al tipo di farmaco da utilizzare. Nelle riniti e/o rinosinusiti infettive non complicate è sufficiente l'utilizzo di soluzione salina con doccia nasale micronizzata (Rinowash®), nelle forme più gravi è necessario l'antibiotico per via generale. Nelle riniti allergiche si utilizzano gli steroidi per uso topico e gli antistaminici.

Nella terapia del croup la nebulizzazione è la via di somministrazione più utilizzata e i farmaci sono l'adrenalina e i corticosteroidi (budesonide).

Summary. Aerosoltherapy is the best treatment for upper respiratory airway diseases. However, each airway district requires treatment with specific terminals and specific drugs.

Mild cases of infectious rhinitis and/or rhinosinusitis may be well treated with Rinowash® by micronised saline solution, while more severe cases need to be treated with antibiotics.

The best results for treating allergic rhinitis are given by topic steroids and antihistamines. Treatment for croup disease is most frequently carried out by nebulization of epinephrine and corticosteroid (budesonide).

Accettata per la pubblicazione il 13 ottobre 2003.

Corrispondenza: Dott.ssa Luciana Indinnimeo, Servizio speciale di Allergologia ed Immunologia Pediatrica, Clinica Pediatrica - Università "La Sapienza", Viale Regina Elena 324, 00161 Roma; e-mail: md1724@mclink.it

Introduzione

L'incidenza sempre maggiore di patologie, sia su base allergica che infettiva, a carico delle vie aeree superiori, ha prodotto una serie di studi nei riguardi di trattamenti topici con lo scopo di migliorare la risposta clinica della sintomatologia endonasale e di ridurre gli effetti collaterali dei farmaci somministrati per via sistemica (1). Nelle patologie delle alte vie respiratorie la via inalatoria rappresenta, infatti, la modalità più razionale per la somministrazione dei medicinali, in quanto consente di far pervenire il farmaco direttamente nell'organo bersaglio, senza dover effettuare il passaggio per il torrente ematico (2).

L'efficacia della terapia aerosolica è influenzata sia da fattori legati al paziente come la *compliance*, la

modalità di respirazione, le caratteristiche della mucosa nasale e delle strutture del suo sistema vascolare sia da fattori tecnici come il tipo di apparecchio e le caratteristiche fisico-chimiche del nebulizzato.

Le innovazioni tecniche dei moderni dispositivi meccanici in grado di erogare aerosol rivestono oggi un ruolo sempre più importante. Gli apparecchi di più recente generazione sono in grado di produrre un nebulizzato con una granulometria che favorisce l'azione a livello nasale e rinofaringeo. Il diametro mediano di massa ottenuto con questi nuovi dispositivi di somministrazione (18-20 µm) assicura, infatti, una distribuzione selettiva nelle alte vie aeree (3).

Le cavità nasali, i seni paranasali e il rinofaringe svolgono un ruolo fondamentale nella fisiopatologia delle vie aeree superiori. Specie in età pediatrica, tale distretto è il punto di partenza dei processi flogistici infettivi che coinvolgono tutto l'apparato respiratorio. Il bambino non esegue sempre una corretta toilette delle fosse nasali, il muco discende, per effetto della gravità, nelle vie aeree inferiori. Il ristagno di muco crea un'alterazione della normale *clearance* muco-ciliare, con riduzione delle immunoglobuline secretorie e conseguente infezione dell'usuale flora batterica (4). Vanno, inoltre, considerati fattori anatomici e costituzionali tipici del bambino, che favoriscono l'instaurarsi di un processo infettivo, come l'ipertrofia del tessuto linfatico o le caratteristiche dell'unità rino-faringe-tubo-timpanica.

La terapia aerosolica è una corretta terapia curativa e preventiva, mirata a mantenere pervie e pulite le cavità nasali e il rinofaringe. È necessario però attenersi a precisi criteri di scelta in merito ai terminali, specifici per i singoli distretti da medicalizzare.

Riniti batteriche, allergiche e rinosinusiti

Le cause più frequenti di ostruzione nasale in età pediatrica sono riconducibili ad una patogenesi infiammatoria soprattutto su base infettiva ma anche su base allergica. Le forme infettive sono causate prevalentemente dai virus (Rhinovirus, Parainfluenza, Virus Respiratorio Sinciziale) che penetrano attraverso la mucosa nasale dando luogo ad un classico raffreddore e interessano direttamente, o per continuità la mucosa del faringe, dei seni paranasali e del laringe (5). Nel suo insieme la sintomatologia mucosica tende ad autolimitarsi nell'arco di una settimana. Se però un'infezione delle prime vie aeree tende a protrarsi oltre i 10 giorni e il muco diviene denso, verdastro, purulento ed è presente tosse persistente e alitosi, non va sottovalutata la possibilità di un eventuale interessamento sinusale o adenoideo con una sovrapposizione batterica (*Pneumococco*, *Haemophilus*, *Streptococco*, *Moraxella*) (6). Va a questo proposito ricordato che (7, 8) le infezioni virali delle alte vie aeree nel bambino dal 5 al 10% si complicano con un interessamento persistente dei seni paranasali che può interessare anche i bambini al di sotto dei due anni, dato che i seni etmoidali e mascellari sono già presenti nel periodo

neonatale. La patogenesi dell'interessamento persistente di uno o più seni è riconducibile all'ostruzione infiammatoria degli osti di comunicazione fra le cavità nasali e i seni stessi. In una piccola percentuale di casi il quadro clinico della rinosinusite può essere quello di una forma acuta grave con edema periorbitario, cefalea, algie facciali, febbre, scolo retronasale muco purulento; prevalgono invece, la rinosinusite sub acuta e cronica dove il quadro clinico è caratterizzato principalmente da ostruzione nasale persistente, spesso associata a rinorrea, scolo retrofaringeo mucoso, tosse secca che si alterna a tosse catarrale, notturna e diurna e alitosi (9).

Le rinosinusiti non prontamente o correttamente trattate oltre a determinare ostruzione nasale persistente, possono favorire il coinvolgimento delle basse vie aeree con episodi di bronchite catarrale o asmatiforme o anche vere broncopolmoniti (sindrome sinu-bronchiale).

Altra causa di ostruzione nasale, spesso sotto diagnosticata in età pediatrica, è la rinite allergica, causata da un processo infiammatorio a carico della mucosa del naso che consegue ad una reazione immunomediata di tipo IgE verso un particolare allergene al quale il soggetto è sensibilizzato (10).

La terapia

La terapia delle riniti infettive non complicate si basa sull'uso di abbondanti lavaggi nasali con soluzione salina con lo scopo di ridurre l'edema infiammatorio della mucosa e facilitare l'asportazione dei secreti mucosi.

Le forme lievi di rinosinusite nel 70-80% dei casi tendono a guarire spontaneamente senza reliquati e senza rischio di recidive a breve termine. Se i sintomi durano oltre i 10-14 giorni, indipendentemente dalle caratteristiche della rinorrea (acquosa, mucosa, purulenta), è necessario iniziare una terapia antibiotica per via generale. Esistono studi (11, 12) che dimostrano come il trattamento antibiotico precoce riduca la durata della malattia, eliminando o limitando la possibilità di una trasformazione di una forma acuta in una cronica. L'amoxicillina è l'antibiotico più adatto per la terapia della rinosinusite lieve (50 mg/kg/die in 3 somministrazioni per 10 giorni). Nelle forme gravi è necessario utilizzare l'antibiotico per via endovenosa (ceftriaxone 100 mg/kg/die) in modo da raggiungere rapidamente concentrazioni molto elevate nel sito di infezione.

A parte l'uso degli antibiotici con le limitazioni descritte, assai più discussa è l'utilità degli altri farmaci. Molti autori (11) suggeriscono l'impiego di steroidi, di antistaminici, di mucolitici, mucoregolatori, vasocostrittori.

In realtà, i dati disponibili, derivati da studi clinici controllati e correttamente eseguiti, sono limitati e sembrano indicare che gli interventi accessori sono poco utili. Nullo sembra l'effetto dei mucolitici e dei mucoregolatori, mentre addirittura dannoso, specie se protratto a lungo, è l'impiego dei vasocostrittori (13).

Gli unici farmaci che hanno ragione di impiego e per i quali esistono chiare dimostrazioni di utilità sono gli steroidi per uso topico e gli antistaminici di seconda generazione specie nei soggetti in cui la patologia infettiva si instaura su una condizione allergica. Il trattamento topico con i più recenti corticosteroidi possiede una buona efficacia terapeutica e scarsi effetti collaterali.

La loro efficacia è legata all'azione antinfiammatoria ed antiedemigena attraverso l'inibizione del rilascio e/o della sintesi di numerosi mediatori della flogosi. Sono in grado di ridurre la permeabilità vascolare. Le molecole più utilizzate possiedono caratteristiche tali da renderle particolarmente maneggevoli e utilizzabili per lunghi periodi di tempo.

L'irrigazione nasale con soluzione fisiologica è stata dimostrata utile per migliorare la *clearance* mucociliare, la soluzione fisiologica ha infatti una azione meccanica di rimozione delle secrezioni nasali, una spiccata azione mucolitica e un'intrinseca capacità di decongestionare le mucose (14).

Un'alternativa è la doccia nasale micronizzata, che consiste in un getto di soluzione fisiologica micronizzata, con particelle del diametro di 20 micron, che vengono sospinte all'interno delle cavità nasali da una pressione positiva generata da un compressore. Rispetto al classico lavaggio con siringa, l'utilizzo della doccia permette non solo di fluidificare le secrezioni, ma anche di drenarle e di raccogliere in un'apposita camera dell'ampolla.

Il Rinowash® è un terminale aerosolico specifico per le alte vie respiratorie. È in grado di micronizzare particelle con diametro compreso fra 18-19 um (MMAD di 18,6 μm) ad alta velocità di nebulizzazione (14 sec/ml).

Non ci sono invece dati relativi all'efficacia di soluzioni a base di acque termali o acido ialuronico.

L'utilizzo dell'aerosolterapia con nebulizzatori a compressore pneumatico o ad ultrasuoni non

trova alcuno spazio nel trattamento della rinosinusi in quanto le modalità di erogazione dell'aerosol contribuiscono a seccare la mucosa nasale, peggiorando addirittura la situazione di ostruzione. Devono essere poi del tutto evitati gli antibiotici somministrati per questa via perché non raggiungono le cavità sinusali e possono solo contribuire a selezionare ceppi batterici resistenti.

Laringotracheiti

La laringotracheite (croup degli autori anglosassoni) è una patologia di frequente riscontro in età pediatrica. È una situazione nella quale sono presenti infiammazione ed ostruzione del laringe e della trachea ed è caratterizzata da tosse abbaiante, raucedine, stridore e/o *distress* respiratorio.

È la causa più frequente di ostruzione delle vie aeree in età pediatrica.

La maggior parte dei casi si verifica entro i 3 anni di età, la più alta incidenza è nel secondo anno di vita quando dall'1 al 4% dei bambini necessita di una visita medica per laringite.

Tradizionalmente si distingue il croup virale (laringotracheobronchite virale) dal croup spastico.

Il croup virale è preceduto da infezioni delle alte vie respiratorie: febbre e rinite.

Negli studi nei quali si è cercato di identificare gli agenti responsabili della laringite, è stato possibile identificare l'eziologia nel 30-60% dei casi.

Il principale agente eziologico responsabile della laringite è il Virus Parainfluenzale di tipo 1 che è stato identificato nel 18% circa dei casi totali (pari al 38% degli isolamenti) (15).

Gli altri agenti identificati sono: virus parainfluenzale di tipo 3 (3,8%); virus respiratorio sinciziale; virus parainfluenzale di tipo 2 (9%); meno frequenti, quantunque identificati come agenti responsabili, il virus influenzale A, il rinovirus, il virus influenzale B, gli enterovirus ed il *Mycoplasma pneumoniae*.

Il croup spastico colpisce i bambini più grandi, non ha sindromi prodromici, si presenta frequentemente di notte e tende a recidivare. Questi bambini e i loro familiari presentano spesso, una diatesi allergica (16). Molti autori hanno suggerito un legame tra il croup spastico ricorrente e il reflusso gastroesofageo (17).

È da notare però che il croup virale e quello spastico presentano quadri clinici praticamente sovrapponibili (18) e condividono lo stesso trattamento, pertanto la maggior parte degli autori tende a

considerarli due manifestazioni di uno stesso continuum patologico (19, 20).

La percentuale dei bambini che richiedono l'ospedalizzazione è compresa tra 1,3 e 5,6%, fino al 31% dei quelli che accedono in Pronto Soccorso. È interessante osservare come più del 90% dei pazienti ricoverati per laringite abbia meno di 5 anni di età. Tra il primo ed il quinto mese di vita il tasso di ospedalizzazione è sei volte maggiore. Prima dell'introduzione della terapia steroidea lo 0,5-1,5% dei ricoverati necessitava di intubazione orotracheale (21).

La terapia

La terapia del croup si è andata definendo negli anni (Figura 1). Storicamente è stata caratterizzata dall'uso dell'umidificazione (ormai praticamente abbandonata), dell'adrenalina e dai corticosteroidi. La nebulizzazione è la via di somministrazione più utilizzata (22).

Corticosteroidi

Dopo decenni di dibattiti è ora comunemente condiviso che gli steroidi sono i farmaci principali nella laringite grave, moderata e lieve (23). La somministrazione è stata effettuata inizialmente intramuscolo (i.m.), poi alcuni studi hanno dimostrato uguale efficacia della via orale (meno traumatica) (24). Recentemente (anni '90) è stata convalidata con successo la somministrazione degli steroidi per nebulizzazione (25). Pur non essendo ben definito il meccanismo d'azione, numerosi autori ipotizzano un'azione antinfiammatoria e vasocostrittrice degli steroidi sulla mucosa in grado di ridurre l'edema responsabile dei sintomi clinici della laringite. A seconda del tipo di steroide, l'azione terapeutica si manifesta tra 1 e 4 ore dalla somministrazione. Il desametasone per i.m. (0,6 mg/kg) e la budesonide nebulizzata (4 mg) hanno dimostrato un significativo miglioramento clinico dei pazienti ed una riduzione delle ospedalizzazioni (26). Il desametasone *per os* (0,6 mg/kg), la budesonide nebulizzata (2 mg) e la combinazione dei due farmaci riducono significativamente lo score di Westley in Pronto Soccorso. Il desametasone *per os* (0,6 - 0,3 - 0,15 mg/kg) e la budesonide nebulizzata (2 mg) hanno ridotto in modo significativo la durata del ricovero dei pazienti e

hanno diminuito lo score di gravità già ad 1 ora e fino a 12 ore dalla somministrazione. Gli effetti terapeutici della budesonide nebulizzata (2 mg) si verificano già a 2-4 ore dalla somministrazione, più rapidamente degli steroidi sistemici (3-6 ore) (27, 28).

Adrenalina

Nel 1971 Adair et al. hanno presentato il risultato della loro esperienza decennale su 351 pazienti affetti da croup, nessuno dei quali fu sottoposto a tracheotomia e nessuno morì. Questo eccellente risultato fu attribuito alla somministrazione in tutti i pazienti di adrenalina racemica nebulizzata. Un terzo dei pazienti fu trattato in Pronto Soccorso e mandato a casa (29). L'adrenalina racemica è una miscela degli isomeri *d* ed *l* che, attraverso la stimolazione dei recettori alfa, diminuisce la pressione idrostatica dei capillari e riassorbe i fluidi dallo spazio interstiziale, con risoluzione o miglioramento dell'edema della mucosa laringea. La somministrazione avviene attraverso la nebulizzazione (30). È stato dimostrato che l'adrenalina levogira è ugualmente efficace e con sovrapponibili effetti collaterali (tachicardia ed ipertensione) rispetto all'adrenalina racemica (31). L'adrenalina è consigliabile nella laringite moderata e grave. Non deve essere somministrata in assenza di *distress* respiratorio. Il ricorso all'adrenalina è stato considerato in passato un criterio di ospedalizzazione. In realtà non è necessario il ricovero dopo somministrazione di adrenalina se il paziente viene osservato per 3-4 ore, non presenta stridore a riposo, la penetrazione d'aria è normale, normali sono il colorito ed il livello di coscienza ed è stata somministrata una dose di cortisone (32).

Heliox

Pazienti con laringite grave che non hanno risposto alle terapie precedenti sono stati trattati con una miscela di elio (70%) ed ossigeno (30%) denominata Heliox, somministrata con maschera ben aderente. La bassa densità gassosa dell'elio (gas inerte, non tossico) riduce la turbolenza del flusso aereo riducendo le resistenze ed il lavoro respiratorio. Questo ha consentito di evitare l'intubazione in alcuni pazienti (33, 34).

Nella *tabella 1* sono riportate alcune valutazioni secondo la metodologia della Evidence Based Medicine (EBM).

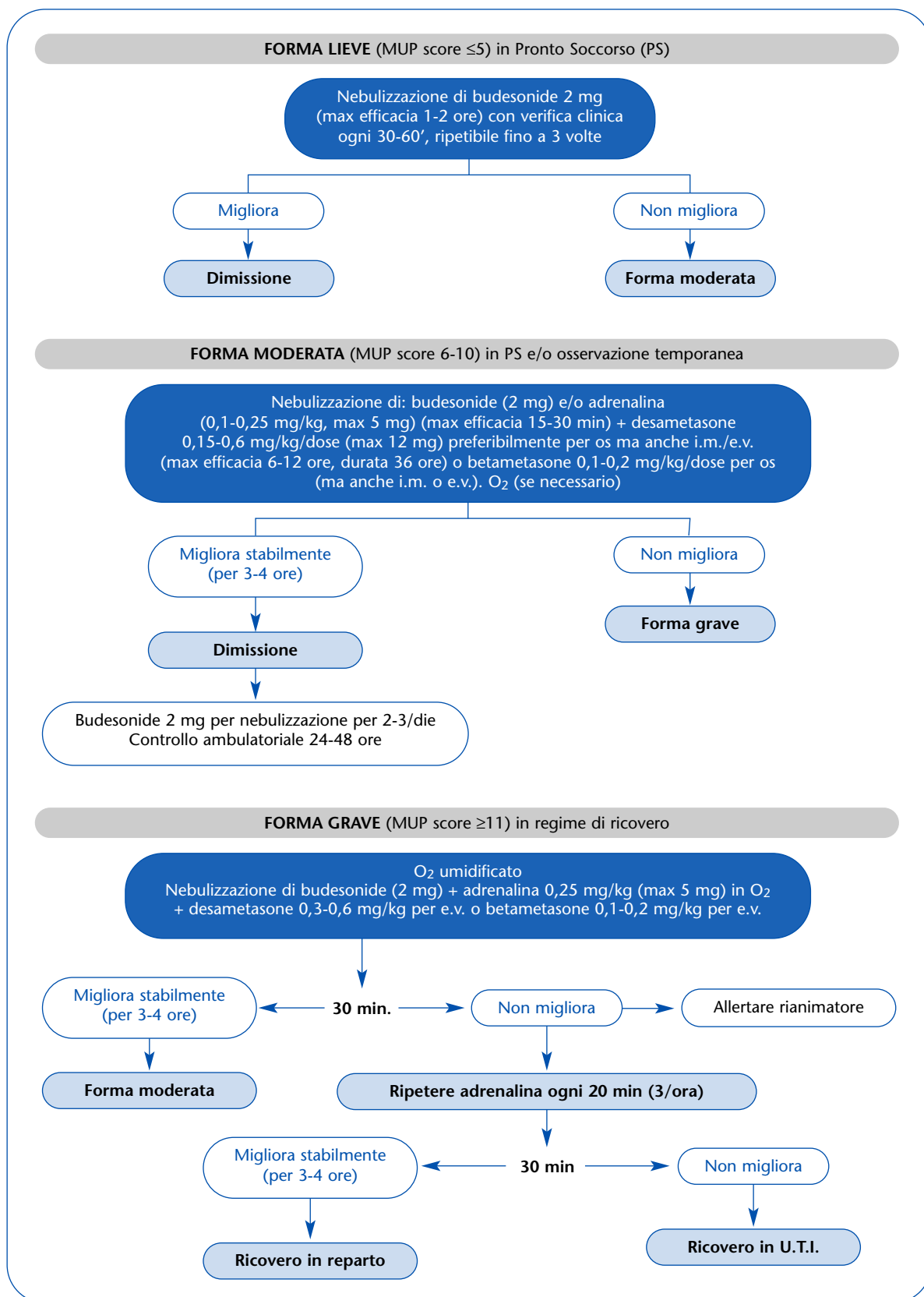


Figura 1 Algoritmo di terapia.

Tabella 1 Considerazione sulla terapia del croup (EBM da Feldman modificata).**BUDESONIDE PER VIA INALATORIA** (dose singola di 2 mg)

- Miglioramento del punteggio del croup score entro 2-4 ore
- Riduzione dei ricoveri
- Ospedalizzazione più breve di almeno 7 ore
- Riduzione dell'uso di adrenalina
- Valutazione globale migliorata

Livello di evidenza 1 Raccomandazione di classe A

ADRENALINA PER VIA INALATORIA (0,1-0,25 mg/kg/dose della soluzione 1/1000)

- Miglioramento del punteggio clinico entro 15-30 minuti
- Effetto clinico transitorio (circa 2 ore) nel croup moderato o grave
- Dosi ripetute abbreviano di circa 1 giorno la degenza nel croup moderato o grave

Livello di evidenza 1 Raccomandazione di classe A nel croup grave

Raccomandazione di classe B nel croup lieve e moderato

STEROIDI SISTEMICI**A. Desametasone per os in monosomministrazione** (0,15-0,6 mg/kg) o Betametasone per os (0,1-0,2 mg/kg)

- Risultati simili alla budesonide
- Minore necessità di adrenalina
- Minor necessità di nuovo ricovero

Livello di evidenza 1 Raccomandazione di classe A per croup lieve e moderato

B. Desametasone i.m. in monosomministrazione (0,6 mg/kg)

- Miglioramento del punteggio del croup score a 6-12-24 ore
- Minor numero di intubazioni
- Minor impiego di adrenalina
- Ospedalizzazione più breve di circa 2 giorni

Livello di evidenza 1 Raccomandazione di classe A nel croup moderato e grave

Bibliografia

1. Hess D. *Aerosoltherapy*. Respir Care Clin N Am 1995; 1: 235-263.
2. Battistini A. *The best way to apply aerosol therapy*. Pediatr Med Chir 1995; 17 (2): 97-103.
3. Bellusi I, Dentici R, et al. *Aerosolterapia delle alte vie aeree: Confronto tra un nebulizzato pneumatico e la doccia nasale micronizzata*. Riv Orl Aud Fon 1996; 2: 93-96.
4. Brandtzaeg P, Jahnsen FL, Farstad IN. *Immune functions and immunopathology of the mucosa of the upper respiratory pathways*. Acta Otolaryngol 1996; 116: 149-159.
5. Hayes RO. *Pediatrics sinusitis: when it's not just a cold*. Clin Reviews 2001; 11: 52-59.
6. Ueda D, Yoto Y. *The ten-day mark as a practical diagnostic approach for acute paranasal sinusitis in children*. Pediatric Infection Dis J 1996; 15: 576-579.
7. Wald ER. *Sinusitis*. Pediatr Ann 1998; 27: 811-818.
8. Aitken M, Taylor JA. *Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care pediatricians*. Arch Pediatr Adolescent Med 1998; 152: 244-248.
9. Wald ER, Milmo GJ, Bowen A, et al. *Acute maxillary sinusitis in children*. N Engl J Med 1992; 326: 319-323.
10. *Proceedings of a workshop*. Barcellona, Spain. *New perspectives on paediatric allergy rhinitis*. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: S1-64.
11. American Academy of Pediatrics Clinical Practice guideline. *Management of sinusitis*. Pediatrics 2001; 108: 798-808 No3.
12. Garbutt JM, Goldstein M, Gellman E, et al. *A randomized, placebo controlled trial of antimicrobial treatment of children with clinically diagnosed acute sinusitis*. Pediatrics 2001; 107: 619-625.
13. McCormick DP, John SD, Swischuk LE. *A double blind, placebo controlled trial of decongestant-antihistamine for the treatment of sinusitis in children*. Clin Pediatr 1996; 35: 457-460.
14. Schwartz RH. *The nasal saline flush procedure*. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 725.
15. Denny FW, Murphy TF, Clyde Jr WA, et al. *Croup: an 11-year study in a pediatric practice*. Pediatrics 1983; 71: 871-876.
16. Geelhoed GC. *Croup*. Pediatr Pulmonol 1997; 23: 370-374.
17. Waki EY, Madgy DN, Belenky WM, Gower VC. *The incidence of gastroesophageal reflux in recurrent croup*. Int J Pediatr Otolaryngol 1995; 32: 223-232.
18. Cherry JD. *The treatment of croup: continued controversy due to failure of recognition of historic, ecologic, etiologic and clinical perspectives*. J Pediatr 1979; 94: 352-354.
19. Skolnik N. *Treatment of croup: a critical review*. Am J Dis Child 1989; 143: 1045-1049.
20. Jaffe DM. *The treatment of croup with glucocorticoids*. N Engl J Med 1998; 339: 553-555.
21. McEniery J, Gillis J, Kilham H, Benjamin B. *Review of intubation in severe laryngotracheobronchitis*. Pediatrics 1991; 87: 847-853.
22. Villani A, Indinnimeo L, Zampogna S, et al. *La gestione del croup in un Pronto Soccorso Pediatrico*. Pediatria d'Urgenza 2002; 19: 5-13.
23. Klassen TP. *Croup*. Ped Clin North Am 1999; 46: 1167-1178.
24. Geelhoed GC, Macdonald WBG. *Oral and inhaled steroids in croup: a randomized, placebo-controlled trial*. Pediatric Pulmonol 1995; 20: 355-361.
25. Husby S, Agertoft L, Mortensen S, Pedersen S. *Treatment of croup with nebulized steroid (budesonide): a double blind, placebo controlled study*. Arch Dis Child 1993; 68: 352-355.
26. Johnson DW, Jacobson S, Edney PC, et al. *A comparison of nebulized budesonide, intramuscular dexametasone and placebo for moderately severe croup*. N Engl J Med 1998; 339: 498-503.
27. Klassen TP, Craig WR, Moher D. *Nebulized budesonide and oral dexametasone for treatment of croup: a randomized controlled trial*. JAMA 1998; 279: 1629-1632.
28. Klassen TP, Feldman ME, Watters LK, et al. *Nebulized budesonide for children with mild-to-moderate croup*. N Engl J Med 1994; 331: 285-289.
29. Adair JC, Ring WH, Jordan WS, Elwyn RA. *Ten-year experience with IPPB in the treatment of*

acute laryngotracheobronchitis. *Anesth Analg* 1971; 50: 649-655.

30. Fogel JM, Berg JJ, Sherter CB. *Racemic epinephrine in the treatment of croup: nebulization alone versus nebulization with intermittent positive pressure breathing.* *J Pediatr* 1982; 101: 1028-1031.

31. Waisman Y, Klein BL, Boenning DA. *Prospective randomized double-blind study comparing l-epinephrine and racemic epinephrine aerosols in the treatment of laryngotracheitis (croup).* *Pediatrics* 1992; 89: 302-306.

32. Kunkel NC, Baker MD. *Use of racemic epinephrine, dexamethasone, and mist in the outpatient management of croup.* *Pediatr Emerg Care* 1996; 12: 156-159.

33. Terregino CA, Nairn SJ, Chansky ME, Kass JE. *The effect of heliox on croup: a pilot study.* *Acad Emerg Med* 1998; 5: 1130-1133.

34. Kemper KJ, Ritz RH, Benson MS, Bishop MS. *Helium-oxygen mixture in the treatment of postextubation stridor in pediatric trauma patients.* *Crit Care Med* 1991; 19: 356-359.

Elisa Milanesi, Ilaria Romei, Giorgio Piacentini

Clinica Pediatrica - Università di Verona

Aerosolterapia delle basse vie aeree: i presupposti fisiopatologici

Aerosoltherapy for the lower respiratory tract: the physiopathological assumptions

Parole chiave: aerosol, nebulizzatori, DPI, MDI

Key words: aerosol, nebulizer, DPIs, MDIs

Riassunto. Si definisce aerosol "la dispersione fine in mezzo aeriforme (fase disperdente) di particelle solide o liquide (fase dispersa)".

Nel trattamento delle patologie respiratorie, la via inalatoria rappresenta la modalità più razionale per la somministrazione dei farmaci, in quanto consente di far pervenire il farmaco direttamente nell'organo bersaglio, senza dover effettuare il passaggio nel torrente ematico, consentendo di raggiungere lo stesso effetto ad un dosaggio più basso di quello richiesto da una terapia orale o parenterale. Ne deriva che l'aerosol ideale è quello che permette di depositare la maggior parte del farmaco nel tratto delle vie respiratorie dove è richiesta la sua presenza e poco o nulla in altre sedi.

Oggi sono disponibili due differenti metodiche di somministrazione: l'una genera particelle, partendo da una soluzione, che vengono aerosolizzate (tipicamente rappresentato dagli apparecchi che nebulizzano una soluzione con metodo meccanico o ultrasonico); l'altra diffonde particelle di dimensione pre-costituita (gli erogatori di polveri - MDI e PDI).

La deposizione delle particelle di aerosol nelle vie aeree è, però, regolata da 3 principi di cinetica: impatto inerziale, impatto gravitazionale, diffusione. Essa dipende, inoltre, da: morfologia delle vie respiratorie, caratteristiche dei flussi aerei che veicolano le particelle e dalle particelle stesse.

La terapia per via aerosolica appare oggi come il miglior approccio nella cura delle patologie delle basse vie respiratorie.

Summary. Aerosol is defined as the "fine dispersion of solid and liquid particles (dispersed phase) in a gaseous medium (dispersing phase)".

Among the treatments available for respiratory pathologies, inhalation represents the most rational way of administering drugs, as it allows the medication to directly reach the lungs without passing through the bloodstream, thus achieving the same effect at a lower dose than required by oral or parenteral therapy. The ideal aerosol deposits most of the medication in the lungs exactly where it is needed and little, or none, elsewhere.

Today there are two different ways of administration: one is by means of mechanical or ultrasound devices, in which particles are generated from a solution; the other is by meter-dosed inhalers and dry powder inhalers which diffuse particles of predetermined size.

The way particles deposit along the respiratory tract is determined by three kinetic principles: inertial impact, gravitational impact, and diffusion. It also depends on morphology of the respiratory tract, the characteristics of the airflow transporting the particles, and the particles themselves.

Today, aerosol seems to be the best therapeutical approach available in the treatment of lower respiratory tract affections.

Accettata per la pubblicazione il 13 ottobre 2003.

Corrispondenza: Prof. Giorgio Piacentini, Clinica Pediatrica - Policlinico "G.B. Rossi" - P.le A. Scuro, 37134 Verona;
e-mail: giorgio.piacentini@univr.it

Introduzione

Si definisce aerosol "la dispersione fine in mezzo aeriforme (fase disperdente) di particelle solide o liquide (fase dispersa). Può essere *naturale*, quando si produce spontaneamente o *artificiale* se generato per particolari obiettivi (ad esempio terapeutici)" (1). La parola nebulizzatore (dal latino "nebulā",

nebbia) fu usata per la prima volta nel 1872 e nel 1874 fu utilizzata per indicare "uno strumento per convertire un liquido in uno spray fine, specialmente per scopi medici" (2).

Nel trattamento delle patologie respiratorie, la via inalatoria rappresenta la modalità più razionale per la somministrazione dei farmaci, in quanto

consente di far pervenire il farmaco direttamente nell'organo bersaglio, senza dover effettuare il passaggio nel torrente ematico, consentendo di raggiungere lo stesso effetto ad un dosaggio più basso di quello richiesto da una terapia orale o parenterale. Ne deriva che l'aerosol ideale è quello che permette di depositare la maggior parte del farmaco nel tratto delle vie respiratorie dove è richiesta la sua presenza e poco o nulla in altre sedi (3).

Il suo uso ha origini popolari, quando all'acqua in ebollizione erano aggiunti principi attivi o presunti tali e successivamente inalati. Oggi sono disponibili due differenti metodiche di somministrazione: l'una genera particelle che vengono aerosolizzate (tipicamente rappresentato dagli apparecchi che nebulizzano una soluzione o una sospensione con metodo meccanico o ultrasonico); l'altra diffonde particelle di dimensione pre-costituita (gli erogatori di polveri).

La terapia inalatoria rappresenta una delle più frequenti prescrizioni per le patologie delle vie respiratorie e numerosi farmaci sono utilizzabili per tale via quali β_2 stimolanti, steroidi topici, anticolinergici, cromoni, antibiotici, ribavirina, rhDNASE, e vaccini. La terapia inalatoria è, però, ancor oggi un trattamento empirico e molti dati non sono ancora disponibili quali ad es. la dose di farmaco rilasciata nei polmoni e il sito di deposizione.

Cinetica della deposizione degli aerosol nelle vie aeree

La deposizione delle particelle di aerosol nelle vie aeree è regolata da 3 principi di cinetica:

- a.** impatto inerziale, che si verifica in condizioni di flusso elevato per brusche variazioni di direzione delle vie aeree. L'impatto inerziale è responsabile della deposizione delle particelle sul faringe e nei bronchi di maggior diametro. Le particelle seguono una direzione retta ed impattano al primo ostacolo anatomico;
- b.** impatto gravitazionale che si verifica in condizione di bassi flussi inspiratori; durante la pausa respiratoria, le particelle che hanno una densità superiore a quelle dell'aria tendono a depositarsi specie a livello delle piccole vie aeree;
- c.** diffusione, che si verifica in condizioni di flusso nullo in cui le particelle si muovono in tutte le direzioni per effetto di un movimento casuale (moto browniano) (1, 4) (Tabella 1).

Tabella 1 Cinetica della deposizione degli aerosol nelle vie aeree.

- | |
|----------------------------------|
| A. Impatto inerziale |
| B. Impatto gravitazionale |
| C. Diffusione |

Fattori condizionanti la deposizione degli aerosol nelle vie aeree

La deposizione delle particelle di farmaco nebulizzate dipende da alcuni fattori ed è influenzata dai principi di cinetica sopra elencati.

- *Morfologia delle vie respiratorie.* Le particelle in aerosol, una volta superati gli orifizi nasali e/o l'orofaringe raggiungono la trachea. Al termine della trachea le vie aeree si dividono dicotomicamente per 27 volte e l'area della sezione delle vie aeree incrementa di circa 500 volte, comportando una proporzionale caduta della velocità dei flussi aerei. Il loro comportamento diviene allora dipendente da due varianti: l'impatto inerziale e l'impatto gravitazionale.

Le particelle aerosolizzate, quando incontrano la biforcazione bronchiale, sono costrette ad effettuare un repentino mutamento della direzione ed affrontano due percorsi curvilinei diversi ed asimmetrici: uno caratterizzato da un'angolazione di 45° e l'altro di 70° gradi. La forza centrifuga si oppone al compimento della curva e tende a far proseguire le particelle di massa più elevata lungo la traiettoria iniziale, facilitandone l'impatto, per inerzia, sulle pareti delle vie respiratorie. In particolare, questo fenomeno è più probabile nel bronco che presenta angolazione più stretta (45°) rispetto alla trachea, mentre, nel bronco controlaterale, caratterizzato da una svolta di angolazione meno brusca, diventa prevalente la forza di gravità e quindi la deposizione avviene per sedimentazione, soprattutto per le particelle di massa più elevata. La deposizione per inerzia ha quindi maggiore rilevanza nella prima porzione successiva alla biforcazione, ove la velocità è più elevata e rappresenta il parametro più influente, gli effetti gravitazionali si fanno invece sentire maggiormente nelle porzioni più distali delle vie respiratorie, ove si verifica una progressiva riduzione della velocità; la massa delle particelle ha, in questo caso, un ruolo importante.

- *Caratteristiche dei flussi aerei che veicolano le particelle.* Le particelle aerosolizzate godono di un moto vorticoso impresso loro dalle contrazioni

muscolari della laringe e dalle successive variazioni di sezione delle vie aeree e, solo nel tratto successivo ai bronchi segmentari i flussi d'aria che le veicolano divengono laminari. Inoltre, come già ricordato sopra, la velocità del flusso d'aria, essendo inversamente proporzionale all'area della sezione, può subire una riduzione di circa un decimo nel percorso dalle vie nasali alla trachea e poi un'ulteriore caduta nel passaggio dai bronchi principali (1 m/sec) ai bronchioli terminali (1 cm/sec). Le caratteristiche dei flussi d'aria sono però influenzate da frequenza respiratoria e volume corrente, che determinano una grande variabilità nella deposizione delle particelle aerosolizzate: in caso di bassa frequenza respiratoria e di basso volume corrente le particelle aerosolizzate mantengono una velocità abbastanza uniforme nei vari tratti delle vie respiratorie (dalla trachea agli alveoli), mentre ricevono una sensibile accelerazione, nelle prime porzioni bronchiali quando questi parametri respiratori aumentano.

- *Caratteristiche delle particelle (e dell'aerosol)*. Le particelle aerosolizzate sono trasportate in modo differenziato a seconda del Diametro Aerodinamico Mediano di Massa (AMMD). L'AMMD è il diametro che divide la massa totale dell'aerosol in due parti uguali di cui una composta da particelle con diametro inferiore a quello indicato e l'altra con diametro superiore, riferito alla particella sferica di densità unitaria ed avente la stessa velocità di sedimentazione. La AMMD rappresenta il più importante fattore discriminante per il superamento del tratto faringo-laringeo e gioca un ruolo selettivo nel percorso successivo delle vie respiratorie (4). Le particelle possono raggiungere le vie aeree inferiori se presentano un diametro inferiore a 5 μm . Per particelle con AMMD compreso tra 1,0 e 5 μm , la deposizione nelle vie respiratorie avviene per impatto o sedimentazione, ma tanto più si riducono le loro dimensioni e tanto più viene sfruttata la diffusione browniana (vedi sopra punto c), con la possibilità di raggiungere le parti più periferiche delle vie bronchiali (5, 6).

Particelle con dimensioni maggiori di 10 μm si depositano prevalentemente nella bocca e nella faringe, mentre particelle minori di 0,5 μm raggiungono gli alveoli polmonari e successivamente vengono espirate senza depositarsi nei polmoni. La deposizione delle particelle nelle vie respiratorie è influenzata anche dalla loro capacità di modificarsi in dimensione assorbendo umidità (potere

igroscopico) e dalla loro carica elettrica (7, 8). Gli effetti legati alla carica elettrica sono particolarmente evidenti per le particelle di dimensioni inferiori al μm e si traducono in un'attrazione (e conseguente progressione delle stesse verso altra sede).

Modalità d'azione degli aerosol

La terapia inalatoria sfrutta le capacità di assorbimento dell'epitelio polmonare e delle membrane mucose del tratto respiratorio che, grazie alla notevole estensione, consentono un ingresso in circolo rapido delle sostanze medicamentose.

Il paziente inala soluzioni di farmaci micronizzate e nebulizzate in fini goccioline (aerosol, per l'appunto) (9).

L'inalazione permette il raggiungimento istantaneo del circolo della gran parte del farmaco ed evita le perdite legate all'effetto di primo passaggio epatico. Il farmaco che si deposita nella cavità orale e nel faringe è deglutito e poi assorbito a livello dell'intestino e quindi inattivato a livello epatico. I vari farmaci differiscono nella percentuale di inattivazione nel metabolismo di primo passaggio epatico e quindi nella biodisponibilità sistemica. Tale percentuale si somma a quella di farmaco assorbita a livello polmonare (10).

È disponibile una revisione delle proprietà chimiche e fisiche dei sistemi di somministrazione aerosol da cui emergono alcune considerazioni.

Ad ogni modo, anche in condizioni ideali, solo una piccola frazione del farmaco nebulizzato si deposita nei polmoni, generalmente compreso tra il 2 e il 10%; gran parte del farmaco restante è ingerito. Ne deriva che per indurre i minori effetti sistemici possibili, un farmaco micronizzato dovrebbe essere scarsamente assorbito a livello gastrointestinale o rapidamente inattivato dal fegato. Inoltre, ogni mezzo che determina una maggior percentuale di deposizione di farmaco nei polmoni e una minore quantità di farmaco ingerito dovrebbe migliorare l'indice terapeutico (11).

Utilizzo degli aerosol nella pratica clinica

Le considerazioni fatte devono guidare la scelta del tipo di farmaco e del tipo di erogatore più rispondenti alle necessità, in quanto un farmaco che raggiunga la sede sbagliata genera quasi esclusivamente effetti indesiderati ed alcuna attività benefica.

Nel trattamento dell'asma bronchiale il bersaglio terapeutico è rappresentato dalle vie aeree inferiori che possono essere raggiunte da particelle con AMMD inferiore ai 5 μm . È comunque importante ricordare che l'efficacia topica di un farmaco è anche dipendente dal livello di affinità per il recettore, dal tempo di permanenza nel sito recettoriale e dal grado di lipofilia.

Riguardo alla modalità di somministrazione si è già accennato sopra alle due tecniche oggi disponibili:

- sistemi che aerosolizzano dosi prestabilite di particelle (in genere precostituite), veicolate mediante gas propellente (MDIs), o come polvere secca (DPIs);

- sistemi che producono una nebulizzazione estemporanea del farmaco.

Gli MDI sono costituiti da un recipiente pressurizzato contenente all'interno un sistema a valvole con meccanismo predosato e da un supporto plastico munito di boccaglio (12, 13); una corretta tecnica di utilizzo permette all'1-15% del farmaco di raggiungere le vie aeree inferiori. Essi dovrebbero essere sempre utilizzati con l'ausilio di un distanziatore, ossia un cilindro (di plastica, in genere) posto tra lo spray e la bocca del paziente. Un distanziatore può migliorare notevolmente il rapporto farmaco inalato/ingerito, diminuendo la quota di particelle più grandi (> 10 μm) che raggiungono la bocca e riducendo la necessità, per il paziente, di coordinare accuratamente l'inspirazione con l'emissione del farmaco (14-18).

I DPI sono costituiti da un serbatoio/contenitore di dosi singole del farmaco, da un corpo e da un boccaglio. Le dosi del farmaco vengono variamente caricate a seconda del differente tipo di DPI e successivamente inalate attraverso un processo di aerosolizzazione in cui l'energia è fornita dal flusso inspiratorio del paziente. Essi determinano una deposizione polmonare molto variabile (dal 9 al 40%) a seconda del tipo di erogatore.

I secondi sono a loro volta distinguibili in:

- apparecchi nebulizzatori pneumatici costituiti da un'ampolla nebulizzatrice e da un compressore collegati tra loro da un tubo. Il compressore spinge l'aria attraverso un piccolo orifizio creando una pressione negativa e conseguentemente l'aspirazione della soluzione contenuta nell'ampolla. L'urto della soluzione contro le pareti genera l'aerosol;

- apparecchi nebulizzatori ad ultrasuoni. Questi apparecchi sono dotati da un cristallo piezoelettrico che trasforma le oscillazioni elettriche in meccaniche. Queste ultime vengono trasmesse attraverso un liquido di conduzione alla vaschetta contenente il farmaco, generando la nebulizzazione (19).

Il principale requisito che i nebulizzatori devono possedere è quello di produrre una nebbia con una percentuale di particelle comprese nella frazione respirabile (cioè fra 1 e 5 μm) più alta possibile. Questa caratteristica è definita come PORR (Percent Output in Respirable Range), essa è legata nei nebulizzatori pneumatici alla potenza del compressore e alle qualità specifiche dell'ampolla. I nebulizzatori oggi disponibili consentono, in tempi di erogazione relativamente brevi, una deposizione polmonare di farmaco del 5-10% rispetto alla dose somministrata. Altra variabile di cui tener conto è l'ADDR, "quantità di farmaco nel range respirabile", che rappresenta la quantità di principio attivo disponibile al momento dell'uscita dal device in particelle di grandezza variabile da 1 a 5 μm e potenzialmente in grado di raggiungere le vie aeree inferiori (20).

Conclusioni

La terapia per via aerosolica appare oggi come il miglior approccio nella cura delle patologie delle basse vie respiratorie. Il successo di tale terapia è però imprescindibile dalla conoscenza dei presupposti fisiologici su cui poggia, da cui dipende la scelta tra i farmaci e i dispositivi di somministrazione disponibili.

Bibliografia

1. Corsico R. *Tecniche di aerosol terapia*. In: "Trattato Italiano di Allergologia". Volume 2. Pavia: Selecta Medica ed. 2002; 1115-1125.
2. Muers MF. *Overview of nebuliser treatment*. Thorax 1997; 52: S25-S30.
3. Kondili E, Georgopoulos D. *Aerosol medications*. Respir Care Clin N Am 2002; 8: 309-334.
4. O'Callaghan C, Barry PW. *The science of nebulizer drug delivery*. Thorax 1997; 52: S31-S44.
5. Task Group on Lung Dynamics. *Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract*. Health Physics 1966; 12: 173-208.
6. Stalhhofen W, Gebbert J, Heyder J. *Experimental determination of the regional deposition of the aerosol particles in the human respiratory tract*. Am Ind Hyg Assoc J 1980; 41: 385-399.
7. Melandri C, Tarroni G, Prodi V, et al. *Deposition of charged particles in the human airways*. J Aerosol Sci 1985; 29: 229-240.
8. Prodi V, Mularoni A. *Electrostatic lung deposition experiments with human and animals*. Ann Occup Hyg 1985; 29: 229-240.
9. Goodman & Gilman A. *Assorbimento polmonare*. In: "Le basi farmacologiche della terapia". Milano: McGraw-Hill ed. 1997; 8.
10. Pedersen S. *Inhalers and nebulizers: which to choose and why*. Respiratory Medicine 1996; 90: 69-77.
11. Goodman-Gilman A. *Farmaci utilizzati nella terapia dell'asma bronchiale*. McGraw-Hill ed. 652-655.
12. Aerosol Consensus Statement. *Consensus conference on aerosol delivery*. Chest 1991; 100: 1106-1109.
13. Shultz RK. *Drug delivery characteristics of metered-dose inhalers*. J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 284-287.
14. Zanudin BMZ, Biddiscombe M, Tolfree SEJ, et al. *Comparison of bronchodilator responses and deposition patterns of salbutamol inhaled from a pressurized metered dose inhaler, as a dry powder, and as a nebulised solution*. Thorax 1990; 45: 469-473.
15. Newman SP, Clark AR, Talence R, Clarke SW. *Pressurized aerosol deposition in the human lung with and without an open spacer device*. Thorax 1989; 44: 706-710.
16. Tal A, Golan H, Grauer N, et al. *Deposition pattern of radiolabelled salbutamol inhaled from a metered dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction*. J Pediatr 1996; 128: 479-484.
17. Wildhaber JH, Dore ND, Wilson JM, et al. *Inhalation therapy in asthma: nebulized or pressurized metered dose inhaler with holding chamber? In vivo comparison of lung deposition in children*. J Pediatr 1999; 135: 28-33.
18. Melchor R, Biddiscombe MF, Mak WH, et al. *Lung deposition patterns of directly labelled salbutamol in normal subjects and in patients with reversible airflow obstruction*. Thorax 1993; 48: 506-511.
19. Di Berardino L. *Strumenti per la nebulizzazione (nasale e bronchiale)*. In: "Ausili strumentali per la prevenzione e la terapia delle malattie allergiche". Pisa: Pacini Editore 2000; 68.
20. Hardy JG, Newman SP, Knoch M. *Lung deposition from four nebulizers*. Respir Med 1993; 87: 461-465.

Mario La Rosa*, Michele Miraglia Del Giudice**

* Dipartimento di Pediatria, Università di Catania; ** Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli

La terapia inalatoria in pediatria: i nebulizzatori

Inhalation therapy in pediatrics: nebulizers

Parole chiave: terapia inalatoria

Key words: inhalation therapy

Riassunto. Gli Autori descrivono le principali tecniche di terapia inalatoria, i farmaci utilizzabili per inalazione e le patologie che si avvantaggiano di tale metodo.

Summary. The authors describe the main techniques of inhalation therapy, the drugs used for inhalation and the pathologies for which they are employed.

Accettata per la pubblicazione il 10 ottobre 2003.

Corrispondenza: Prof. Mario La Rosa, Dipartimento di Pediatria - Via S. Sofia 78, 95125 Catania;
e-mail: mlarosa@inbox.unict.it

Introduzione

La nebulizzazione è un metodo che consente di ottenere con un farmaco lo stesso effetto ad un dosaggio più basso di quello richiesto da una terapia orale o parenterale. Il suo uso viene riportato fin dai primi passi della medicina, quando all'acqua in ebollizione erano aggiunti principi attivi o presunti tali e successivamente inalati.

La terapia inalatoria è una delle più frequenti prescrizioni per le patologie delle vie respiratorie e numerosi farmaci sono utilizzabili per tale via quali β_2 stimolanti, steroidi topici, anticolinergici, cromoni, antibiotici, ribavirina, rhDNASE, e vaccini.

Purtroppo spesso l'uso della terapia inalatoria (TI) è fatta in modo non appropriato, perché spesso i pazienti che la praticano non ne hanno bisogno e quelli che ne hanno non la praticano o la fanno male. Dati recenti hanno segnalato che la terapia con nebulizzatori è utilizzata più frequentemente delle bombolette spray, anche quando il beneficio ottenibile è sovrapponibile alle nebulizzazioni. Le indicazioni assolute e relative al trattamento con nebulizzatori sono riassunte nella *tabella 1* (1). La TI è ancor oggi un trattamento empirico e molti

Tabella 1 Indicazioni al trattamento con nebulizzatori.

Assolute:

Incapacità a maneggiare la bomboletta, insufficienza respiratoria
Farmaco non disponibile nelle bombolette
Necessità di raggiungere bronchioli od alveoli

Relative:

Necessità di utilizzare elevati dosi di farmaco
Praticità e scelta del paziente

dati tuttora non sono disponibili quali ad esempio la capacità di un compressore a nebulizzare, l'accoppiamento nebulizzatore/ compressore, la dose di farmaco rilasciato nei polmoni, ed il sito di deposizione.

Malgrado queste difficoltà la terapia inalatoria è consigliata quando si vogliono somministrare alte dosi di farmaci non disponibili in forme diverse dalla formulazione per aerosol o nei pazienti con insufficienza respiratoria di varia natura.

Le notevoli differenze fra adulto e bambino nell'anatomia, fisiologia e compliance rendono la TI

Tabella 2 Aree d'incertezze relative alla terapia inalatoria in pediatria. Modificata da [2].

- Quale è l'effetto della differente respirazione nel bambino e nel lattante in relazione alla deposizione polmonare?
- Quale è il sito ideale di deposizione per broncodilatatori, steroidi o antibiotici?
- Le bombolette con spaziatori possono interamente sostituire i nebulizzatori nell'asma?
- La terapia inalatoria ha un posto nel lattante (displasia broncopolmonare, fibrosi cistica)?
- Quale è l'effetto della malattia (muco denso, aree ipoventilate, etc.) sulla deposizione polmonare?
- Quale è la migliore combinazione fra nebulizzatore, compressore e farmaco?

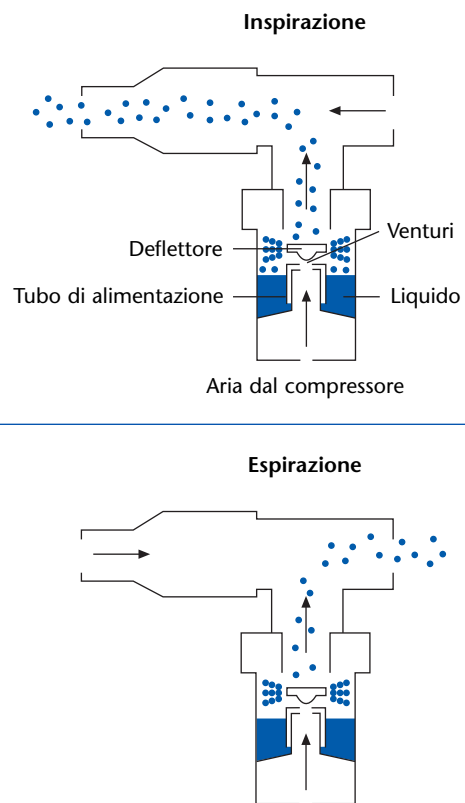
ancora più empirica in pediatria e quindi gli studi, gli apparecchi e le tecniche usate negli adulti non possono essere *ope legis* applicate al bambino. Nella *tabella 2* sono riportate le aree d'incertezza relative alla TI in pediatria (2), per le quali a tutt'oggi non esistono risposte sicure e convincenti.

Meccanismo di produzione degli aerosol

Con apparecchio pneumatico

Il processo di produzione degli aerosol comincia con la fase dell'atomizzazione. Durante questo processo il liquido da nebulizzare è spinto da un gas compresso verso un orifizio ristretto (Venturi). L'aria espandendosi determina una pressione negativa e la frammentazione del liquido in goccioline di diametro di 15-500 μm (atomizzazione). A questo punto le particelle sono ancora troppo grosse per raggiungere le basse vie per cui sull'orifizio è posto un deflettore con lo scopo di fermare le particelle più grosse. La forma del deflettore condiziona le dimensioni delle particelle successivamente aerosolizzate, che ricadono e si frammentano ma farà uscire le più piccole che saranno capaci di raggiungere le basse vie producendo così un aerosol terapeutico (*Figura 1*).

Un passo successivo è stato ottenuto creando con un recente apparecchio (Bimboneb[®]) un doppio effetto Venturi. L'aria, infatti, entra nell'ampolla non solo dal basso (aria compressa), ma anche dall'alto determinando un doppio effetto Venturi che consente alle particelle di essere aerosolizzate molto più velocemente, a parità di compressore, e quindi di ridurre il tempo di erogazione e migliorare la *compliance*, che, specie nel bambino, determina in maniera critica l'efficacia della terapia. Con questo dispositivo due ml di soluzione vengono nebulizzate in 2-3 minuti (*Figura 2*).

**Figura 1** Meccanismo di formazione di un aerosol pneumatico.**Figura 2** Ampolla del Bimboneb[®] con doppio effetto Venturi.

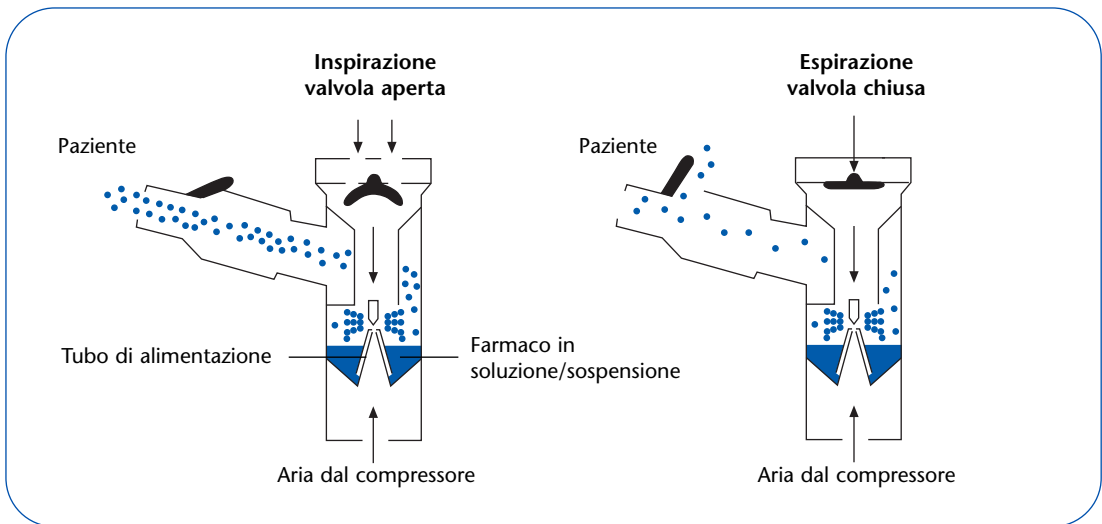


Figura 3 Ampolla attivata con il respiro.

Un'interessante innovazione è costituita dalle ampolle attivate con il respiro che sfruttano il principio del trascinamento d'aria aggiuntiva che entra nel nebulizzatore durante l'inspirazione, tramite una valvola presente alla sommità producendo un aerosol concentrato. Al momento dell'espiazione la valvola si chiude ed una quantità minore d'aerosol è persa (Figura 3).

Con apparecchio ad ultrasuoni

I nebulizzatori ad ultrasuoni producono l'aerosolizzato mediante la vibrazione di un cristallo piezoelettrico (Figura 4).

Le vibrazioni del cristallo si trasmettono al farmaco in soluzione dove si formano le onde. Le goccioline si partono libere dalla cresta delle onde e

sono liberate come aerosol. Il volume delle goccioline è inversamente proporzionale ai due terzi della frequenza acustica del cristallo. Come nei nebulizzatori pneumatici, un "baffo" frena le goccioline troppo grosse che ricadono nel reservoir e sono successivamente ri-nebulizzate.

Generalità sull'aerosolterapia tradizionale ed ottimizzazione della terapia

Gli apparecchi per aerosol sono macchine con resa scarsa. Basti considerare che solo il 10% del nebulizzato si trova disponibile per il paziente (output) e che solo una parte di questo output sarà farmacologicamente disponibile in relazione al tipo di macchina adoperata, al tipo di paziente da trattare ed al tipo di farmaco adoperato (Tabella 3).

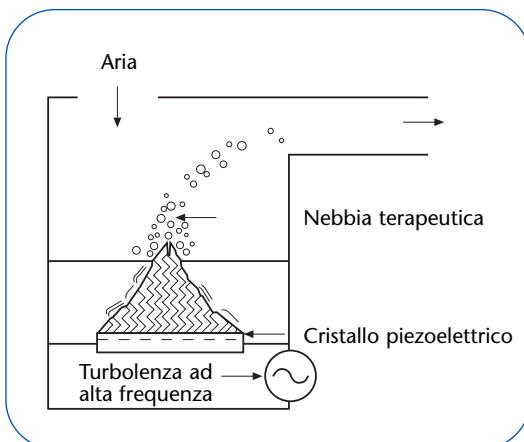


Figura 4 Meccanismo di produzione di un aerosol ad ultrasuoni.

Tabella 3 Fattori che condizionano l'ottimizzazione della terapia inalatoria.

Paziente

Età e parametri ventilatori
Compliance

Apparecchi per aerosol

Tipo d'ampolla
Grandezza delle particelle
Volumi aerosolizzati nel tempo
Quota di farmaco rimasto nell'ampolla

Farmaci

Caratteristiche fisico-chimiche (soluzione/sospensione)
Osmolarità

Tabella 4 I 10 elementi da considerare per la scelta di un buon nebulizzatore.

1. Conformità agli International Standards Organization (ISO) ed al marchio di conformità europea (CE)
2. Volume delle particelle (granulometria)
3. Il compressore
4. Farmaco usato
5. Capacità del paziente ad usarlo
6. Dove è eseguito il trattamento (casa/ospedale/Pronto Soccorso)
7. Il numero di nebulizzazioni richieste al giorno
8. Uso prolungato o per breve termine
9. Costo dello strumento ed il costo del suo uso
10. La malattia da trattare

Scelta del nebulizzatore in relazione alla malattia ed al farmaco da utilizzare

La scarsa resa della terapia inalatoria impone strategie correttive, specie in pediatria, quali un'accurata scelta del nebulizzatore in considerazione della poca *compliance*. I 10 elementi fondamentali per la scelta di un buon nebulizzatore sono presentati nella *tabella 4* e in base alle loro caratteristiche è stata proposta una classificazione dei nebulizzatori in base alla malattia, il paziente, ed il farmaco (3). Solo i nebulizzatori appartenenti alle categorie A o B possono essere accettati nella pratica:

- a.** nebulizzatori perfettamente disegnati per la malattia, il paziente ed il farmaco (SI);
- b.** nebulizzatori accettabili per la malattia, il paziente ed il farmaco (+/-);
- c.** nebulizzatori inaccettabili per la malattia, il paziente ed il farmaco (NO).

1. Marchio di conformità Europeo (CE) ed International Standard Organization (ISO)

I marchi CE o ISO sia per quanto riguarda le componenti elettriche, sia per i compressori e le ampolle sono generalmente apposti dalla fabbrica

manifatturiera e devono certificare sia la sicurezza, che la conformità a quanto dichiarato e il corretto accoppiamento fra compressore e nebulizzatore.

2. *Granulometria*

Il diametro medio di massa (MMAD) è un importantissimo criterio di scelta dell'apparecchio. In base all'informazione sul volume delle particelle, la malattia e l'età del paziente (lattante, bambino o adolescente) un apparecchio può essere considerato adeguato, accettabile o inaccettabile (*Tabella 5*).

I nebulizzatori possono essere classificati in tre categorie, a seconda della parte dell'apparato respiratorio che si vuole andare a medicare. Apparecchi che permettano la deposizione del farmaco nelle alte vie devono produrre grosse particelle di diametro superiore a 5 μm MMAD, per la deposizione tracheo-bronchiale particelle di 2-6 μm di MMAD e per la deposizione intrapolmonare di particelle di diametro compreso fra 0,5 e 3 μm di MMAD (*Figura 5*).

L'impatto gravitazionale del volume aerosolizzato non è solo dipendente dalla velocità e dal flusso aereo del paziente, ma anche dalla densità della

Tabella 5 Caratteristiche dei nebulizzatori per le alte vie, bronchi e polmone profondo. Si, adeguato; +/-, accettabile; No, inaccettabile.

MMAD μm	Alte vie	Bronchi	Polmone profondo
>10	Si	No	No
10-7	Si	No	No
6-4	+/-	Si	No
3-2	No	Si	+/-
1	No	No	Si

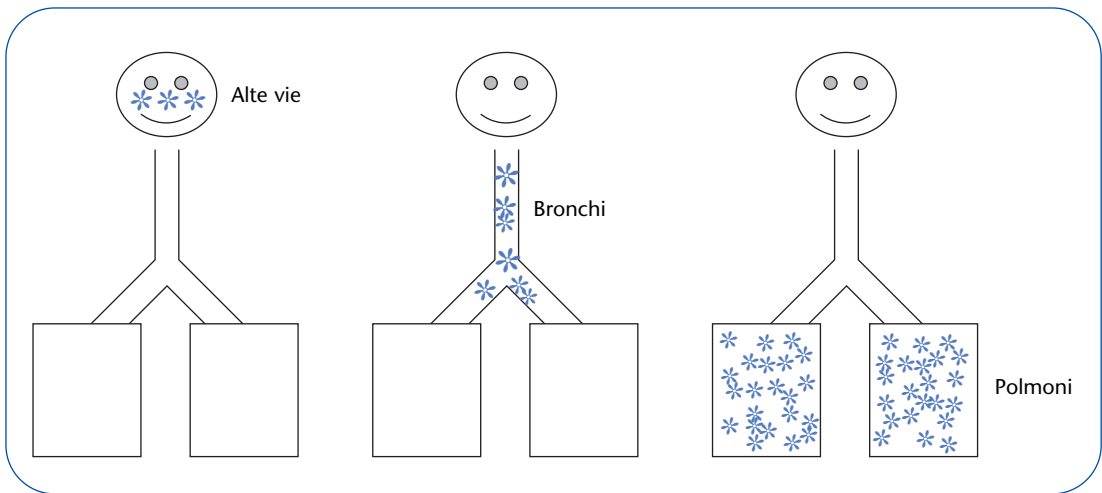


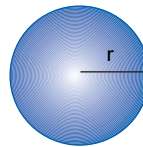
Figura 5 Siti preferenziali di deposito delle particelle aerosolizzate in relazione alle loro dimensioni.

massa di impatto. Questa dipende dalle dimensioni della singola sfera poiché il volume di massa incrementa in proporzione cubica del diametro (Figure 6, 7).

3. Il compressore

La fonte energetica può essere costituita da un compressore pneumatico o dall'aria compressa. La pressione ed il flusso devono essere variati per

Le particelle di aerosol trasportano il principio attivo



$$\frac{4}{3} \pi r^3 = \text{Volume}$$

Figura 7 Particelle aerosol principio attivo veicolato.

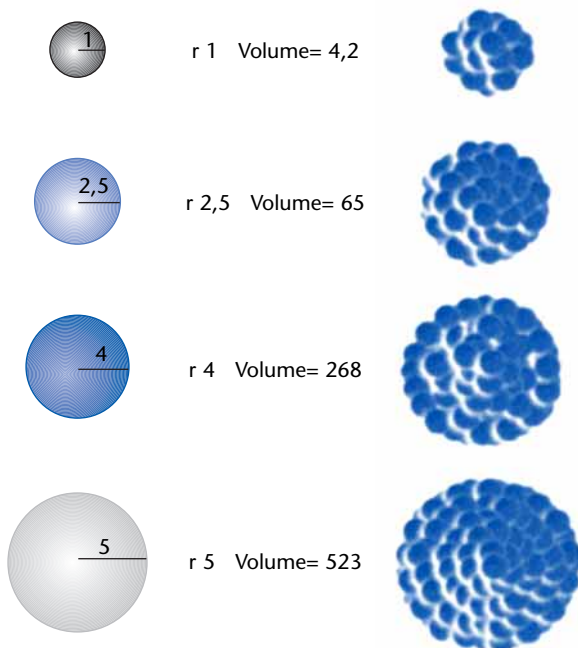


Figura 6 Una particella trasporta il principio attivo in funzione del volume.

modificare il volume delle particelle prodotte. La sostituzione dell'aria compressa con ossigeno non è consigliata (3).

4. Farmaco

Una combinazione di farmaci può essere eseguita se e quando fossero disponibili dati sulla loro compatibilità. Possono essere utilizzate le raccomandazioni fornite dall'industria produttrice, che dal canto suo, deve fornire anche informazioni sulla natura fisico-chimica del prodotto (soluzione, sospensione, emulsione), la possibile sensibilità al calore, la stabilità del prodotto quando diluito, la compatibilità con altri prodotti utilizzabili nella stessa ampolla, tutti gli eccipienti, il pH, l'osmolarità, il tipo di nebulizzatore compatibile con il farmaco e le esatte caratteristiche dell'aerosol raccomandato per quel prodotto (4).

A proposito della compatibilità farmaco-nebulizzatore, è interessante osservare i risultati in termini di maggiore output di farmaco e minore variabilità ottenuti confrontando, con due diversi nebulizzatori, la soluzione di flunisolide con la sospensione di beclometasone (vedi Tabella 6).

Tabella 6 Confronto tra due diversi nebulizzatori sull'uso della soluzione di flunisolide e della sospensione di beclometasone.

	BDP (800 µg= 100%)		Flunisolide (600 µg= 100%)	
	NebulaP	BimboNeb	NebulaP	BimboNeb
MMAD + DS (µm)	5,4+0,16	6,37+0,36	3,9+0,21	3,9+0,14
Farmaco in particelle <4,3 µm Media + DS (µg)	91,5+15,9	57,3+1,7	154,2+10,9	148,5+7,4
% farmaco in particelle <4,3 µm	11,4%	7,2%	25,7%	24,8%
Farmaco in particelle <6,8 µm Media + DS (µg)	149,6+21,4	105+6,3	154,2+10,9	148,5+7,4
% farmaco in particelle <6,8 µm	18,7%	13%	34,8%	33,5%

Farmaci in soluzione od in sospensione:

Una soluzione viene definita come una mistura di due o più componenti che formano una dispersione molecolare omogenea in un sistema monofasico. Una sospensione è definita come una dispersione di una fase solida insolubile in una liquida. Per un'efficace nebulizzazione si tenta di produrre sospensioni che flocculano. Le particelle di farmaco nella sospensione acquisiscono un involucro liquido che, a seconda del nebulizzatore usato, del volume e forma delle particelle di farmaco, possono essere troppo grosse tanto da non poter essere efficacemente nebulizzate oppure il farmaco può essere rilasciato in grosse gocce che vanno ad impattare nelle prime vie e quindi non ottenendo in ambedue i casi l'effetto terapeutico desiderato (Figure 8, 9).

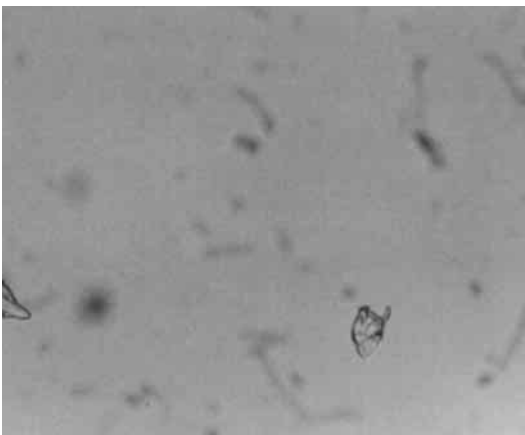


Figura 8 Flunisolide soluzione: osservazione al microscopio ottico: si osservano granuli sparsi di sali minerali di 15-30 µm di diametro. Foto effettuata dal Prof. Lorenzo Sottile.

Invece i farmaci in soluzione (per esempio la flunisolide) possiedono sia la caratteristica di non precipitare durante la nebulizzazione e sia quella di essere compatibili con molte altre molecole e quindi, rispetto alle preparazioni in sospensione, presentano un "plus terapeutico".

Per quanto riguarda i farmaci in sospensione si ricorda di non utilizzare apparecchi ad ultrasuoni, di non utilizzare acqua distillata per diluire, in quanto la nebulizzazione di acqua distillata produce una nebbia ipotonica, capace di determinare broncospasmo nei soggetti con iperreattività bronchiale, di usare per eventuali diluizioni soluzioni saline isotoniche sterili.

5. Il paziente

La prescrizione delle forcelle nasali o della maschera naso-facciale non richiede particolari



Figura 9 Beclometasone dipropionato sospensione: si osservano granuli e aghi formanti a volte complessi di 60-120 µm di diametro. Foto effettuata dal Prof. Lorenzo Sottile.

spiegazioni. La prescrizione del boccaglio richiede invece una maggiore istruzione del paziente che deve essere allenato a non usare il naso, a non mettere la lingua davanti al boccaglio, alla respirazione a volume corrente e se possibile a trattenere il fiato per qualche secondo ad ogni inspirazione (5).

Il boccaglio è la migliore interfaccia paziente-apparecchio per aerosol quando si vogliono raggiungere le basse vie. Un paziente troppo piccolo od una grave insufficienza respiratoria ne impedirà l'uso.

6. *Luogo della nebulizzazione (ospedale, casa, scuola, viaggi, etc.)*

In ospedale tutto il personale del Pronto Soccorso e del reparto (medici ed infermieri) deve essere istruito ad un corretto utilizzo dei nebulizzatori. La tecnica deve essere supervisionata in modo accurato periodicamente. Sono preferibili nebulizzatori non riusabili con boccaglio. Solo in bambini molto piccoli o molto gravi può essere utilizzata la mascherina, che deve essere fermamente aderente al volto. A domicilio del paziente deve essere consigliato un apparecchio che nebulizzi in poco tempo (per ottenere il massimo della *compliance*), e che sia poco rumoroso. Generalmente è indicato un nebulizzatore con compressore. I nebulizzatori ad ultrasuoni sono meno rumorosi ma più costosi e nebulizzano una frazione respirabile che, essendo di DMMA inferiore al micron, può superare i bronchioli (sede preferita per la medicazione) e raggiungere gli alveoli. Se la respirazione non avviene a volume corrente, le particelle possono essere riesalate in gran numero. Un'attenta cura della conservazione e sterilizzazione deve essere suggerita consegnando alla famiglia delle dettagliate istruzioni scritte (vedi consigli per i pazienti ed i familiari). A scuola, in viaggio o comunque in ambienti esterni il nebulizzatore deve sempre essere di basso peso, a batterie e nello stesso tempo molta cura deve essere posta al controllo della conservazione e la sterilizzazione della macchina usata.

7. *Durata della nebulizzazione*

La durata della nebulizzazione influenza fortemente la *compliance* del paziente. È stato dimostrato che l'80% del disodio-cromoglicato aerosolizzato dai più comuni nebulizzatori è erogato nei primi 5 minuti (6). La conoscenza di questo dato consentirà di evitare l'esasperazione del paziente per un piccolo guadagno terapeutico.

Il tempo di nebulizzazione di differenti nebulizzatori in commercio riempiti con 4 cc di soluzione fisiologica varia dai 10 ai 20 minuti (7). Considerando, inoltre, che l'evaporazione del farmaco durante la nebulizzazione produce una sua concentrazione ed un output non lineare (8), potrebbe essere consigliato al paziente un tempo fisso per la nebulizzazione non superiore ai 10 minuti (9), oppure per 1-2 minuti dopo che il nebulizzato comincia lo "spluttering", in considerazione del fatto che la maggior parte del farmaco è già stata erogata.

8. *Uso per cicli brevi o lunghi cicli*

Le istruzioni per l'uso di un breve ciclo di terapia inalatoria devono essere facilmente comprensibili, dettagliate ed adattate ad ogni singolo paziente. La durata dell'apparecchio può non essere considerata. Per un uso prolungato, oltre alle istruzioni dettagliate per il singolo paziente per l'utilizzazione, la conservazione e la sterilizzazione, vanno consigliati apparecchi che offrano una maggiore durata ed un basso livello di rumorosità.

9. *Costo*

La considerazione del costo del nebulizzatore è importante perché la performance dello strumento può essere correlata al suo prezzo. Apparecchi a basso costo sono appena degli umidificatori delle alte vie. Sarà cura del medico consigliare l'apparecchio ideale al paziente in base alle considerazioni fin qua espresse (sede da medicare, età, *compliance*, situazione socioeconomica, durata del trattamento, etc.).

10. *Malattia*

La malattia di per sé condiziona la scelta di un nebulizzatore rispetto ad un altro, così come un determinato farmaco è indicato per il trattamento di una certa patologia.

I pazienti con fibrosi cistica necessitano di apparecchi che nebulizzino particelle di 0,5 e 3 μm di MMAD per meglio raggiungere gli alveoli, poco rumorosi e robusti in vista del loro lungo uso. Gli apparecchi ad ultrasuoni, più costosi, non sono generalmente consigliati e non sono in grado di aerosolizzare sospensioni.

I pazienti con asma acuto necessitano invece trattamenti con apparecchi che medicino i bronchi, che erogino quindi particelle di 2-6 μm di MMAD. Gli apparecchi possono essere meno robusti in vista del limitato uso come quelli pneumatici.

Bibliografia

1. Muers MF. *Overview of nebuliser treatment.* Thorax 1997; 52: S25-S30.
2. Barry PW, Fouroux B, Pedersen S, O' Callagan C. *Nebulizers in childhood.* Eur Resp Rev 2000; 10: 527-535.
3. Dautzelnberg B, Nikander K. *Choice of a device for each disease and medicine.* Eur Respir Rev 2000; 10: 545-548
4. Diot P, Bonfils P, Faurisson F, et al. *Proposed guidelines for aerosol therapy by means of nebulizer in France.* Eur Resp Rev 2000; 10:72, 206-209.
5. Neuman SP, Clark AR, Talee N, Clarke SW. *Lung deposition of 5 mg Intal from a pressurized metered dose inhaler assessed by radiotracer technique.* Int J Pharm 1991; 74: 203-208.
6. O' Callagan C, Clark AR, Milner AD. *Why nebulize for more than five minutes?* Arch Dis Child 1989; 64: 1270-1273.
7. Kendrick AH, Smith EC, Denyer J. *Nebulizers: fill volume, residual volume and matching of nebulizer to compressor.* Respir Med 1991; 89: 157-159.
8. Dennis JH, Stenton SC, Beach JR, et al. *Jet and ultrasonic nebulizer output: use of a new method for direct measurement of aerosol output.* Thorax 1990; 45: 728-732.
9. Muers MF. *The rationale use nebulizers in clinical practice.* Eur Respir Rev 1997; 7: 189-197.

La terapia inalatoria in pediatria: pMDI

Inhalation therapy in pediatrics: pMDIs

Parole chiave: asma, bambini, inalatori predosati pressurizzati (pMDIs), inalatori predosati attivati dal respiro (autoinhaler), HFAs

Key words: asthma, children, pressurized metered-dose inhalers (pMDIs), breath-actuated metered-dose inhalers (autoinhaler), HFAs

Riassunto. Gli inalatori predosati pressurizzati (pMDIs) sono i più diffusi sistemi per l'erogazione dei farmaci nell'asma bronchiale. I pMDIs sono semplici da mettere in uso ma difficili da impiegare correttamente. Il farmaco viene erogato a velocità elevata e la maggior parte impatta a livello dell'orofaringe. Molti bambini utilizzano i loro pMDIs in maniera non corretta ed è necessario mostrare loro la giusta tecnica di inalazione per garantire l'efficacia del trattamento.

Gli inalatori predosati attivati dal respiro (autoinhaler) posseggono al loro interno un "grilletto" che viene automaticamente attivato dall'inspirazione. In teoria, questo sistema riduce la necessità per il paziente di coordinare l'erogazione del farmaco con l'inalazione anche se non elimina il "cold freon effect" cioè l'interruzione dell'inspirazione durante l'erogazione del farmaco. All'interno dei pMDIs il farmaco è in soluzione o in sospensione con il surfattante; i gas sono rappresentati dagli HFAs che oggi hanno sostituito i CFCs poiché hanno minori effetti sullo strato d'ozono.

Summary. Pressurized metered-dose inhalers (pMDIs) are the most used inhalation drug delivery devices for bronchial asthma. pMDIs are easy to actuate, but difficult to use properly. The drug is emitted at high speed and most impacts in the oropharynx. Many children use their metered-dose inhalers incorrectly and need to be shown the correct inhalation technique to improve the efficacy of the treatment. Breath-actuated metered-dose inhalers (autoinhaler) incorporate a trigger that is activated during inhalation. In theory, this reduces the need for the patient or care-giver to coordinate the activation of the metered-dose inhaler with inhaling. In reality, this does not prevent the "cold freon effect" on the patient, who temporarily interrupts breathing or has a suboptimal inspiration the moment the drug is being delivered. The drug inside the pMDI is in solution or in suspension with surfactant; the gases used today are HFAs, which have taken the place of the less eco-compatible CFCs.

Accettata per la pubblicazione il 10 ottobre 2003.

Corrispondenza: Dott. Michele Miraglia Del Giudice, Clinica Pediatrica, II Università di Napoli, via Sant'Andrea delle Dame 4, 80138 Napoli; e-mail: michele.miraglia@unina2.it

Introduzione

Introdotti nel 1956, gli erogatori di aerosol pressurizzato predosato per uso bronchiale, noti anche come pMDI (pressurized metered-dose inhaler) o più comunemente come spray predosati, rappresentano il più diffuso sistema di erogazione per farmaci inalatori; è stato calcolato, infatti, che oltre 300 milioni di questi apparecchi sono annualmente venduti in tutto il mondo (1).

Rispetto agli altri sistemi di erogazione, sono caratterizzati dal miglior equilibrio tra costo-tecnica di esecuzione-beneficio terapeutico (2-4). I principali vantaggi di tale sistema di erogazione consistono in:

- impiego rapido e abbastanza semplice
 - maneggevolezza e portatilità
 - multidose
 - spesso poco costoso
- mentre i principali *svantaggi* sono rappresentati essenzialmente da:
- tecnica inalatoria difficile nei bambini di età pre-scolare (senza distanziatore)
 - necessità dell'uso di propellenti
 - elevata deposizione orofaringea (senza distanziatore)
 - mancanza di un conta-dose
 - presenza di potenziale interferenza di alcuni fattori

capaci di modificare l'aerosol generato (solo per quelli contenenti CFC).

I pMDI sono costituiti da una bomboletta pressurizzata all'interno della quale il principio attivo si trova in soluzione o, più spesso, in sospensione con surfattanti, che facilitano la dispersione del principio attivo e consentono la lubrificazione della valvola dosatrice. Sono presenti, inoltre, propellenti gassosi che danno luogo ad un finissimo spruzzo quando viene aperta la valvola dosatrice e qualche volta anche aromatizzanti, che ne migliorano la palatabilità.

A sua volta la bomboletta, rivolta verso il basso, è alloggiata in un guscio di plastica; esercitando una pressione sul fondo della bomboletta viene rilasciata nell'ambiente esterno, grazie al propellente, una quantità predeterminata di farmaco sotto forma di aerosol eterodisperso (5).

Il diametro iniziale delle particelle, angolatura e velocità d'emissione dello spray, caratterizzano la cosiddetta *piuma di aerosol generata*, le cui dimensioni sono estremamente importanti nella deposizione del farmaco a livello delle vie aeree inferiori.

Deposizione delle particelle aerosolizzate a livello delle vie aeree

È ormai noto che le particelle aerosolizzate, per depositarsi efficacemente a livello delle vie aeree inferiori, devono avere un diametro aerodinamico mediano di massa (MMAD) compreso tra 0,5 e 5 μm denominato "*frazione respirabile di un aerosol*". Negli spray predosati tale *frazione* dipende dal tempo di evaporazione del propellente e dalla distanza di erogazione.

Appena rilasciato all'esterno, infatti, l'aerosol presenta una velocità d'emissione di circa 50 m/sec con un MMAD delle particelle di circa 30-40 μm ed è pressoché inutilizzabile dal punto di vista terapeutico. Subito dopo però, grazie all'evaporazione del propellente, la velocità diminuisce rapidamente sino ad arrivare, a circa 10 cm di distanza dalla valvola, approssimativamente a 10 m/sec. con un MMAD di 2-3 μm ed assumere, così, una configurazione ottimale per una corretta deposizione nelle vie aeree inferiori (6).

Fattori capaci di modificare la piuma di aerosol erogata

Alcuni fattori possono modificare la piuma di aerosol erogata da un pMDI; il controllo di tali fattori è necessario per non creare interferenze con

la quota di farmaco destinata alle vie aeree (7). Tra questi abbiamo:

- la *mancata utilizzazione* dello spray per alcuni giorni può diminuire la dose erogata. Ciò si verifica per una parziale evaporazione del propellente e basterà una singola attivazione "a vuoto" per ripristinare il normale funzionamento;
- se lo spray è utilizzato oltre il numero di dosi stabilite, si assiste ad un progressivo e non prevedibile *affievolimento* della quantità di farmaco erogato;
- una *conservazione* non corretta del farmaco può influire sulla dose erogata alla prima attuazione dello spray; tale fenomeno, tuttavia, non si presenta con tutti i prodotti poiché dipende dall'interazione farmaco-contenitore-valvola;
- la mancata pulizia del boccaglio e dell'orifizio di erogazione del farmaco, infine, può non garantire l'adeguatezza e la ripetibilità della dose erogata.

Tecnica di inalazione

Una tecnica inalatoria più o meno corretta può condizionare notevolmente la dose terapeutica del farmaco erogato e la presenza di eventuali effetti collaterali locali e/o generali.

Tramite pMDI, infatti, la deposizione del farmaco a livello delle vie aeree periferiche raggiunge circa il 10-15% della dose erogata, mentre l'80% si deposita a livello dell'orofaringe e il restante 10% è trattenuto nell'inalatore. Inoltre la deposizione intrapolmonare del farmaco è condizionata anche dal flusso inspiratorio del soggetto; infatti, a parità di corretta tecnica inalatoria, bassi flussi inspiratori (<30 l/m) favoriscono maggiormente la deposizione delle particelle nelle vie aeree periferiche (8). Recentemente è stata applicata ad alcuni farmaci erogati tramite pMDI (salbutamolo, DSCG, triamcinolone) una nuova tecnica costruttiva denominata "PulmoSphere", che permette di ottenere un più fine particolato e un'aerosolizzazione più efficiente, con significativo aumento della deposizione intrapolmonare del farmaco e diminuzione di quella orofaringea rispetto alla formulazione convenzionale (9).

Per ottenere, pertanto, una corretta assunzione del farmaco è indispensabile fornire al paziente precise raccomandazioni (*Tabella 1*).

La mancata osservazione di alcune di tali regole può comportare una diminuzione della deposizione intrapolmonare del farmaco anche del 50% (10, 11). In età pediatrica, è quindi sempre necessario illustrare accuratamente, anche con dimostrazioni

Tabella 1 Tecnica di inalazione con MDI.

Rimuovere il cappuccio di protezione ed agitare bene la bomboletta
Tenere la bomboletta tra indice e pollice, in posizione verticale con il bocchaglio in basso
Espirare profondamente e piuttosto lentamente
Porre il bocchaglio a 4-5 cm dalla bocca aperta
Iniziare ad inspirare lentamente. Ad inspirio appena iniziato, attivare l'erogatore senza interrompere l'atto inspiratorio
Trattenere il respiro almeno 5-10 secondi
Respirare lentamente
Attendere circa 1 minuto prima di erogare una seconda dose

pratiche, il loro funzionamento e la tecnica di assunzione per poi verificare con regolarità nel tempo la corretta applicazione (12, 13).

Autoinalatori

Proposti da Baum nel 1988 (14) per ovviare al problema dell'incoordinazione mano-polmone (15), gli autoinalatori sono costituiti da uno spray pressurizzato dotato di un meccanismo a molla che, una volta caricato, è capace di liberare automaticamente con l'inspirazione una dose costante e predeterminata di farmaco a bassi flussi inspiratori (generalmente <30 l/m).

La tecnica d'inalazione è quindi più semplice e facile da apprendere (16), specie per i soggetti che non sanno usare correttamente i classici pMDI, con sensibile miglioramento non solo della deposizione intrapolmonare del farmaco (17-20), ma anche dei costi di gestione globale della malattia asmatica (21, 22). Possedendo, inoltre, un minore quantitativo di CFC (circa 50-60% in meno rispetto ai pMDI) producono minori danni al paziente, (broncospasmo paradossale e cold freon effect), e all'ambiente (23).

CFC e HFA

Utilizzati per la prima volta nel 1930 come refrigeranti, i clorofluorocarburi (CFC), in particolare il CFC11, CFC12 e il CFC114, sono stati i propellenti utilizzati fino a poco tempo fa per i pMDI. Possiedono, infatti, molti requisiti ideali per un propellente per uso medico essendo atossici, non infiammabili, inerti chimicamente, inodori, insapori ed eccezionalmente stabili.

A partire dagli anni '70, tuttavia, è stato segnalato il loro effetto sulla deplezione della fascia stratosferica dell'ozono (24). Tale fascia, posta ad un'altezza di circa 15-30 Km, circonda completamente il globo terrestre ed agisce come uno scudo protettivo assorbendo le radiazioni ultraviolette B (U.V.B.). L'ozono prodotto dall'ossigeno atmosferico, grazie alle radiazioni solari, è continuamente sintetizzato e degradato tramite un processo dinamico finemente equilibrato che può facilmente alterarsi. L'alterazione della fascia d'ozono può nuocere non solo all'ambiente, ma anche alla salute essendo responsabile di una maggiore incidenza di tumori cutanei e cataratta.

Il meccanismo attraverso il quale i CFC possono degradare la fascia dell'ozono sembra ormai abbastanza chiarito. I CFC, raggiunta la stratosfera liberano, ad opera delle radiazioni U.V., cloro che interreagisce con l'ozono formando monossido di cloro (ClO) ed ossigeno molecolare (O₂). Il ClO prodotto è in grado a sua volta di reagire rapidamente con un atomo di ossigeno formando nuovamente O₂ e Cl che reagisce nuovamente con una molecola di ozono, generando così un circolo vizioso. Poiché i CFC sono eccezionalmente stabili, permangono a lungo nella stratosfera e tale processo di degradazione della fascia dell'ozono può continuare per anni (25).

Nel 1987 il protocollo di Montreal ha sancito la progressiva sostituzione dei CFC con altre sostanze non dannose per l'ozono. Dopo anni di studio l'attenzione si è concentrata su una classe di composti, gli idrofluoroalcani (HFA). Si tratta di molecole formate da atomi di carbonio, idrogeno e fluoro con molte caratteristiche indispensabili ad un propellente per MDI: sono inerti, non infiammabili, non reagiscono con i principi attivi presenti nella bomboletta, non possiedono attività sull'ozono stratosferico. Persistono, comunque, nella stratosfera per circa quindici anni, ma contribuiscono 10 volte meno dei CFC al riscaldamento del pianeta. In particolare due composti, HFA-134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) e HFA-227 (1,1,1,2,3,3,3-eptafluoropropano), sono risultati particolarmente adatti ad essere utilizzati come propellenti per uso medico (26, 27). La scelta di tali composti ha comportato, tuttavia, un notevole sforzo progettuale per adattare il pMDI al nuovo propellente. In primo luogo, l'impossibilità di utilizzare surfattanti come l'acido oleico o lecitina, insolubili negli HFA, ha reso necessario l'impiego di

cosolventi come l'etanolo per solubilizzare i farmaci e rendere stabile e riproducibile la dose erogata (28). L'uso di cosolventi, tuttavia, comporta un deterioramento delle guarnizioni in gomma con cattivo funzionamento dei componenti la valvola che, pertanto, sono stati progettati ex novo (29). Tale riprogettazione ha modificato profondamente alcune caratteristiche tipiche dei pMDI, senza peraltro alterare la veste estetica rispetto alle formulazioni precedenti.

Il volume di farmaco emesso dai pMDI-HFA è minore, meno veloce e ad una temperatura più elevata (14°C vs -2°C) rispetto ai pMDI-CFC; di conseguenza il paziente avvertirà un impatto in orofaringe del farmaco più "soffice", con scomparsa pressoché completa del *cold freon effect* tipico del pMDI-CFC (30). Anche il fenomeno dell'*affievolimento* e della *mancata utilizzazione* non sono stati riscontrati utilizzando i nuovi propellenti. Infine a differenza degli inalatori classici, nei quali si verifica una riduzione della dose erogata per temperature <0°, il funzionamento dei pMDI-CFC non risente delle basse temperature ambientali (31).

È importante sottolineare che il paziente dovrebbe essere informato della sostituzione del propellente perché potrebbe accorgersi di alcune piccole differenze (rumore dello spruzzo, sensazione dello spruzzo in gola, gusto) che, se non opportunamente segnalate, potrebbero provocare una diminuzione di adesione alla terapia o addirittura una sua sospensione (32).

La riformulazione dei farmaci con HFA è stata interpretata in modo diverso dall'industria farmaceutica. Per alcune molecole, infatti, si è voluto riproporre le già soddisfacenti caratteristiche della collaudata formulazione con CFC, mentre per altre ha rappresentato l'occasione per migliorarne la proprietà (33).

Una delle prime sostanze ad essere stata riformulata con HFA è stato il salbutamolo.

Numerosi studi, in vitro ed in vivo, hanno testimoniato un comportamento pressoché sovrapponibile tra la formulazione con CFC e HFA (34-39).

Quest'ultima, tuttavia, sembrerebbe in grado di determinare livelli plasmatici di salbutamolo significativamente più elevati 20 minuti dopo la somministrazione del farmaco, probabilmente per la minore velocità d'erogazione dovuta all'HFA e di conseguenza migliore deposizione periferica con maggiore biodisponibilità di salbutamolo (40). Solo uno studio ha riportato un incremento dei livelli di etanolo nell'esalato (per la presenza di etanolo come cosolvente) (41).

Analogamente il fenoterolo ha mostrato una deposizione lievemente migliore se riformulato con HFA (42, 43).

Anche il DSCG, riformulato con HFA, ha mostrato efficacia e tollerabilità sovrapponibili a quella con CFC (44).

Per quanto riguarda gli steroidi inalatori, il fluticasone propionato-HFA (45-48) e il triamcinolone acetone-HFA (49, 50) presentano il medesimo profilo di efficacia, sicurezza e tollerabilità rispetto ai precedenti con CFC. Utilizzando alti dosaggi (fluticasone-propionato 1000 mcg/die), tuttavia, tale profilo sembra essere migliore per la formulazione con HFA rispetto a quella con CFC grazie ad una minore azione sistemica (51).

Il beclometasone dipropionato (BDP), invece, è stato riformulato sotto forma di soluzione invece che di sospensione ottenendo così una più fine aerosolizzazione rispetto alla precedente (52, 53). Di conseguenza essendo il MMAD del BDP-HFA minore (1,1 µm vs 4 µm con CFC), è migliorata la deposizione intrapolmonare di farmaco, con il vantaggio di potere dimezzare il dosaggio utilizzato (100-200 µg vs 200-400 µg) e di ridurre gli effetti collaterali locali e generali (54), anche per trattamenti a lungo termine (55).

Analogamente anche la flunisolide riformulata con HFA è caratterizzata da una più fine aerosolizzazione (1,2 µm vs 3,8 µm) e di conseguenza è possibile ridurre la dose ad 1/3 di quella utilizzata in precedenza con CFC per ottenere uguale profilo di sicurezza ed efficacia (56-59).

Bibliografia

1. Braunstein G, Sharma R. *The pressurized metered-dose inhaler (pMDI) remains the most commonly prescribed device for the delivery of inhaled asthma medications.* *Respir Med* 2000; 94: S1-2.
2. Terzano C. *Pressurized metered dose inhalers and add-on devices.* *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14 (5): 351-366.
3. Ram FS, Wright J, Brocklebank D, White JE. *Systematic review of clinical effectiveness of pressurised metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering beta (2) agonists bronchodilators in asthma.* *BMJ* 2001; 323: 901-905.
4. Brocklebank D, Wright J, Cates C. *Systematic review of clinical effectiveness of pressurised metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering corticosteroids in asthma.* *BMJ* 2001; 323: 896-900.
5. Schultz RK. *Drug delivery characteristics of metered-dose inhalers.* *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 284-287.
6. Società Italiana di Pediatria. Gruppo di Studio di Broncopneumologia. *Consensus conference su: L'aerosolterapia in età pediatrica.* *Rivista di Broncopneumologia Pediatrica* 1993; 5: 1-47.
7. De Benedictis FM. *Erogatori di aerosol ad uso bronchiale e nasale.* *RIaip* 2000; XIV (S2): 73-87.
8. Pauwels R, Newman S, Borgstrom L. *Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers.* *Eur Respir J* 1997; 109: 2127-2138.
9. Hirst PH, Pitcairn GR, Weers JG, et al. *In vivo lung deposition of hollow porous particles from a pressurized metered dose inhaler.* *Pharm Res* 2002; 19 (3): 258-264.
10. Newman SP. *Deposition of pressurized aerosols in the human respiratory tract.* *Thorax* 1981; 36: 52-55.
11. Dolovich M, Ruffin RE, Roberts R, Newhouse MT. *Optimal delivery of aerosols from metered-dose inhalers.* *Chest* 1981; 80: 911-915.
12. Marguet C, Couderc L, Le Roux P, et al. *Inhalation treatment: errors in application and difficulties in acceptance of the devices are frequent in wheezy infants and young children.* *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 224-230.
13. Lenney J, Innes JA, Crompton GK. *Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices.* *Respir Med* 2000; 94 (5): 496-500.
14. Baum EA. *Design, development and testing of a new breath actuated inhaler.* In: "Inspiration Development in the inhalation therapy". York-England: The Medicine Publishing Foundation 1988; 20-30.
15. Schecker MH, Wilson AF, Mukai DS, et al. *A device for overcoming discoordination with metered-dose inhalers.* *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 783-789.
16. Pedersen S, Mortensen S. *Use of different inhalation devices in children.* *Lung* 1990; 168: 653-657.
17. Newman SP, Weisz AW, Talaei N, Clarke SW. *Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique.* *Thorax* 1991; 46 (10): 712-716.
18. Le Cocquic Y, Zureik M. *Evaluation of the everyday use of a metered dose aerosol triggered by inhalation (the "Autohaler" system).* *Rev Pneumol Clin* 1997; 53 (1): 13-19.
19. Kamin WE, Genz T, Roeder S, et al. *Mass output and particle size distribution of glucocorticosteroids emitted from different inhalation devices depending on various inspiratory parameters.* *J Aerosol Med* 2002; 15: 65-73.
20. Agertoft L, Laulund LW, Harrison LI, Pedersen S. *Influence of particle size on lung deposition and pharmacokinetics of beclomethasone dipropionate in children.* *Pediatr Pulmonol* 2003; 35 (3): 192-199.
21. Langley PC. *The technology of metered-dose inhalers and treatment costs in asthma: a retrospective study of breath actuation versus traditional press-and-breathe inhalers.* *Clin Ther* 1999; 21: 236-253.
22. Price D, Thomas M, Mitchell G, et al. *Improvement of asthma control with a breath-actuated pressurised metered dose inhaler (BAI): a prescribing claims study of 5556 patients using a traditional pressurised metered dose inhaler (MDI) or a breath-actuated device.* *Respir Med* 2003; 97 (1): 12-19.

- 23.** Larsen JS. Administration errors with a conventional metered dose inhaler versus a novel breath actuated device. *Ann Allergy* 1993; 71: 103-106.
- 24.** Molina MJ, Rowland FS. Stratospheric sink for chlorofluoromethanes: Chlorine atom-catalyzed destruction of ozone. *Nature* 1974; 249: 810-814.
- 25.** Matthys H. CFC and their effect on the ozone layer: the Montreal Protocol and consequences for physician. *Eur Respir Rev* 1997; 7 (41): 29-31.
- 26.** Cripps A, Riebe M, Schulze M, Woodhouse R. Pharmaceutical transition to non-CFC pressurized metered dose inhalers. *Respir Med* 2000; 94: S3-9.
- 27.** Dolovich M. New delivery systems and propellants. *Can Respir J* 1999; 6: 290-295.
- 28.** Brindley A. The chlorofluorocarbon to hydrofluoroalkane transition: the effect on pressurized metered dose inhaler suspension stability. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (6): S221-S260.
- 29.** Cummings HR. Pressurized metered-dose inhalers: Chlorofluorocarbon to hydrofluoroalkane transition-valve performance. *J All Clin Immunol* 1999; 104: S230-S235.
- 30.** Hartung TK, Allbutt H, Dewar M, et al. Moving from CFC aerosol to HFA aerosol or dry powder inhalers: what do patients think? *Respiration* 2002; 69: 314-319.
- 31.** June D. Achieving the change: challenges and successes in the formulation of CFC-free MDIs. *Eur Resp Rev* 1997; 7 (41): 32-34.
- 32.** Cripps A, Riebe M, Schulze M, Woodhouse R. Pharmaceutical transition to non-CFC pressurized metered dose inhalers. *Respir Med* 2000; 94 Suppl B: S3-9.
- 33.** Borgstrom L. The pharmacokinetics of inhaled hydrofluoroalkane formulations. *Clin Immunol* 1999; 104: S246-249.
- 34.** Cheng YS, Fu CS, Yazzie D, Zhou Y. Respiratory deposition patterns of salbutamol pMDI with CFC and HFA-134a formulations in a human airway replica. *J Aerosol Med* 2001; 14 (2): 255-266.
- 35.** Langley SJ, Sykes AP, Batty EP, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of single doses of HFA 134a albuterol and CFC albuterol in mild-to-moderate asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 488-493.
- 36.** Hawksworth RJ, Sykes AP, Faris M, et al. Albuterol HFA is as effective as albuterol CFC in preventing exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88 (5): 473-477.
- 37.** Giannini D, Di Franco A, Bacci E, et al. The protective effect of salbutamol inhaled using different devices on methacholine bronchoconstriction. *Chest* 2000; 117: 1319-1323.
- 38.** Shapiro GS, Klinger NM, Ekholm BP, Colice GL. Comparable bronchodilation with hydrofluoroalkane-134a (HFA) albuterol and chlorofluorocarbons-11112 (CFC) albuterol in children with asthma. *J Asthma* 2000; 37 (8): 667-675.
- 39.** Lumry W, Noveck R, Weinstein S, et al. Switching from Ventolin CFC to Ventolin HFA is well tolerated and effective in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 297-303.
- 40.** Clark D, Lipworth B. Lung bioavailability of chlorofluorocarbon free, dry powder and chlorofluorocarbon containing formulations of salbutamol. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 247-249.
- 41.** Barry PW, O'Callaghan C. New formulation metered-dose inhaler increases breath alcohol levels. *Respir Med* 1999; 93: 167-168.
- 42.** Goldberg J, Bohning W, Schmidt P, Freund E. Fenoterol hydrobromide delivered via HFA-MDI or CFC-MDI in patients with asthma: a safety and efficacy comparison. *Respir Med* 2000; 94 (10): 948-953.
- 43.** Newman S, Pitcairn G, Steed K, et al. Deposition of fenoterol from pressurized metered-dose inhalers containing hydrofluoroalkanes. *J All Clin Immunol* 1999; 104: S253-256.
- 44.** Furukawa C, Atkinson D, Forster TJ, et al. Controlled trial of two formulations of cromolyn sodium in the treatment of asthmatic patients > or = 12 years of age. Intal Study group. *Chest* 1999; 116 (1): 65-72.
- 45.** Lyttle B, Gilles J, Panov M, et al. Fluticasone propionate 100 microg bid using a non-CFC propellant, HFA 134a, in asthmatic children. *Can Respir J* 2003; 10 (2): 103-109.
- 46.** Perruchoud AP, Lundback B, Yigla M, Sykes AP. Clinical efficacy and safety of fluticasone propionate

- 1 mg per day administered via a HFA 134a pressurized metered dose inhaler to patients with moderate to severe asthma. International study group. *Respir Med* 2000; 94 Suppl B: S35-41.
- 47.** Mackie AE, McDowall JE, Ventresca P, et al. Systemic exposure to fluticasone propionate administered via metered-dose inhaler containing chlorofluorocarbon or hydrofluoroalkane propellant. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39 (Suppl 1): 17-22.
- 48.** Kunka R, Andrews S, Pimazzoni M, et al. From hydrofluoroalkane pressurized metered dose inhalers (pMDIs) and comparability with chlorofluorocarbon pMDIs. *Respir Med* 2000; 94 (Suppl B): S10-16.
- 49.** Nelson HS, Kane RE, Petillo J, Banerji D. Long-term safety of a non-chlorofluorocarbon-containing triamcinolone acetonide inhalation aerosol in patients with asthma. *Azmecort HFA Study Group. J Asthma* 2000; 37: 145-152.
- 50.** Hirst PH, Pitcairn GR, Richards JC, et al. Deposition and pharmacokinetics of an HFA formulation of triamcinolone acetonide delivered by pressurized metered dose inhaler. *J Aerosol Med* 2001; 14 (2): 155-165.
- 51.** Fowler SJ, Orr LC, Sims EJ, et al. Therapeutic ratio of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon formulations of fluticasone propionate. *Chest* 2002; 122: 618-623.
- 52.** Fireman P, Prenner BM, Vincken W, et al. Long-term safety and efficacy of a chlorofluorocarbon-free beclomethasone dipropionate extrafine aerosol. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86 (5): 557-565.
- 53.** Busse WW, Brazinsky S, Jacobson K, et al. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. *J All Clin Immunol* 1999; 104: 1215-1222.
- 54.** Vanden Burgt JA, Busse WW, Martin RJ, et al. Efficacy and safety overview of a new inhaled corticosteroid, QVAR (hydrofluoroalkane-beclomethasone extrafine inhalation aerosol), in asthma. *J All Clin Immunol* 2000; 106: 1209-1226.
- 55.** Pedersen S, Warner J, Wahn U, et al.; Pediatric Study Group Growth. Systemic safety, and efficacy during 1 year of asthma treatment with different beclomethasone dipropionate formulations: an open-label, randomized comparison of extrafine and conventional aerosols in children. *Pediatrics* 2002; 109 (6): e92.
- 56.** Nolting A, Sista S, Abramowitz W. Flunisolide HFA vs flunisolide CFC: pharmacokinetic comparison in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 2001; 22 (9): 373-382.
- 57.** Martin RJ. Therapeutic significance of distal airway inflammation in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002; 109(2): 447-460.
- 58.** Nolting A, Sista S, Abramowitz W. Single-dose study to compare the pharmacokinetics of HFA flunisolide and CFC flunisolide. *J Pharm Sci* 2002; 91: 424-432.
- 59.** Corren J, Nelson H, Greos LS, et al. Effective control of asthma with hydrofluoroalkane flunisolide delivered as an extrafine aerosol in asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87 (5): 405-411.

Elio Novembre, Maria Grazia Monaco, Francesca Mori, Claudia Calogero

Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze - Azienda Ospedaliera "A. Meyer"

Gli spaziatori nel trattamento dell'asma bronchiale del bambino

Spacers in the treatment of childhood bronchial asthma

Parole chiave: spaziatori, asma, bambini

Key words: spacers, asthma, children

Riassunto. Le correnti Linee Guida sul trattamento dell'asma del bambino suggeriscono l'uso estensivo della terapia inalatoria. Per i bambini di età inferiore ai 6 anni, la via di somministrazione preferenziale è quella che utilizza lo spray predosato più distanziatore. Numerosi studi hanno, infatti, dimostrato che i nebulizzatori non sono più efficaci dello spray più distanziatore nel trasporto della terapia aerosolica antiasmatica. Vi sono alcune differenze tra gli spaziatori in commercio che riguardano il volume, la forma, la presenza di valvole, il tipo di materiale, lo spazio morto e che possono modificare anche in modo significativo la quantità di farmaco che raggiunge i polmoni. È pertanto opportuno che il medico che utilizza tali strumenti sia a conoscenza di questi fattori per un loro uso ottimale.

Summary. Current consensus guidelines advocate the use of inhalation therapy for all children with asthma. For children under 6 years of age, the preferential way of administration should be the metered-dose inhaler (MDI)-spacer combination, as many studies have shown this is just as effective as nebulizers in delivering antiasthmatic therapy. Spacers commercially available differ as to volume, form, material (metal, plastic), number of valves, dead space, and electrostatic charge. Because these parameters can significantly change the pulmonary deposit of the drug inhaled, physicians should keep these factors in mind so to choose the option most suitable for the patient.

Accettata per la pubblicazione il 13 ottobre 2003.

Corrispondenza: Prof. Elio Novembre, Dipartimento di Pediatria - Azienda "Meyer", Via L. Giordano 13, 50132 Firenze; e-mail: e.novembre@meyer.it

Introduzione

Gli spaziatori sono strumenti che si interpongono fra l'erogatore predosato (metered-dose inhaler o MDI) e la bocca del paziente che hanno notevolmente facilitato il trattamento inalatorio dei soggetti non collaboranti (1).

Vi sono due principali vantaggi nell'uso di questi strumenti:

1. riducono i problemi legati alla necessaria coordinazione erogazione-inalazione dei MDI;
2. aumentano di conseguenza la quantità di farmaco che raggiunge i polmoni, e minimizzano le complicanze che conseguono alla deposizione oro-faringea che inevitabilmente si verifica a causa dell'elevata velocità di uscita del farmaco (2).

Gli spaziatori costituiscono in pratica dei serbatoi temporanei di aerosol in cui le particelle rallentano

la loro velocità e diminuiscono in volume con il risultato che il tempo disponibile per l'inalazione aumenta, l'impatto sul faringe si riduce e la frazione respirabile della dose erogata aumenta.

È stato calcolato che all'uscita della valvola dosatrice dei MDI il diametro aeromediano di massa (AMMD) delle particelle aerosoliche è di circa 40 μm , mentre a 10 cm di distanza dalla valvola esso si riduce notevolmente (fino a 2-3 μm) (3). Le particelle appena erogate assumono forme diverse, da sferiche ad ellittiche, assumendo i caratteri degli aerosol aerodispersi. La loro velocità è di 30-50 metri/sec in prossimità del foro di erogazione e decresce rapidamente fino a 10 metri/sec a 10 cm di distanza dalla valvola.

Gli spaziatori consentono quindi sia un importante rallentamento della velocità delle particelle inalatorie sia una diminuzione del loro AMMD.

Spaziatori rudimentali sono stati inizialmente proposti (ad esempio bicchieri di carta oppure bottigliette di plastica da 500 ml per bibite con un foro praticato sul fondo da cui si somministrava lo spray). Successivamente sono stati prodotti a livello industriale strumenti che utilizzano materiali rigidi con idoneo alloggiamento per gli spray con l'introduzione nell'apparato di valvole o altri meccanismi che permettono il flusso dell'aria attraverso lo spaziatore solo durante l'inspirazione.

Va tuttavia sottolineato che le bottigliette di plastica usate come spaziatori "adattati" sono egualmente efficienti rispetto agli spaziatori del commercio (4) nella terapia dell'asma, pur non presentando le stesse garanzie di robustezza, facilità di uso e di manutenzione.

L'adattamento a spaziatore di una normale bottiglietta di acqua minerale da 500 ml consiste in:

1. lavare la bottiglietta con acqua e sapone da piatti e lasciare asciugare all'aria, per ridurre l'effetto elettrostatico;
2. fare un buco alla base della bottiglietta il più possibile simile al boccaglio dello spray dosato. Sigillare bene con nastro adesivo o colla;
3. erogare 15 spruzzi dello spray per eliminare completamente l'effetto elettrostatico;
4. far inalare i bambini maggiori di 3 anni attraverso il collo della bottiglietta come se fosse il boccaglio;

5. per i bambini più piccoli questo sistema ovviamente non è consigliabile a meno di non adattare al collo della bottiglietta mascherine a basso costo (reperibili in alcuni paesi come l'India). Questi spaziatori adattati vanno privilegiati tutte le volte che vi sono motivazioni economiche sufficienti.

Spaziatori in commercio

Gli spaziatori a disposizione in commercio variano a seconda di alcune caratteristiche fisiche come il volume (da 103 a 750 ml), la lunghezza (da 10 a 30 cm), la forma (cilindrica, conica, sferica, a pera), il materiale di costruzione (plastica, metallo, Terlux), la rigidità (rigida, collassabile), la presenza di valvole (presenti/assenti, con o senza valvole separate per l'inspirazione e l'espirazione), lo spazio morto (spazio comune alla linea inspiratoria ed espiratoria). Inoltre alcuni spaziatori possono essere equipaggiati anche con maschere facciali, bocchiali e adattatori per ventilatori (5).

Nelle *tabelle 1 e 2* e *figura 1* sono elencate le principali caratteristiche di alcuni spaziatori presenti in commercio in Italia e all'estero.

Le varie caratteristiche degli spaziatori, ma anche le caratteristiche del farmaco utilizzato, del tipo di MDI, e il pattern respiratorio del paziente influenzano la quantità di farmaco che raggiunge i polmoni (*Tabella 3*).

Tabella 1 Caratteristiche di alcuni distanziatori disponibili in Italia. I, inspiratoria; E, espiratoria.

Nome	Volume (ml)	Forma	Lunghezza (cm)	Valvole
Jet (Chiesi)	103	circolare	10	no
Aerochamber (Markos)	145	cilindrica	11	2 (I-E)
Fluspacer (Menarini)	305	cilindrica (Terlux)	20	1 (I)
Babyhaler (GlaxoSmithKline)	350	cilindrica	32	2 (I-E)
Volumatic (GlaxoSmithKline)	750	diamante	23	1 (I)

Tabella 2 Caratteristiche di alcuni distanziatori non disponibili in Italia. I, inspiratoria; E, espiratoria.

Nome	Volume	Forma	Valvole
ACE	170	pera	1 (I)
Nebuchamber	250	pera (metallo)	2 (I-E)
Inspire-easy	650	cilindrica (collassabile)	no
Nebuhaler	750	conica	1 (I)
Fisionair	800	diamante	1 (I)



Figura 1 Spaziatori in commercio in Italia. a, Fluspacer; b, Volumatic; c, AeroChamber; d, Babyhaler.

Tabella 3 Fattori che influenzano la quantità di farmaco inalata dai distanziatori.

Volume
Carico elettrostatico
Numero di dosi erogate
Presenza di valvole in-espирatorie e spazio morto
Forma della mascherina
Materiale di costruzione
Tipo di respiro
Propellente dello spray
Modalità di lavaggio
Combinazione farmaco-spaziatore

Fattori che influenzano la quantità di farmaco inalata dai distanziatori

Per quello che riguarda la valutazione dell'importanza del *volume* dello spaziatore, i risultati degli studi eseguiti non sono sempre concordanti e vanno quindi interpretati in relazione alla metodologia utilizzata e all'età dei soggetti studiati. In uno studio (6) condotto in bambini di 10-25 mesi spaziatori di volume notevolmente diverso (750, 260 e 140 ml) si dimostravano, infatti, egualmente efficienti nel trasporto del farmaco (budesonide).

Altri AA (7) non trovano significative differenze tra spaziatori di diverso volume nella capacità di migliorare il broncospasmo in un gruppo di bambini dopo inalazione di salbutamolo. D'altro canto in soggetti adulti l'assorbimento polmonare di salbutamolo nei 20 minuti dopo l'erogazione dell'MDI risulta aumentato con l'uso di spaziatori di grosso volume rispetto a quelli di piccolo volume (8). In altri studi (9), gli spaziatori di grosso volume rendono disponibile più farmaco rispetto a quelli piccoli, e queste differenze sono più marcate per alcuni farmaci (salbutamolo e cromoglicato) rispetto ad altri (budesonide). Sembra quindi che il volume del distanziatore sia importante soprattutto nel determinare la quantità di farmaco che rimane disponibile per l'inalazione ma da un punto di vista clinico le differenze di volume non sempre risultano significative.

Nella scelta del volume del distanziatore va comunque considerato che:

a. la possibilità di inalare le particelle aerosoliche presenti nel distanziatore varia a seconda della collaborazione del bambino (capacità di eseguire un'inspirazione prolungata partendo dal volume residuo). Se il bambino collabora, bisogna utilizzare un unico (max 2) atti inspiratori. Se il bambino non collabora e respira a volume corrente, il numero

di atti respiratori dopo l'erogazione deve essere sufficiente a vuotare completamente il distanziatore, e naturalmente tanto più piccolo sarà il bambino tanto minore sarà il suo volume corrente e quindi maggiore sarà il numero degli atti respiratori necessari (tenere presente che il volume corrente nel lattante è di circa 9-10 ml/kg e nel bambino è di circa 7 ml/kg);

b. il tempo in cui il farmaco è a disposizione nel distanziatore dopo l'erogazione (residential time) per un'inalazione ottimale è di 5-10 secondi. Dopo 10 secondi la dose inalata si riduce di circa il 50% e dopo 20 secondi del 70-80% (10, 11).

Se il tempo utile a disposizione per inalare il farmaco presente nel distanziatore è breve, nell'ordine dei 10 secondi, e se il bambino non collabora ad eseguire un'inspirazione profonda, il volume ideale del distanziatore per un determinato bambino deve, quindi, tener conto del volume corrente e del numero di atti respiratori che quel bambino riesce a compiere in così pochi secondi. Pertanto forse nei bambini piccoli non collaboranti i distanziatori di piccolo volume, che assicurano una maggiore concentrazione di aerosol, sono preferibili.

La migliore *tecnica di inalazione* da spaziatori in soggetti collaboranti è quella di inalare lentamente (<30 L/min) e di trattenere il respiro per circa 10 secondi dopo l'inalazione, anche se in questo modo, per le considerazioni su esposte, poco farmaco rimane nello spaziatore disponibile per la seconda inspirazione. I soggetti non collaboranti devono inalare a volume corrente per 3-5 volte con mascherina o con boccaglio a seconda dei casi.

Come già accennato, la deposizione polmonare di farmaco è influenzata *dal carico elettrostatico* delle pareti degli spaziatori di plastica. Gli spaziatori di metallo (Nebuchamber) (12) non hanno carico elettrostatico. Un altro materiale non elettrostatico è il Terlux, utilizzato in un recente spaziatore di nuova generazione (13).

È stato riportato che l'uso di spaziatori metallici (non elettrostatici) forniti di doppia valvola (inspiratoria ed espiratoria) e senza spazio morto consente a bambini piccoli di inalare maggiore quantità di farmaco (budesonide) rispetto ad altri spaziatori di plastica di volume maggiore o minore e forniti di 1 o 2 valvole (14). Questo implica che il materiale (elettrostatico o meno) è importante più del volume nel caratterizzare uno spaziatore (15). Il materiale di costruzione, infatti, influenza notevolmente la deposizione passiva dell'aerosol nel distanziatore:

nei distanziatori di metallo il tempo di dimezzamento del farmaco nell'aerosol è di 2-3 volte superiore rispetto a spaziatori di plastica (16). È stato anche calcolato che la dose disponibile per l'inalazione è almeno doppia (40% rispetto al 20%) se si usano spaziatori in metallo rispetto a quelli di plastica, e che la sostanziale variabilità intra soggetto della dose inalata che si verifica normalmente è minore con gli spaziatori non elettrostatici (17).

Quando si usano spaziatori di plastica un accorgimento per superare l'effetto elettrostatico consiste nel cosiddetto "priming" dello spaziatore (10-20 spruzzi di farmaco a vuoto per saturare le cariche elettrostatiche della plastica). Un altro accorgimento suggerito è quello di lavare lo spaziatore immergendolo semplicemente in una soluzione detergente e facendolo poi asciugare all'aria (18, 19). Se si usa un normale detergente ionico (del tipo di quelli usati per lavare i piatti), lo spaziatore va immerso per pochi minuti in una qualsiasi diluizione (da 1/125 a 1/10000) e fatto asciugare da solo per 12-24 ore; in questo modo l'effetto antistatico che si acquisisce sembra durare per più di 4 settimane (20).

Quando il carico elettrostatico dei distanziatori di plastica viene annullato, non vi sono differenze significative con gli spaziatori in metallo né in vivo né in vitro (21).

Per una buona igiene, è consigliabile effettuare il lavaggio del distanziatore ogni 2 settimane.

La riduzione o l'annullamento dell'effetto elettrostatico è molto importante perché aumenta il tempo di residenza del farmaco nello spaziatore (da 10 a 30 secondi circa) e permette anche ai bambini piccoli che non collaborano e che hanno una respirazione irregolare di eseguire un numero di respiri sufficiente allo svuotamento del distanziatore.

Un altro fattore molto importante che può modificare la dose respirabile di un farmaco somministrato con uno spaziatore è il *numero di dosi spruzzate*. Il migliore risultato si ottiene spruzzando, e quindi inalando, una dose per volta. È stato infatti dimostrato (22) che 2 erogazioni di salbutamolo rapide seguite da una inspirazione sono meno efficaci rispetto a 2 erogazioni singole, ognuna seguita da una inspirazione e che 3 erogazioni ripetute portano alla perdita di approssimativamente un terzo della dose di farmaco inalabile con 3 erogazioni ognuna seguita da una inspirazione. In altri studi, condotti con spaziatori e farmaci differenti, questo effetto "di perdita" con le erogazioni multiple è risultato anche superiore (15).

Anche il disegno delle valvole può modificare il trasporto del farmaco (23).

In particolare il disegno delle valvole determina il cosiddetto "spazio morto" cioè quello comune alla linea inspiratoria ed espiratoria; tanto maggiore è lo spazio morto, tanto maggiore è la perdita di farmaco per ogni atto respiratorio. L'importanza dello spazio morto è ovviamente maggiore quando si usano spaziatori di piccolo volume e quando si respira a bassi volumi correnti (come succede nel bambino piccolo). Tra gli spaziatori disponibili in Italia, l'Aerochamber, il Volumatic e il Fluspacer non hanno praticamente spazio morto, mentre il Babyhaler ha uno spazio morto di 40 ml.

Un altro fattore molto importante nella terapia aerosolica con spaziatori forniti di valvole per i bambini molto piccoli è la *forma della mascherina*, che può portare a insufficiente aderenza alla faccia con conseguente variabile ma significativa riduzione di trasporto della dose erogata (24). È quindi importante assicurarsi che i genitori abbiano un'adeguata educazione relativa all'importanza dell'aderenza della mascherina al viso del bambino durante il trattamento inalatorio sia con il sistema spray più distanziatore che con il nebulizzatore con il quale sono stati riscontrati problemi simili (25).

È stato dimostrato (26) che la dose respirabile erogata da uno stesso spray dosato può variare anche significativamente a seconda del *tipo di spaziatore* utilizzato a causa probabilmente di un *mismatching* fra la geometria interna dello spaziatore e la forma della piuma aerosolica generata dallo spray. Va anche tenuto conto che la maggior parte degli spaziatori hanno un alloggiamento unico per tutti i vari tipi di spray con la conseguenza che le caratteristiche della nube aerosolica

prodotta quando lo spray viene erogato possono essere anche molto diverse fra loro.

Anche il *tipo di propellente* è importante: le nuove formulazioni che utilizzano idrofluoroalcani erogano più farmaco (salbutamolo) rispetto alle vecchie formulazioni, a causa di una minore velocità di emissione (27).

Per tutti questi motivi sarebbe necessario fornire gli spaziatori del commercio di una adeguata documentazione delle migliori combinazioni farmaco-spaziatore relativamente alla quota di farmaco che raggiunge i polmoni.

In conclusione gli spaziatori rappresentano un notevole aiuto nella somministrazione degli spray inalatori (MDI) per il trattamento dell'asma bronchiale in quanto effettivamente facilitano la manovra nei soggetti poco collaboranti, aumentano la quantità di farmaco che raggiunge i polmoni e riducono la deposizione orofaringea di farmaco che può essere dannosa per terapie prolungate con steroidi. È comunque molto importante, all'atto della prescrizione di questo strumento accessorio, spiegare dettagliatamente il suo uso integrandolo con una dimostrazione pratica e fornendo inoltre tutte le necessarie informazioni per una corretta conservazione e manutenzione dello strumento in particolare per quello che riguarda lavaggio, funzionamento delle valvole, e numero di erogazioni.

Anche l'opzione dello spaziatore "adattato" da una bottiglietta in plastica deve essere proposta ai genitori.

Dovrebbe inoltre essere favorita al massimo la collaborazione (*compliance*) al trattamento nel senso che dovrebbe essere consentito ai genitori di scegliere il modello preferito anche se esso non è la prima scelta da un punto di vista tecnico (1).

Bibliografia

1. O'Callaghan C, Barry P. *Spacer devices in the treatment of asthma*. BMJ 1997; 314: 1061-1062.
2. Newman SP, Clatk AR, Talae N, Clarke SW. *Pressurized aerosol deposition in the human lung with and without an open spacer device*. Thorax 1989; 44: 706-710.
3. Terzano C, Mannino A. *Aerosol: caratteristiche, analisi, applicazioni terapeutiche*. Milano: Mc Graw-Hill Ed. 1997; 35-40.
4. Zar HI, Asmus MJ, Weinberg EG. *A 500 ml plastic bottle: an effective spacer for children with asthma*. Pediatr Allerg Immunol 2002; 13: 217-222.

5. Schleufe P, Reiffen HP, Piepenbrock S. *Effective application of bronchodilator aerosols from metered-dose inhalers (MDI) via resuscitator-bag and adapter.* Resuscitation 1998; 39: 175-178.
6. Ageroft L, Pedersen S. *Influence of spacer device on drug delivery to young children with asthma.* Arch Dis Child 1994; 71: 217-220.
7. Battistini A, Pisi G, Attanasi G. *Response to bronchodilator administered directly with spray or with spacer.* Pediatr Med Chir 1997; 19: 237-242.
8. Lipworth BJ, Clark DJ. *Early lung absorption profile of non-CFC salbutamol via small and large volume plastic spacers devices.* Br J Clin Pharmacol 1998; 46: 45-48.
9. Barry PW, O'Callaghan C. *Inhalational drug delivery from seven different spacer device.* Thorax 1996; 51: 835-840.
10. Barry PW, Robertson CF, O'Callaghan C. *Optimum use of a spacer device.* Arch Dis Child 1993; 69: 693-694.
11. O'Callaghan C, Lynch J, Cant M, Robertson C. *Improvement in sodium chromoglycate delivery from a spacer device by use of an antistatic lining, immediate inhalation, avoiding multiple actuations of drug.* Thorax 1993; 48: 603-606.
12. Kenyon CJ, Thorsson L, Borgstrom L, Newman SP. *The effects of static charge in spacer devices on glucocorticosteroid aerosol deposition in asthmatic patients.* Eur Respir J 1998; 11: 606-610.
13. Terzano C, Mannino F. *Aerosol characterization of salbutamol, salmeterol, and three corticosteroids in MDIs plus a new spacer device (Fluspacer) vs MDIs alone at the flow rate of 60 L/min.* Abstracts Book International Conference on Aerosol Therapy, Rome, 2-5 December 1998.
14. Bisgaard H, Anhoj J, Klug B, Berg E. *A non-electrostatic spacer for aerosol delivery.* Arch Dis Child 1995; 73: 226-230.
15. O'Callaghan C, Lynch J, Cant M, Robertson C. *Improvement in sodium chromoglycate delivery from a spacer device by use of an antistatic lining, immediate inhalation, avoiding multiple actuations of drug.* Thorax 1993; 48: 603-606.
16. Berg E, Madsen J, Bisgaard H. *In vitro performance of three combinations of spacers and pressurized metered dose inhalers for treatment in children.* Eur Respir J 1998; 12: 472-476.
17. Janssen HM, Devadason SG, Hpo WC, et al. *Variability of aerosol delivery via spacer devices in young asthmatic children in daily life.* Eur Resp J 1999; 13: 787-791.
18. Bisgaard H. *Future options for aerosol delivery in children.* Allergy 1999; 54: 97-103.
19. O'Callaghan C. *In vitro performance of plastic spacer devices.* J Aerosol Med 1997; 10 (Suppl.1): S31-S35.
20. Pierart F, Wildhaber JH, Vrancken I, et al. *Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery.* Eur Respir J 1999; 13: 673-678.
21. Janssen R, Weda M, Ekkelenkamp MB, et al. *Metal versus plastic spacers: an in vitro and in vivo comparison.* Int J Pharm 2002; 245: 93-98.
22. Rau JL, Restrepo LD, Deshpande V. *Inhalation of single vs multiple metered-dose bronchodilator actuations from reservoir device.* Chest 1996; 109: 969-974.
23. Sennhauser FH, Sly PD. *Pressure flow characteristics of the valve in spacer device.* Arch Dis Child 1989; 64: 1305-1319.
24. Amirav I, Newhouse MT. *Aerosol therapy with valved holding chambers in young children: importance of facemask seal.* Pediatrics 2001; 108: 389-394.
25. Everard ML, Clartk AR, Milner AD. *Drug delivery from jet nebulizers.* Arch Dis Child 1992; 67: 586-591.
26. Ahrens R, Lux C, Bahl T, Han SH. *Choosing the metered dose inhaler spacer or holding chamber that matches the patient's need: evidence that the specific drug being delivered is an important consideration.* J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 288-294.
27. Barry PV, O'Callaghan C. *In vitro comparison of the amount of salbutamol available for inhalation from different formulations used with different spacer devices.* Eur Respir J 1997; 10: 1345-1348.

Elena Battistini

U.O.C. di Pneumologia - IRCCS "Gaslini", Genova

Erogatori di polvere

Dry-Powder Inhalers

Parole chiave: erogatori di polvere (DPI), picco di flusso inspiratorio, tecnica inalatoria, asma in età pediatrica

Key words: *dry powder inhalers (DPIs), peak inspiratory flow, inhalation technique, childhood asthma*

Riassunto. Gli inalatori di farmaci in polvere secca sono "attivati" dal flusso inspiratorio generato dal paziente e sono più facili da usare rispetto agli aerosol pressurizzati. Tuttavia, per consentire l'attivazione dei DPI, è indispensabile generare flussi inspiratori sufficientemente elevati e questo ne limita l'impiego nei bambini più piccoli e durante l'accesso asmatico. Poiché gli errori nell'esecuzione sono molto frequenti, l'accuratezza di tutta la manovra va verificata periodicamente.

Summary. *Dry-powder inhalers are activated by the patient's inspiratory flow: the flow of air over the powder automatically generates the aerosol as the patient inspires, eliminating the problem of synchronizing inhalation and activation as required with pressurized aerosols. Although DPIs are easier to use than pMDI, their use is not indicated in young children or during an asthma attack, since the aerosol can only be generated by a deep inspiratory flow.*

Because 25% of patients seem to use this device improperly, periodic reminders on how to use the DPI correctly could improve efficacy of treatment.

Accettata per la pubblicazione il 9 ottobre 2003.

Corrispondenza: Dott.ssa Elena Battistini, U.O.C. di Pneumologia - IRCCS "G. Gaslini", Largo Gerolamo Gaslini 5, 16147 Genova; e-mail: elenabattistini@ospedale-gaslini.ge.it

Introduzione

La struttura interna degli erogatori di polvere (DPIs ovvero dry powder inhalers) consente la produzione di un aerosol di particelle respirabili nel momento in cui il paziente compie una manovra inspiratoria forzata attraverso questi dispositivi. L'aerosolizzazione della polvere è, infatti, un processo che richiede energia ed essa viene fornita dal paziente grazie al flusso inspiratorio prodotto durante l'inalazione del farmaco (1).

Pertanto, per l'utilizzo di questi dispositivi non sono necessari propellenti, dannosi non solo per l'equilibrio ecologico ma anche, potenzialmente, per il paziente e non è necessaria la coordinazione fra inalazione ed erogazione del farmaco (2, 3). I farmaci in polvere destinati a questi apparecchi sono sottoposti a processi di manipolazione industriale e, in certi casi, sono associati ad un

eccipiente (o *carrier*) che rende il materiale meno coesivo; infatti, anche le forze di coesione fra le particelle di farmaco e quelle di adesione fra *carrier* e principio attivo rappresentano fattori implicati nella dispersione delle particelle del farmaco nell'aria inspirata; le particelle inalate con questi dispositivi non sono cariche elettricamente per la mancanza di propellente e quindi sono stabili da un punto di vista aerodinamico (4). Anche la struttura interna dell'erogatore condiziona l'efficienza della manovra nei termini di deposizione polmonare del farmaco: ad esempio, canali lunghi e tortuosi possono creare una turbolenza tale da provocare una buona micronizzazione delle particelle a scapito però di un aumento della resistenza al flusso e conseguente deposizione del farmaco nella camera di inalazione (5) o in orofaringe. Pertanto il flusso inspiratorio attraverso un DPI è

largamente influenzato, oltre che dalle capacità del paziente, anche dalla resistenza al flusso offerta dal dispositivo; da tale proprietà, determinata dalla struttura interna del DPI, dipendono i diversi picco di flusso inspiratorio (PIFR) prodotti attraverso i diversi tipi di erogatore di polvere secca (6). La manipolazione industriale della polvere, il disegno dell'erogatore e le caratteristiche dell'atto inspiratorio compiuto dal paziente rappresentano pertanto le tre variabili da cui dipende l'erogazione di particelle "respirabili" (comprese fra 2 μm e 5 μm) con questi dispositivi.

Struttura degli erogatori

Gli erogatori di polvere sono costituiti sostanzialmente da un serbatoio o contenitore di dosi singole del farmaco, un corpo e un boccaglio.

Le particelle del principio attivo in polvere sono contenute nel serbatoio o nelle unità delle singole dosi e formano aggregati di dimensioni fino a circa 60 μm . Nelle istruzioni all'uso di ogni erogatore è prevista una manovra per preparare la singola dose da inalare; il paziente deve poi compiere un'inspirazione rapida e profonda che, producendo un flusso d'aria attraverso il dispositivo, "trascina" la dose lungo i canali di aspirazione fino al boccaglio e, sfruttando la conformazione interna dell'erogatore, produce una turbolenza in grado di rompere gli aggregati di polvere in particelle respirabili (<5 μm).

La manovra inspiratoria ottimale per la deposizione polmonare delle particelle è determinata dal picco di flusso inspiratorio, dal tempo totale di inspirazione e dalla velocità con cui aumenta il flusso, parametri che possono dipendere dal disegno dell'erogatore (7).

L'efficacia dell'inalazione, ovvero la diversa percentuale della dose nominale del farmaco che raggiunge il polmone, varia nei diversi erogatori di polvere (8).

Erogatori monodose

I primi dispositivi per l'erogazione di farmaci in polvere sono stati quelli monodose: di questi lo Spinhaler[®], primo strumento per l'inalazione del disodiocromoglicato, è sicuramente il più conosciuto; ad esso sono seguiti il Rothaler[®] per salbutamolo e beclometasone.

In essi la singola dose del farmaco è contenuta in capsule di gelatina ed è sempre mescolata ad una

polvere inerte come glucosio o lattosio.

Questi erogatori sono costituiti da:

- a.** corpo centrale con l'alloggiamento della capsula contenente il farmaco;
- b.** sistema di rottura o perforazione della capsula per permettere l'inalazione della polvere;
- c.** canale di aspirazione.

Essi devono essere ricaricati ogni volta prima dell'uso. Per ottenere un'erogazione ottimale del farmaco con questo tipo di dispositivi è necessario un flusso inspiratorio superiore a 60 L/min (9, 10); flussi inferiori a 50-60 L/min sono, infatti, insufficienti a svuotare completamente la capsula anche impiegando tempi di inspirazione relativamente lunghi (3-6 sec.) (1).

Gli erogatori di polvere di prima generazione hanno molti limiti che rendono sconsigliabile il loro utilizzo in età pediatrica:

1. necessità di flussi inspiratori uguali o superiori a 60 L/min;
2. bassa deposizione polmonare del farmaco compresa fra 6-12% della dose nominale;
3. elevata quota di deposito oro-faringeo del farmaco (70-80% della dose erogata) (11, 12);
4. necessità di "caricare" ogni volta il dispositivo con possibile aumento di errori nell'esecuzione.

L'Aerolizer[®], proposto più recentemente per l'erogazione di formoterolo o budesonide ha caratteristiche strutturali lievemente diverse che comportano una resistenza al flusso più bassa rispetto agli altri erogatori monodose; è stato pertanto proposto per il bambino in età scolare con buoni risultati (13).

Erogatori multidose

Il Turbohaler[®] e il Diskus[®] sono i due tipi di erogatori di polvere multidose di ultima generazione, che grazie a una serie di innovazioni tecnologiche, garantiscono oggi una maggiore affidabilità (2, 14, 15). Ad essi si è aggiunto in un secondo tempo il Pulvinal[®].

Il Turbohaler[®]

Il Turbohaler[®] (16) è utilizzabile per la somministrazione di budesonide, di terbutalina solfato (0,5 mg/dose), di formoterolo fumarato (4,5, 9 μg /dose) e della associazione budesonide/formoterolo). Il Turbohaler[®] contiene fino a 200 dosi di farmaco; la polvere è sempre priva di eccipienti negli erogatori che contengono budesonide e terbutalina, mentre è associata al lattosio negli erogatori di formoterolo. Il dispositivo è costituito da:

- a. boccaglio o raccordo nasale;
- b. corpo contenente canale di aspirazione e serbatoio del farmaco;
- c. ghiera rotante.

Un essicante e un cappuccio proteggono il farmaco dall'umidità. Il farmaco, contenuto nel serbatoio (*reservoir*), viene raccolto, per ogni singola erogazione, in cellette a forma di cono situate sulla parte superiore del disco dosatore che si trova sotto al serbatoio.

Per preparare il dispositivo, è necessario ruotare la ghiera fino a fondo corsa e riportarla alla posizione di partenza tenendo l'erogatore verticale. Questa manovra fa girare il disco dosatore in modo che le cellette a forma di cono si trovino,



Figura 1 Il Turbohaler®.

inizialmente, sotto il *reservoir* del farmaco e siano riempite di polvere e, successivamente, siano allineate al canale di aspirazione.

Quando il paziente inala attraverso il Turbohaler®, l'aria entra alla base dell'erogatore, e raggiunge il disco rotante provocando la dismissione nel canale di aspirazione, della dose unitaria di polvere contenuta nelle cellette (Figura 1).

Il farmaco viene disaggregato in fini particelle respirabili dalla turbolenza prodotta dal flusso inspiratorio lungo il canale di aspirazione e i canali spiralizzati del boccaglio.

Il paziente viene istruito a inspirare "con forza e profondamente" perché tale manovra incrementa del 20% il picco di flusso inspiratorio attraverso l'erogatore rispetto a un'inspirazione "calma e profonda" (16). Questa tecnica di inalazione è valida anche per i bambini (17). Il PIFR attraverso il Turbohaler® misurato in un gruppo di bambini sani, varia in maniera significativa con l'età e con il picco di flusso espiratorio; tutti i bambini di età superiore a 6 anni sembrano in grado di generare un flusso inspiratorio uguale o superiore a 30 L/min che è considerato il flusso minimo per l'utilizzo adeguato di questo erogatore (17). A flussi ottimali (60 L/min), l'impiego del Turbohaler® assicura una deposizione polmonare pari al 25-30% della dose nominale (in confronto al 10-15% della dose nominale, ottenuto usando un aerosol pressurizzato senza distanziatore) (18, 19) (Tabella 1).

Tuttavia la deposizione polmonare scende anche del 50% con flussi intorno ai 20 L/min (16). Attualmente è in fase di sperimentazione un distanziatore costruito in materiale non elettrostatico adattabile al Turbohaler®, in grado di attivare meccanicamente l'erogatore senza richiedere la collaborazione del paziente; l'aerosol di polvere così prodotto rimane stabile nel distanziatore e viene inalato successivamente dal paziente che respira a volume corrente attraverso la maschera o il boccaglio applicato al distanziatore (20).

Tabella 1 Deposizione polmonare del farmaco con diversi erogatori di polvere misurata con picco di flusso inspiratorio ottimale. Modificata da [40].

Erogatore	Resistenza specifica (cm H ₂ O/L.sec-1)	Flusso inspiratorio ottimale (L/min)	Deposizione polmonare (% della dose erogata)	Farmaco testato
Turbohaler®	alta	60	23-26	Salbutamolo/budesonide
Diskus®	media	60	12-16	Fluticasone propionato
Pulvinal®	media	60	15	Salbutamolo

Il Diskus®

Diskus® è la denominazione di un dispositivo (21) per la somministrazione di fluticasone propionato (125,250,500 µg/dose) e salmeterolo xinafoato (50 µg/dose) e di fluticasone propionato associato a salmeterolo xinafoato (125, 250, 500 µg di fluticasone propionato + 50 µg di salmeterolo). Il dispositivo contiene 60 singole dosi del preparato farmaceutico sigillate in alveoli disposti lungo un blister. Quest'ultimo è formato da strati di materiali diversi allo scopo di garantire la protezione del principio attivo contenuto negli alveoli. La presenza di un eccipiente inerte (lattosio) facilita l'erogazione del farmaco e consente al paziente di percepire l'avvenuta inalazione del preparato grazie al sapore delle particelle di lattosio che rimangono depositate in bocca. Il blister avvolto a spirale, posizionato nel corpo del dispositivo, viene fatto scorrere mediante un apposito meccanismo a leva azionato dal paziente subito prima di inalare il farmaco. Questa manovra comporta la rimozione (non la perforazione) del sigillo e rende disponibile la singola dose per l'inalazione. Un contatore delle dosi permette al paziente di conoscere esattamente il numero di erogazioni residue: le ultime cinque dosi sono indicate in rosso (Figura 2). Quando il paziente compie la manovra inspiratoria attraverso il dispositivo, il flusso d'aria viene incanalato dalla parte superiore del corpo dell'erogatore nei canali di aspirazione verso il collettore dove si verifica la disaggregazione delle particelle del farmaco; per evitare rischi di sovradosaggio alla inalazione successiva, la polvere residua è

deviata nella stessa camera di alloggiamento del blister precedentemente utilizzato. Il dispositivo funziona in qualsiasi posizione e anche a bassi flussi inspiratori (dispositivo a bassa resistenza) grazie alla presenza di brevi canali in cui è generato il flusso turbolento, e consente una modalità di erogazione costante nel tempo (21, 22). Bambini asmatici asintomatici di età compresa fra 3 e 10 anni sono in grado di generare attraverso il Diskus® un picco di flusso uguale o maggiore di 30 L/min che è ritenuto il limite inferiore di flusso accettabile anche per questo dispositivo (23) (Tabella 1). Tuttavia esistono delle differenze nella deposizione polmonare della polvere nei bambini più piccoli che presentano flussi inspiratori più bassi: infatti in due gruppi di 20 bambini asmatici asintomatici divisi per età, la quota di particelle "respirabili" di fluticasone inalato risulta circa il 15% della dose nominale nei soggetti di 4 anni e circa il 18% della dose nominale nei bambini di 8 (24).

Il Pulvinal®

Pulvinal®: sistema multidose disponibile per l'erogazione di beclometasone e di salbutamolo in polvere miscelata con un *carrier* (lattosio). Le modalità di preparazione della dose e di inalazione sono analoghe a quelle del Turbohaler®; tuttavia questo erogatore presenta una resistenza al flusso inferiore a quella del Turbohaler® (Tabella 1).

Caratteristiche degli erogatori di polvere

1. Facilità di impiego: i bambini devono essere istruiti a eseguire una ispirazione rapida e profonda. La manovra inspiratoria è semplice e può essere eseguita anche da bambini di 3 anni. Tuttavia la necessità di riprodurre giornalmente la manovra in maniera corretta rende sconsigliabile la prescrizione degli erogatori di polvere al di sotto dei 5 anni (14, 23) a meno che non sia possibile instaurare un programma di addestramento individuale (25-27). Il problema principale con gli erogatori multidose è insegnare al paziente a non soffiare nell'inalatore prima di assumere il farmaco, dal momento che ciò provoca la perdita della dose; nel caso del Turbohaler®, il bambino deve essere istruito a caricare il dispositivo in posizione verticale allo scopo di garantire uniformità delle dosi anche con *reservoir* mezzo vuoto.

2. Efficacia: l'efficacia di una terapia per via inalatoria è strettamente dipendente dalla dose di farmaco



Figura 2 Il Diskus®.

che sotto forma di frazione respirabile (2-6 μ) raggiunge le vie aeree inferiori; la stessa dose nominale di un farmaco arriva al bersaglio in quantità diverse quando somministrata attraverso differenti dispositivi (28). Studi clinici hanno verificato l'efficacia dell'effetto broncodilatatore di 0,25 mg di terbutalina inalata con Turbohaler® (16) e di salmeterolo 50 μ g via Diskus® (23) a diversi flussi inalatori (29, 30); l'efficacia clinica degli steroidi (budesonide e fluticasone), somministrati mediante DPIs, è stata dimostrata sia nell'asma acuto (31) che nell'asma cronico moderato-severo (32-34). Tuttavia, riproducendo in laboratorio i profili inalatori di bambini di 4 e 8 anni attraverso i due dispositivi multidose (24), è stata dimostrata una differenza significativa dei valori di deposizione polmonare del farmaco tra le due fasce di età per entrambi i dispositivi, confermando l'indicazione alla prescrizione degli erogatori al di sopra dei 5 anni.

3. Sicurezza: il deposito orofaringeo del farmaco è minore rispetto ai pMDI senza distanziatore, ma rimane relativamente alto (70% della dose nominale con il Diskus®, 50-60% per il Turbohaler®) (15, 25, 35); per questa ragione è necessario raccomandare un gargarismo dopo l'impiego dell'erogatore per ridurre l'assorbimento gastrointestinale dei farmaci, in particolare dei corticosteroidi. Tuttavia, considerata la quasi totale inattivazione epatica di budesonide e fluticasone al primo passaggio, la disponibilità sistemica di questi farmaci dipende quasi interamente dall'assorbimento attraverso il polmone. La totale assenza di propellenti aumenta le caratteristiche di sicurezza degli erogatori di polvere (25), in quanto evita il rischio di fenomeni broncospastici e l'effetto distruttivo sullo strato di ozono.

4. Basso costo: il confronto dei costi di farmaci usati per via inalatoria deve necessariamente tenere in considerazione l'efficienza del dispositivo utilizzato, che condiziona la percentuale della dose nominale che raggiunge il polmone e, quindi, l'effetto terapeutico del farmaco (36); pertanto, nella strategia del trattamento dell'asma con steroidi inalatori, è possibile prevedere una riduzione delle dosi giornaliere e una conseguente riduzione dei costi, grazie all'utilizzo degli erogatori di polvere che garantiscono una maggiore deposizione polmonare rispetto ai pMDI (18, 25).

Problemi legati alla tecnica

La *non-compliance* passiva, ovvero la non corretta assunzione del farmaco prescritto a causa di una

tecnica inadeguata rappresenta un problema rilevante anche in età pediatrica (37); infatti un alto numero di pazienti usa il proprio inalatore (pMDI o DPI) in maniera inappropriata e la media degli errori è in generale più alta tra i pazienti che usano gli erogatori di polvere (38).

In generale, al momento della prescrizione di qualsiasi strumento per la terapia inalatoria, è necessario verificare la capacità del paziente ad eseguire correttamente la manovra in maniera riproducibile anche nell'ambiente familiare e scolastico valutando contestualmente il grado di accettazione del dispositivo (25-39). I moderni erogatori di polvere sono facili da usare, ma è importante verificare l'adeguatezza del flusso inspiratorio prodotto dal paziente. L'esecuzione della curva flusso-volume è utile per illustrare i requisiti fisici per l'uso efficace dell'erogatore di polvere; infatti il picco di flusso inspiratorio (PIFR), prodotto durante la prova, fornisce informazioni sulla idoneità all'uso dei DPIs. Il paziente deve essere in grado di raggiungere precocemente il minimo flusso inspiratorio efficace per attivare l'erogatore mantenendo un valore più alto il più a lungo possibile (1). Sono presenti in commercio misuratori di picco di flusso inspiratorio in grado di riprodurre la resistenza esercitata dai singoli erogatori di polvere (Figura 3). Tali dispositivi si rivelano utili per la scelta dell'erogatore di polvere.

Non bisogna tuttavia dimenticare che nell'asma acuto il PIFR si riduce e ciò può rendere meno efficace l'uso dell'erogatore di polvere nel bambino tra i 6 e i 10 anni in situazioni di emergenza (39). Al momento della prescrizione dell'erogatore di polvere (Tabella 1) si ritiene indispensabile:

1. verificare l'idoneità fisica e la buona accettazione del dispositivo;
2. istruire il paziente, soprattutto se di età inferiore a 10 anni, a usare un pMDI + distanziatore in caso di accesso asmatico medio-grave (39);
3. programmare una verifica periodica dell'accuratezza della manovra (3-40).

Conclusioni

Gli erogatori di polvere sono dispositivi sicuri per la terapia inalatoria, efficaci e facili da usare.

Per un adeguato utilizzo del dispositivo, si deve ricordare che:

1. non sono adatti ai bambini in età prescolare (un'elevata deposizione polmonare del farmaco è garantita solo da un'inspirazione rapida e profonda attraverso il dispositivo);



Figura 3 Misuratore di picco di flusso inspiratorio.

2. l'erogatore di polvere non è utilizzabile in caso di accesso asmatico medio-grave, soprattutto in età inferiore ai 10 anni;
3. è possibile un addestramento individuale dei pazienti attraverso l'impiego di strumenti appositamente costruiti; l'esecuzione della curva flusso volume è utile per verificare l'idoneità all'impiego del dispositivo;
4. a causa dell'elevato deposito orofaringeo è

raccomandabile un gargarismo dopo l'inalazione della dose;

5. l'accuratezza di tutta la manovra va verificata periodicamente.

Se si rispettano questi accorgimenti, gli erogatori di polvere rappresentano un ottimo strumento per la somministrazione dei farmaci al bambino asmatico in età scolare, che necessita di una terapia farmacologica regolare.

Bibliografia

1. Olsson B, Asking L. *Critical aspects of the function of inspiratory flow driven inhalers*. J Aerosol Med 1994; 7: S43-S47.
2. Brunetti L, Colazzo D, Chetnè GF, et al. *Come ottimizzare la terapia topica: confronto fra DPI*. Riv Ital Broncopneumol Pediatr 1999; 1: 41-44.
3. Battistini E. *Erogatori di polvere*. Consensus Conference, 9-11 Dic. 1999 SIAIP. "Ausili strumentali per la prevenzione e la terapia delle malattie allergiche". Pisa: Pacini ed.
4. Olsson B. *Aerosol particle generation from dry powder inhalers: can they equal pressurized metered dose inhalers?* J Aerosol Med 1995; 8 (suppl.3): s13-s18.
5. Terzano C, Mannino F. *Inalatori a polvere secca*. In: "Aerosol - caratteristiche, analisi, applicazioni terapeutiche". Milano: McGraw Hill Editore 1997; 55-59.
6. Newhouse MT, Dolovich M. *Aerosol therapy in children*. In: Chernick V, Mellins RB (eds). *Basic mechanisms of pediatric respiratory disease: cellular and integrative*. Philadelphia, B.C.: Decker. Inc. 1991; 409-417.
7. de Boer AH, Gjaltema D, Hagedoorn P. *Inhalation characteristics and their effects on in vitro drug delivery from dry powder inhalers. Part 2: Effect of peak flow rate (PIFR) and inspiration time on the in vitro drug release from three different types of commercial dry powder inhalers*. Int J Pharm 1996; 138: 45-56.
8. Terzano C. *Tecnologie avanzate in aerosolterapia: Diskus, un nuovo apparecchio per la somministrazione di farmaci in polvere per via inalatoria*. Giorn It Mal Tor 1998; 52: 227-233.
9. Auty RM, Brown K, Neale MG, Snashall PD. *Respiratory tract deposition of Sodium Cromoglycate is highly dependent upon technique of inhalation using the spinhaler*. Br J Dis Chest 1987; 81: 371-380.
10. Vidgren MT, Karkkainen A, Karjalainen P, Paroneen P. *Effect of powder inhaler design on drug deposition in the respiratory tract*. Int J Pharm 1988; 42: 211-216.
11. Brunetti L, Cardinale F, Armenio L. *Gestione della malattia asmatica: modalità di somministrazione dei farmaci*. Riv Ital Broncopneumol Pediatr 1998; 1: 101-105.
12. Pedersen S. *Inhalers and nebulizers: which to choose and why*. Respir Med 1996; 90: 69-77.
13. Pearlman DS, Kottakis J, Till D, et al. *Formoterol delivered via a dry powder inhaler (Aerolizer®): results from long term clinical trials in children*. Curr Med Res Opin 2002; 18: 445-455.
14. Pawels R, Newman S, Borgstrom L. *Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers*. Eur Respir J 1997; 10: 2127-2138.
15. Wetterlin K. *Turbuhaler: a new powder inhaler for administration of drugs to the airways*. Pharm Res 1988; 5: 506-508.
16. Persson G, Olsson B, Soliman S. *The impact of inspiratory effort on inspiratory flow through Turbuhaler® in asthmatic patients*. Eur Respir J 1997; 10: 681-684.
17. Pedersen S, Hansen OR, Fuglsang G. *Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler*. Arch Dis Child 1990; 65: 308-319.
18. Newman SP. *A comparison of lung deposition patterns between different asthma inhalers*. J Aerosol Med 1995; 8: s21-s26.
19. Thorsson L, Edsbacker S, Conradson TB. *Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered dose inhaler pMDI*. Eur Respir J 1994; 7: 1839-1844.
20. Bisgaard H. *Automatic actuation of a dry powder inhaler into a non electrostatic spacer*. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 518-521.
21. Brindley A, Sumbly BS, Smith J. *Design, manufacture and dose consistency of the Serevent Diskus inhaler*. Pharm Tech Europe 1995; 7: 14-22.
22. Prime D, Slater AL, Haywood PA, Smith JJ. *Assessing dose delivery from the Flixotide Diskus inhaler - a multidose powder inhaler*. Pharm Techn Europe 1996, Publication number 0144.
23. Nielsen KG, Auk IL, Bojsen K, et al. *Clinical effect of Diskus dry-powder inhaler at low and high inspiratory flow-rates in asthmatic children*. Eur Respir J 1988; 11: 350-354.

- 24.** Bisgaard H, Klug B, Sunby BS, Burnell PKB. *Fine particle mass from the Diskus inhaler and Turbuhaler inhaler in children with asthma.* Eur Respir J 1998; 11: 1111-1115.
- 25.** O'Byrne PM. *Delivery and the importance of the inhalation device in asthma therapy.* Eur Respir Rev 1997; 7: 362-365.
- 26.** Agertoft L, Pedersen S. *Importance of training for correct Turbuhaler use in preschool children.* Acta Paediatr 1998; 87: 842-848.
- 27.** De Boeck K, Alifler M, Warnier G. *Is the correct use of a dry powder inhaler (Turbuhaler) age dependent?* J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 763-767.
- 28.** Agertoft L, Pedersen S. *Importance of the inhalation device on the effect of budesonide.* Arch Dis Child 1993; 69: 130-133.
- 29.** Nana A, Youngchaiyud P, Maranetra N, et al. *b-agonists administered by a dry powder inhaler can be used in acute asthma.* Respir Med 1998; 92: 167-172.
- 30.** Lipworth BJ, Clark DJ. *Lung delivery of salbutamol by dry powder inhaler (Turbuhaler®) and small volume antistatic metal spacer (Airomir® CFC-free MDI plus NebuChamber®).* Eur Respir J 1997; 10: 1820-1823.
- 31.** Volovitz B, Bentur L, Finkelstein Y, et al. *Effectiveness and safety of inhaled corticosteroids in controlling acute asthma attacks in children who were treated in the emergency department: A controlled comparative study with oral prednisolone.* J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 605-609.
- 32.** Shapiro G, Bronsky EA, LaForce CF, et al. *Dose-related efficacy of budesonide administered via a dry powder inhaler in the treatment of children with moderate to severe persistent asthma.* J Pediatr 1998; 132: 976-982.
- 33.** Peden DB, Berger WE, Noonan MJ, et al. *Inhaled fluticasone propionate delivered by means of two different multidose powder inhalers is effective and safe in a large pediatric population with persistent asthma.* J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 32-38.
- 34.** Nelson HS, Busse WW, deBoisblanc BP, et al. *Fluticasone propionate powder: oral corticosteroid-sparing effect and improved lung function and quality of life in patients with severe chronic asthma.* J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 267-275.
- 35.** Pedersen S, O'Byrne P. *A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma.* Allergy 1997; 52 (Suppl 39): 1-34.
- 36.** Bisgaard H. *Drug delivery from inhaler devices.* BMJ 1996; 313: 895-896.
- 37.** Gillies J. *Overview of delivery system issues in pediatric asthma.* Pediatr Pulmonol 1997; Supplement 15: 55-58.
- 38.** Van Beerendonk I, Mesters I, Mudde AN, Tan TD. *Assessment of the inhalation technique in outpatients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease using a metered-dose inhaler or dry powder device.* J Asthma 1998; 35 (3): 273-279.
- 39.** Kamps AWA, Brand PLP, Roorda RJ. *Determinants of correct inhalation technique in children attending a hospital-based asthma clinic.* Acta Paediatr 2002; 91: 152-163.
- 40.** Dolovich MB, Fink JB. *Aerosols and devices.* Respir Care Clin N A 2001; 7: 131-173.

Giovanni Carboni, Giuliana Carta, Giovanni Battista Corona, Francesca Sessini, Maristella Copula, Adriano Corrias

Servizio di Puericultura, Allergologia Infantile - Università di Cagliari

Aerosolterapia: le indicazioni cliniche

Aerosoltherapy: clinical indications

Parole chiave: terapia inalante, malattie respiratorie

Key words: *inhalation therapy, respiratory diseases*

Riassunto. La terapia aerosolica può essere effettuata attraverso diverse metodiche strumentali: aerosol pneumatici, ad ultrasuoni, dosati ed inalatori a polvere secca. Trova indicazione nella patologia ostruttiva dell'apparato respiratorio (broncodisplasia, bronchiolite, laringiti ed asma) e rappresenta una modalità di largo utilizzo in età pediatrica, essendo ben documentata la sua efficacia e avendo a disposizione dei farmaci specifici per tale via di somministrazione.

Summary. *Aerosoltherapy can be applied using different instrumental methodologies: pneumatic aerosol, ultrasound aerosol, dosed aerosol and powder inhalers. Aerosoltherapy is indicated for curing obstructive pathologies of the respiratory system (bronchodysplasia, bronchiolitis, laryngitis and asthma) and is widely used in paediatric age; indeed, its efficacy has been documented after extensive testing against a wide range of specific medications available for these affections.*

Accettata per la pubblicazione il 9 ottobre 2003.

Corrispondenza: Dott. Giovanni Carboni, Servizio di Puericultura, Allergologia Infantile, Complesso Pediatrico Ospedale "San Giovanni di Dio", via Ospedale 119, 09124 Cagliari; e-mail: nannicarboni@tiscali.it

Introduzione

La somministrazione di farmaci per via inalatoria rappresenta una modalità terapeutica di largo utilizzo non solo nell'età adulta ma anche in quella pediatrica (1-5).

Rispetto alla somministrazione per via orale, parenterale e venosa, la via aerosolica consente un'azione diretta del farmaco sull'organo bersaglio, una maggiore rapidità d'azione, una riduzione delle dosi e in conseguenza del basso rapporto tra biodisponibilità sistemica e concentrazione a livello delle vie aeree, minori effetti collaterali (6).

L'efficacia dell'aerosolterapia è correlata agli apparecchi di somministrazione, ai farmaci impiegati (soluzioni, sospensioni, polveri) ed alle peculiarità degli utilizzatori (età, parametri respiratori, compliance) (3-5, 7, 8).

Gli apparecchi di somministrazione

Per aerosol si intende una sospensione di particelle liquide o solide in un gas idoneo ad essere respirato (9).

Dato che il comportamento aerodinamico delle particelle aerosolizzate è influenzato dalla loro massa, è indispensabile che per caratterizzare un aerosol siano indicate le dimensioni e la distribuzione delle particelle medesime (10).

MMAD - diametro mediano di massa: è un importante criterio di scelta dell'apparecchio. In base all'informazione sul volume delle particelle, la malattia e l'età del paziente (lattante, bambino o adolescente) un apparecchio può essere considerato più o meno valido.

GDS - deviazione geometrica standard: è la misura della variabilità del diametro delle particelle

di un aerosol e consente di differenziare gli aerosol in: *monodispersi* (particelle di diametro uguale) ed *eterodispersi* (particelle di diametro differente).

Nella pratica si devono tener presenti alcune evenienze:

- ai fini terapeutici l'aerosol deve essere costituito da particelle di diametro inferiore a 5 μm che possono raggiungere tutti i distretti dell'albero respiratorio;
- le particelle con diametro di 2 μm si depositano quasi totalmente nelle vie inferiori ma se troppo piccole trasportano una modesta quantità di farmaco per cui hanno una ridotta efficacia terapeutica;
- le particelle di elevate dimensioni impattando col faringe non raggiungono le vie aeree inferiori e quindi limitano l'efficacia dello stesso.

I dispositivi per la terapia inalatoria comprendono (11-14):

- nebulizzatori (**NP-NU**)
- spray predosati pressurizzati (**pMDI**)
- spray predosati ma attivati dall'inspiro (**BAIs**)
- inalatori a polvere secca (**DPIs**)
- distanziatori.

Nebulizzatori

I nebulizzatori possono essere di 2 tipi: *Pneumatici (NP)* e *a Ultrasuoni (NU)*.

La loro utilizzazione è indicata nei bambini di età inferiore ad un anno, in tutte le età in cui vi è scarsa collaborazione e, infine, in tutti quei pazienti che sia per incapacità loro o sia perché presentano una patologia acuta in atto (crisi asmatica) non sono in grado di utilizzare altri dispositivi.

Nebulizzatori pneumatici

Il loro funzionamento si basa sull'effetto Venturi ed il rendimento è ottimale con una quantità di 4 ml di liquido da nebulizzare con un flusso di aria di 6-8 L/min.

Sarebbe opportuno respirare lentamente e fare una breve pausa alla fine dell'inspirazione (almeno 10 sec.) per favorire la deposizione gravitazionale delle particelle. È inoltre preferibile utilizzare il boccaglio oppure una mascherina che includa bocca e naso da mantenere ben aderente al viso.

Nebulizzatori ad ultrasuoni

Utilizzano cristalli piezoelettrici i quali, mediante vibrazioni ultrasoniche creano turbolenza ad alta frequenza in un liquido che le trasmette alla soluzione da nebulizzare.

Il diametro mediano di massa rimane sempre maggiore di quello ottenuto con il sistema pneumatico

e l'aumento della temperatura legato alle vibrazioni ultrasoniche può determinare alterazioni dei farmaci.

Aerosol pressurizzati predosati - pMDI

Attualmente sono gli strumenti maggiormente impiegati nella terapia inalatoria.

Sono costituiti da una bomboletta spray pressurizzata alla pressione di 3 atmosfere.

I pMDI hanno due vantaggi principali:

- *praticità*: piccoli, portatili, resistenti;
- *versatilità*: possono impiegare numerosi farmaci (broncodilatatori, steroidi, cromoni).

La svantaggio di questi strumenti è dato principalmente dalla necessità di coordinare il movimento: erogazione-inalazione che ne limita l'uso soprattutto nelle prime età pediatriche.

Distanziatori

Servono per garantire una maggiore efficacia dei pMDI.

Gli spaziatori rappresentano dei serbatoi temporanei di aerosol in cui le particelle diminuiscono sia la loro velocità con conseguente riduzione dell'impatto sul faringe e sia il loro diametro riducendo l'MMAD in media del 25% con conseguente aumento della deposizione del farmaco a livello polmonare (15).

Questi apparecchi sono molto utili in età pediatrica anche se i bambini di età inferiore ad un anno non ne possono usufruire.

Aerosol dosati attivati con il respiro - BAIs

Questo gruppo di presidi supera il problema della coordinazione, erogazione-inalazione e sono stati applicati a farmaci in soluzione ed in polvere.

Da tenere presente che questi apparecchi utilizzando un basso contenuto di propellenti CFC (circa 60% in meno rispetto ai pMDI), riducono sia i danni al paziente (effetto Freon e broncospasma), sia quelli ambientali.

Erogatori a polvere secca - DPIs

Gli erogatori a polvere secca funzionano grazie alla sola manovra inspiratoria del paziente e offrono fondamentali vantaggi:

- non richiedono coordinazione tra erogazione-inalazione;
- non contengono propellenti nocivi per il paziente;
- sono facili da impiegare;
- sono multidose;
- richiedono flussi inspiratori relativamente bassi.

I farmaci da utilizzare

I principali farmaci utilizzati per la terapia inalatoria sono: *steroidi*, *β_2 -agonisti short acting*, *β_2 -agonisti long acting*, *anticolinergici*, *cromoni*, *antibiotici*, *antivirali*, *enzimi*.

Solo quando sono disponibili dati di compatibilità è possibile utilizzare un cocktail di farmaci.

I farmaci possono essere in soluzione o in sospensione.

- Una soluzione viene definita come una miscela di due o più componenti che formano una dispersione molecolare omogenea in un sistema monofasico.
- Una sospensione è definita come una dispersione di una fase solida insolubile in una liquida.

I farmaci in soluzione possiedono sia la caratteristica di non precipitare durante la nebulizzazione, sia quella di essere compatibile con molte altre molecole e quindi rispetto alle preparazioni in sospensione, presentano un plus terapeutico.

Per quanto riguarda i farmaci in sospensione si ricorda di non utilizzare apparecchi ad ultrasuoni perché difficilmente vengono nebulizzati a causa delle loro grosse dimensioni.

Gli utilizzatori

Nell'impiego dell'aerosolterapia bisogna considerare principalmente: *l'età*, *i parametri respiratori* e *la compliance*.

Questi fattori sono tra loro strettamente correlati, anche se l'età e la *compliance* appaiono più determinanti.

I bambini piccoli hanno normalmente un basso volume corrente e i pattern respiratori del lattante e dei bambini presentano ampie variabilità con valori di flusso inspiratori compresi fra 0 e 40 litri al minuto, per cui la quota di farmaco che raggiunge il polmone può variare notevolmente.

Altri elementi da considerare sono il pianto, responsabile di alti flussi inspiratori e l'irrequietezza indotta dalla mascherina e dal rumore dell'apparecchio.

Il successo della terapia inalatoria è condizionato dalla *compliance* che è correlata alla durata del

trattamento, alle motivazioni ed alla sensibilizzazione dei genitori che la gestiscono.

Indicazioni

La terapia inalatoria è indicata in tutte quelle patologie, a qualsiasi età, che presentano quadri clinici caratterizzati da ostruzione delle vie aeree e respiro sibilante.

I quadri clinici più rappresentativi in età pediatrica sono:

1. *Broncodisplasia o malattia cronica polmonare del prematuro*
2. *Bronchiolite*
3. *Laringite acuta*
4. *Fibrosi cistica*
5. *Broncospasmo ricorrente in corso di infezioni soprattutto virali: bronchite asmatica o asmatiforme*
6. *Asma*.

Broncodisplasia

È caratterizzata da sovvertimento dell'architettura polmonare con rottura dei setti interalveolari, formazione di bolle di enfisema e fenomeni riparativi di tipo fibrotico.

Attualmente l'utilizzo di steroidi topici, suggerito dalla buona risposta terapeutica ottenuta in altre patologie ostruttive e dal tipo di alterazioni anatomiche tipiche della malattia e potenzialmente sensibili al trattamento cortisonico, non hanno dimostrato prove concrete di efficacia.

Sono stati invece osservati effetti collaterali significativi in rapporto alla dose, al tipo di steroide e all'età gestazionale.

Controversa è l'utilità dei broncodilatatori in quanto la broncoostruzione può essere secondaria alle alterazioni anatomiche.

Bronchiolite

Questa affezione, dovuta a infezioni virali (85% dei casi a VRS), è tipica dei bambini di età inferiore ai 2 anni ed in particolare dei lattanti nel primo anno (4).

Oggi l'unico tipo di trattamento condiviso da tutti è la somministrazione di O₂ riscaldato, umidificato e di soluzioni idroelettrolitiche al bisogno.

Di fatto il substrato anatomopatologico che supporta l'ostruzione bronchiolare (edema della parete, distruzione dell'epitelio respiratorio ed accumulo endoluminale di muco e detriti cellulari) non sembrerebbe giustificare una terapia diversa.

Tuttavia, nonostante la mancata evidenza di una reale ricaduta terapeutica, sono stati largamente impiegati soprattutto in Europa sia i broncodilatatori che gli steroidi (16).

L'utilizzo routinario di questi farmaci, siano essi in forma di soluzione o sospensione, non è consigliato e richiede, comunque, l'impiego di dosi contenute.

Laringite

I processi a carico del laringe sono caratterizzati da compromissione generale e da dispnea inspiratoria. Tra i quadri clinici distinguiamo, una forma estremamente grave: laringite epiglottica, sostenuta da *Haemophilus influenzae* tipo B, spesso mortale, che colpisce i bambini tra i 2 e 5 anni; ed una forma rappresentata prevalentemente da edema infiammatorio stenotico del tratto sottoglottico: laringite ipoglottica, ad eziologia virale, che colpisce i bambini nei primi tre anni di vita.

Normalmente l'impegno respiratorio dura un paio di giorni anche se nei bambini più piccoli la tosse, la disfonia e un certo grado di stridore possono persistere più a lungo.

La terapia aerosolica consiste nell'impiego di adrenalina che è dotata di un'azione rapida anche se di breve durata e che quindi va impiegata solo nelle forme più gravi. Ultimamente sono stati utilizzati gli steroidi (budesonide per aerosol) con risultati quasi sovrapponibili.

Fibrosi cistica

Malattia che interessa in varia misura tutte le strutture e le funzioni secernenti esocrine. L'interessamento dei vari sistemi ghiandolari può essere parziale o totale perciò sussistono una grande variabilità di quadri clinici.

Le manifestazioni respiratorie sono caratterizzate prevalentemente da: tosse, tachipnea, broncospasmo, bronchiti recidivanti, sovrainfezioni croniche del sistema bronchiale.

La terapia delle manifestazioni respiratorie consiste nel facilitare il drenaggio delle secrezioni bronchiali tramite fisioterapia e nel praticare una terapia aerosolica con fisiologica e DNasi (enzima umano ricombinante che distrugge l'eccesso di DNA derivato dai neutrofili e favorisce quindi la fluidificazione del muco). Si utilizzano, inoltre, i β_2 -agonisti in caso di broncospasmo e in base alla coltura dell'escreato una copertura antibiotica per via generale o per via aerosolica.

Broncospasmo ricorrente della prima infanzia

È una situazione molto comune nei primi anni di vita e la maggioranza degli episodi ha un'origine virale. Studi recenti praticati su bambini da 1 a 24 mesi con broncospasmo moderato o severo ha dimostrato dopo un'ora dall'inalazione di salbutamolo, un miglioramento del quadro clinico in maniera più evidente nei soggetti trattati con pMDI + Spacer (90%) in contrapposizione ai pazienti trattati con nebulizzatore (71%).

Poiché non esistono ancora dati definitivi sulla sicurezza degli steroidi inalati nella prima infanzia si consiglia di utilizzarli sotto stretto controllo.

Asma

L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree caratterizzata da iperreattività bronchiale, ostruzione reversibile al flusso aereo e rimodellamento delle vie aeree.

È la più comune malattia cronica dell'età pediatrica, la sua prevalenza è in aumento in tutto il mondo e spesso i sintomi compaiono nei primi anni di vita.

Si ritiene che il 40% dei bambini con *wheezing* nei primi tre anni di vita possano presentare *wheezing* ancora a sei e sviluppare asma se persistono i noti fattori di rischio (2-5, 7, 8, 17, 18).

L'introduzione di farmaci inalabili sia per il trattamento dell'asma acuto sia per la terapia di fondo ha contribuito enormemente al miglioramento della gestione di questa malattia (1-5, 7, 12, 13, 16, 19-22). Di recente è stato dimostrato il coinvolgimento prevalente delle piccole vie aeree rispetto a quelle più centrali, per cui è necessario che il farmaco inalato abbia particelle inferiori a 5 μm per ottenere una deposizione sufficiente ed efficace: tutto ciò condiziona ovviamente la scelta della forma farmaceutica ed il tipo di apparecchio.

I farmaci per la terapia dell'asma possono essere distinti in 2 gruppi (23):

- *farmaci di fondo per il controllo della malattia che devono essere assunti quotidianamente o per periodi più o meno lunghi*

- *farmaci sintomatici da assumere al bisogno.*

Quando si utilizza la via inalatoria bisogna valutare il piano terapeutico, l'età e la *compliance* del paziente e del suo gruppo familiare; inoltre al momento della prescrizione di β_2 -agonisti e steroidi, le due principali categorie di farmaci somministrabili per via inalatoria, è importante individuare quale dispositivo di erogazione è più adatto al singolo caso (17).

È attualmente oggetto di dibattito quale sia, fra nebulizzatori pneumatici e gli aerosol pressurizzati predosati con spaziatore, la scelta migliore per trattare l'asma acuto medio-grave (21, 22).

Nel bambino piccolo per le problematiche legate al pianto, alla variabilità dei parametri respiratori ed all'incapacità di coordinare gli atti respiratori, vengono normalmente impiegati i nebulizzatori. Nel bambino più grande è necessario un sistema di somministrazione disponibile al bisogno e quindi portatile: gli *aerosol pressurizzati predosati (pMDI)* con distanziatore e gli *erogatori a polvere secca (DPIs)*, sembrano gli erogatori più adatti a queste esigenze e sono in genere più graditi ai pazienti ed alle famiglie.

I β_2 -agonisti a breve durata d'azione sono indicati per risolvere il broncospasmo, per prevenire l'asma da sforzo e sono considerati farmaci salvavita in caso di un broncospasmo severo (crisi asmatica).

In pratica, l'uso dei nebulizzatori dovrebbe essere limitato ai pazienti che non rispondono alla terapia con il sistema aerosol pressurizzati predosati + spaziatore e/o non sono in grado di utilizzarlo correttamente o sono così gravi da richiedere alte dosi di β_2 -agonisti in maniera continuativa.

I β_2 -agonisti a lunga durata d'azione possono essere efficacemente erogati con gli erogatori a polvere secca o con sistema degli aerosol pressurizzati predosati + spaziatore.

Gli steroidi inalatori rappresentano la pietra miliare nel trattamento del bambino asmatico. Il successo del trattamento è legato alla regolarità delle somministrazioni e all'efficienza del sistema di erogazione: il paziente e la famiglia devono pertanto essere bene istruiti sulla tecnica di inalazione.

Per ridurre la quota di assorbimento per via intestinale è opportuno utilizzare le camere di espansione o DPIs di ultima generazione.

Un altro importante accorgimento è relativo alla scelta della molecola: andrebbero preferite molecole con più alto metabolismo epatico, la cui quota assorbita a livello sistemico viene, più velocemente eliminata (24).

Conclusioni

La terapia aerosolica trova indicazioni in tutte le patologie a carico dell'apparato respiratorio caratterizzato da flogosi e da compartecipazione della muscolatura bronchiale con conseguente riduzione del calibro delle vie aeree che clinicamente si manifestano con difficoltà inspiratoria ed espiratoria.

In base all'incidenza della patologia il più frequente utilizzo della terapia aerosolica si verifica nella malattia asmatica rappresentando una modalità di somministrazione dei farmaci efficace, dotata di rapidità d'azione e con ridotti effetti collaterali.

Un'ulteriore conferma della validità di questa via di somministrazione deriva da una serie di studi recenti sulla deposizione polmonare dei farmaci che migliorano notevolmente le nostre conoscenze relative all'utilizzo di questa terapia nei primi anni di vita. La scelta dello strumento, del farmaco, della forma farmaceutica più appropriata per il singolo paziente e per il tipo di patologia sono indispensabili per la buona riuscita della terapia.

La continua ricerca di nuove molecole inalabili e la realizzazione di inalatori di tipo innovativo rimangono obiettivi principali ma non possono essere disgiunti da un appropriato programma di educazione del paziente e della famiglia senza il quale ogni sforzo viene vanificato.

Bibliografia

1. Fregonese B, Battistini E. *La terapia inalatoria*. Atti Cong. SIMRI 2001.
2. Global Initiative for Asthma. National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Publication n° 95-3659, January 1995: 1-18.
3. Howart P. *The relevance and site of airway inflammation in asthma and targeted aerosol delivery*. Int J Clin Pract 1999; (s106): 3-10.
4. Kajosaari M, Syvanen P, Forars M, Juntunen-Backman K. *Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus bronchiolitis may decrease subsequent asthma*. Pediatr Allergy Immunol 2000; 11: 198-202.
5. La Grutta S, Cibella F. *I presupposti fisiopatologici dei trattamenti inalatori*. Atti Cong. SIMRI 2001.
6. Tiddens HA. *Facts and fiction in inhalation therapy*. Ital J Pediatr 2003; 29: 39-43.
7. La Rosa M, Marchese G, La Rosa C, et al. *La terapia di fondo: il trattamento inalatorio. L'asma in età pediatrica*. Padova: Piccin Ed. 2002; 117-128.
8. La Rosa M. *Terapia inalatoria in pediatria*. Ed Sc Valeas 2002; 227-246.
9. Terzano C, Mannino F. *Aerosol. Caratteristiche, analisi, applicazioni terapeutiche*. McGraw Hill Ed 1997.
10. Martonen TB. *Aerosol therapy implication of particle deposition patterns in simulated human airways*. Aerosol Med 1991; 4: 25-40.
11. Barry PW, Fouroux B, Pedersen S, O'Callaghan C. *Nebulizers in childhood*. Eur Resp Rev 2000; 10: 76, 527-535.
12. Cates CJ, Adams N, Bestall J. *Holding chambers versus nebulisers for inhaled steroids in chronic asthma. (Cochrane Review)*. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
13. Cates CJ. *Comparison of holding chambers and nebulisers for β_2 -agonists in acute asthma. (Cochrane Review)*. In: The Cochrane Library, 1, 1999. Oxford: Update Software.
14. Roche N, Huchon GJ. *Razionale of the choice of an aerosol delivery sistem*. J Aerosol Med 2000; 13: 393-404.
15. SIAIP. *Ausili strumentali per la prevenzione e la terapia delle malattie allergiche*. Consensus Conference, 9-11 Dic. 1999. Pisa: Pacini ed.
16. Cade A, Browne KG, Conway SP, et al. *Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis*. Arch Dis Child 2000; 82: 126-130.
17. Leversha AM, Campanella SG, Aickin RP, Asher MI. *Costs and effectiveness of spacer versus nebulizer in young children with moderate and severe acute asthma*. J Pediatric 2000; 136: 497-502.
18. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life*. N Engl J Med 1995; 332: 133-138.
19. Battistini E, Defilippi AC. *La terapia inalatoria per il bambino allergico*. Area pediatrica 2003; 1: 24-32.
20. Corrias A. *I corticosteroidi inalatori. L'asma in età pediatrica*. Piccin Ed. 2002; 111-1115.
21. Dhand R. *Aerosol therapy for asthma*. Curr Opin Pulm Med 2000; 6: 59-70.
22. Everard ML. *Guidelines for devices and choices*. J Aerosol Med 2001; 14 (Suppl 1): S59-64.
23. Pongracic J. *Asthma medication and how to use them*. Curr Opin Pulm Med 2000; 6: 55-58.
24. Wohl ME. *Asthma, steroide and growth*. N Engl J Med 2000; 343: 1113-1114.

Maria Lucia Furnari*, Mirella Collura*, Lisa Termini*, Gabriella Traverso*, Anna Lucania**, Francesca Pardo

* II Divisione Pediatria - Centro Regionale Fibrosi Cistica - Direttore: Dott.ssa Francesca Pardo

** III Divisione Pediatria - Allergologia - Direttore: Dott.ssa Francesca Pardo

Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina" - ARNAS - Palermo

Allergia agli antibiotici: esperienza in fibrosi cistica

Antibiotic allergy: experience in cystic fibrosis patients

Parole chiave: allergia agli antibiotici, desensibilizzazione, fibrosi cistica

Key words: antibiotic allergy, desensitisation, cystic fibrosis

Riassunto. Nei pazienti con fibrosi cistica sono ormai numerose le segnalazioni di reazioni allergiche alla terapia antibiotica. Il meccanismo etiopatogenetico sembra essere uguale a quello che si verifica nella popolazione generale. Il motivo principale potrebbe essere l'eccessivo utilizzo di terapia antibiotica endovenosa. Queste reazioni allergiche sono basate su un meccanismo IgE mediato. Le manifestazioni cliniche vanno da: eruzioni maculo-papulari fino allo shock anafilattico.

Ma, per motivi di antibiotico resistenza, in fibrosi cistica è necessario utilizzare spesso lo stesso antibiotico che ha causato la reazione allergica; in questo caso è una buona opzione eseguire la tecnica di desensibilizzazione prima della somministrazione del farmaco. Questo metodo consiste nella somministrazione di quantità crescenti di farmaco fino a che il paziente non riceve la dose terapeutica. In questo modo non abbiamo mai avuto reazioni allergiche gravi; solo una volta abbiamo sospeso per l'insorgenza di un rash orticariode severo. Ripetiamo questa tecnica ogni qualvolta un paziente allergico necessita il trattamento antibiotico.

Summary. A high incidence of allergic reactions to antibiotics has been reported in patients with cystic fibrosis (CF). The main reason this hypersensitivity develops could be the increased use of intravenous (i.v.) antibiotics. The etiopathogenetic mechanism of adverse reactions in CF is the same as that for the general population. The reactions are based on an IgE-mediated mechanism. The clinical manifestations range from maculo-papular eruptions to severe anaphylactic shock. Conversely, in CF, because of the limited sensitivity of the pathogens, it is sometimes necessary to use the same drug that caused the allergic reaction. In the case here reported, desensitization was a good option. This method involves administering extremely small quantities of the drug i.v. and increasing the dose approximately every 15 minutes until the patient receives a therapeutic dose. Subsequently, the patient receives his usual treatment. No severe reaction has ever occurred following this procedure, except for one case in which the treatment had to be interrupted. This kind of desensitisation needs to be repeated every time the patients require antibiotic treatment. Prior experience has shown that drug desensitization is a safe method and a powerful tool for treating allergic patients.

Accettata per la pubblicazione il 13 ottobre 2003.

Corrispondenza: Dott.ssa Maria Lucia Furnari, II Pediatria, Centro Regionale per la Prevenzione Diagnosi e Cura della Fibrosi Cistica - Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina", Piazza Porta Montalto 2, 90134 Palermo; e-mail: marilufurnari@tin.it

La Fibrosi Cistica (FC) è la più frequente malattia autosomica recessiva nella popolazione di razza caucasica con una incidenza nei paesi mediterranei di 1:3500; in Italia è di 1:4700 con variazioni regionali, in Sicilia è di 1:4500 (1). Essa è provocata da mutazioni del gene CFTR di cui ormai si conoscono più di mille mutazioni che inducono anomalie strutturali diverse e che spiegano la notevole variabilità ed espressività della malattia (2). La mutazione più frequente è la $\Delta F508$ (3, 4). La FC

è una malattia cronica, progressiva, evolutiva con una sintomatologia complessa (5).

Generalmente gli apparati più compromessi sono, per via del difetto di base (alterazione del canale del Cl^-), il digerente e il respiratorio, in quest'ultimo l'insufficiente secrezione di Cl^- e l'accelerato riassorbimento di Na^+ causano accumulo di secrezioni disidratate, il ristagno di secreti densi con progressive infezioni e il deterioramento degli organi interessati (6-8). Quindi, la storia

naturale della malattia è condizionata da infezioni virali, ma soprattutto batteriche che rappresentano il fattore di innesco e di mantenimento delle lesioni polmonari. I batteri inizialmente isolati sono lo *Staphylococcus aureus*, successivamente lo *Pseudomonas aeruginosa* e ormai sempre più frequentemente si isolano *Alcaligenes xylosoxidans*, *Xantomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia* (9, 10).

Dal momento che le infezioni polmonari condizionano in modo determinante la prognosi della FC, l'antibiototerapia rappresenta un'arma terapeutica fondamentale e deve essere mirata, ad alto dosaggio, condotta nelle riacutizzazioni delle vie respiratorie per via endovenosa a cicli protratti (12-14 giorni).

Gli antibatterici più usati nel trattamento delle infezioni in FC sono le betalattamine, i carbapenemici, i chinolonici, gli aminoglicosidi. E, dato che frequentemente i germi in causa sono multiresistenti, vengono adoperati contemporaneamente in associazione più farmaci. In FC, i chemioterapici mostrano una farmacocinetica alterata: un'aumentata eliminazione, un ridotto riassorbimento a livello dei tubuli renali e una maggiore clearance renale (10, 11). Per quanto già detto, i pazienti (pz) con FC soprattutto in uno stadio avanzato di malattia, sono sottoposti a cicli endovenosi di terapia antibiotica ad alti dosaggi molto frequentemente. La frequenza dell'uso degli antibiotici e la modalità di somministrazione fa sì che questi pazienti presentino spesso reazioni avverse agli

antibiotici, il cui meccanismo non differisce da quello che si verifica nella popolazione generale (12). Nei pazienti con FC il numero dei farmaci che non danno luogo a resistenza si restringe progressivamente fino a rendere indispensabile anche l'uso di farmaci verso cui si è avuta una reazione allergica.

Le reazioni avverse ai farmaci, in ospedale, hanno un'incidenza riportata in uno studio dell'Adverse Drug Event Prevention Study, pari al 6,5%, di queste, il 28% erano prevedibili e prevenibili.

La *reazione avversa* è la risposta ad un farmaco che sia nociva e non intenzionale e che avvenga alle dosi normalmente usate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia; vengono definite da Edwards e Aronson JK come: "an appreciably harmful or unpleasant reaction, resulting from an intervention related to the use of a medicinal product, which predicts hazard from future administration and warrants prevention or specific treatment, or alteration of the dosage regimen, or withdrawal of the product ..." (13).

Essi le classificano in (Tabella 1):

- Reazioni di tipo **A (Augmented)**: prevedibili, dose-dipendenti e correlate al meccanismo d'azione.
- Reazioni di tipo **B (Bizarre)**: imprevedibili, dose-indipendenti, non correlate al meccanismo di azione.
- Reazioni di tipo **C (Chronic)**: correlate alla dose ed al tempo di somministrazione.
- Reazione di tipo **D (Delayed)**: ritardate, in genere collegate alla dose.

Tabella 1 Classificazione delle reazioni avverse a farmaci.

TIPO A (Augmented):	correlate alla dose, collegate al meccanismo di azione, comuni, prevedibili, a bassa mortalità, scoperte prima della commercializzazione del farmaco. Esempio: effetti anticolinergici da triciclici.
TIPO B (Bizarre):	non correlate alla dose, non collegate al meccanismo di azione, non comuni, imprevedibili, ad alta mortalità, scoperte dopo la commercializzazione. Esempio: shock anafilattico da penicillina.
TIPO C (Chronic):	correlate alla dose ed al tempo di somministrazione, alla dose cumulativa del farmaco, non comuni. Esempio: soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene da steroidi.
TIPO D (Delayed):	ritardate, in genere non correlate alla dose, si manifestano dopo un tempo più o meno prolungato dalla sospensione del farmaco. Non comuni.
TIPO E (End of use):	da sospensione, si manifestano subito dopo la sospensione di un farmaco, non comuni. Sindrome da sospensione da steroidi.
TIPO F (Failure):	inaspettato insuccesso terapeutico. Correlate alla dose. Spesso causate da interazioni tra farmaci. Comuni.

- Reazione di tipo **E** (**End of use**): da sospensione.
- Reazione di tipo **F** (**Failure**): da inaspettato insuccesso terapeutico, correlate alla dose.

Nell'allergia a farmaci è coinvolta una reazione immunologica (Tabella 2) che può essere:

Tipo 1 o anafilattica: IgE mediata. Sono le reazioni più pericolose, insorgono generalmente entro 15 minuti dalla somministrazione del farmaco e sono caratterizzate da manifestazioni cliniche gravi spesso ad andamento ingravescente, quali angioedema, shock anafilattico.

Tipo 2 o citolitica: anticorpomediata. Neutropenia può per esempio insorgere in pazienti in trattamento con cefalosporine ad alte dosi in 3° giornata.

Tipo 3 o da immunocomplessi: reazioni simil-malattia da siero.

Tipo 4 o reazione da sensibilità ritardata (cellulo-mediata).

I fattori di rischio (14) per la comparsa di allergia a farmaci si distinguono in:

I. fattori correlati all'individuo quali:

- maggiore età (incremento dell'utilizzo di farmaci);
- sesso femminile;

- malattie croniche (fibrosi cistica, LES);
- pregressa reazione allo stesso farmaco o a farmaci cross-reattivi;

2. fattori correlati ai farmaci quali:

- immunogenicità;
- dosaggio;
- durata della terapia;
- via di somministrazione.

Frequenti sono in FC le reazioni allergiche e si realizzano prevalentemente nei confronti dei betalattamici, anche dalla letteratura si evince che i soggetti sottoposti a terapia con questa classe di farmaci vanno incontro a reazioni allergiche immunologicamente mediate in una percentuale che va dallo 0,7 al 10%.

Se non è possibile utilizzare un farmaco alternativo si esegue una *desensibilizzazione*, questo è un procedimento lento (dura diverse ore), in cui viene utilizzato lo stesso prodotto farmacologico che ha determinato la reazione allergica IgE mediata e permette al pz di passare da una condizione di alta sensibilità ad una condizione di tollerabilità nei confronti di quel determinato farmaco (15).

Tabella 2 Classificazione immunologica delle reazioni avverse.

<p>Reazioni immunologiche di tipo I o anafilattiche</p>	<p>IgE che si legano ai mastociti ed ai basofili e causano liberazione di mediatori dell'infiammazione. <i>Interessano il tratto gastroenterico (es. allergia alimentare), la cute (orticaria), il sistema respiratorio (rinite), l'apparato cardiovascolare (shock).</i> La reazione avviene rapidamente in soggetti già sensibilizzati.</p>
<p>Reazioni immunologiche di tipo II o citolitiche</p>	<p>IgM o IgG che attivano direttamente il complemento e determinano lesioni di cellule circolanti. <i>Es. anemia emolitica da penicillina; porpora trombocitopenica da ticlopidina; agranulocitosi da sulfamidici; LES da idralazina.</i> La reazione si sviluppa lentamente e reverte dopo molti mesi dalla sospensione del farmaco.</p>
<p>Reazioni immunologiche di tipo III o reazione da immunocomplessi</p>	<p>IgG con formazione di complessi antigene anticorpo che fissano il complemento. Tali complessi si depositano nell'endotelio vascolare dando luogo ad una risposta infiammatoria (malattia da siero). <i>Es. Sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme.</i> La reazione si sviluppa lentamente, dura 6-12 giorni e quindi scema lentamente dopo che l'agente responsabile è eliminato.</p>
<p>Reazioni immunologiche di tipo IV o reazione da sensibilità ritardata</p>	<p>Mediata da T-linfociti e macrofagi. Le cellule sensibilizzate vengono a contatto con l'antigene e si genera una risposta infiammatoria mediata da linfocine con infiltrazione di neutrofili e macrofagi. <i>Es. dermatite da contatto: nichel.</i></p>

Tabella 3 Casistica.

- Su un totale di 210 pazienti il 30,4%, il 22% e il 13,8% sono affetti rispettivamente da infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*, da *Staphylococcus aureus* e da *Burkholderia cepacia*.
- 13 pazienti hanno presentato una reazione avversa in corso di terapia antibiotica.
- 4/13 (31%) pazienti hanno ripetuto diverse volte i cicli con lo stesso antibiotico preceduti sempre dal test di desensibilizzazione.
- 2 pazienti hanno dovuto sospendere; uno dei quali ha ripetuto la desensibilizzazione dopo un mese con buoni risultati.

In questo lavoro descriviamo la nostra casistica relativa a 13 pazienti su 210 (6,2%) (Tabella 3) seguiti presso il Centro Regionale FC; di questi 210 pz, 64,46 e 29 sono affetti da infezione polmonare cronica rispettivamente da *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*; essi sono stati sottoposti a diversi cicli di terapia antibiotica dal 1° gennaio 2001 al 31 dicembre 2002 e hanno presentato reazioni allergiche alla somministrazione di antibiotici (Tabella 4). La classe di antibiotici che più frequentemente ha causato reazioni allergiche è quella dei betalattamici. Le caratteristiche cliniche dei 13 pazienti che

hanno presentato reazioni allergiche sono state varie:

- eritema maculopapulare e prurito: n° 7/13 (53,8%);
- orticaria-angioedema: n° 4/13 (30,7%);
- febbre: n° 1/13 (7%);
- shock: n° 1/13 (7%).

Per questi pazienti, l'utilizzo dell'antibiotico causa della reazione allergica, è stato reso necessario dalle documentate resistenze del germe nei confronti di altri antibiotici; è stato quindi eseguito il ciclo antibiotico previa la metodica di desensibilizzazione.

Tale tecnica consiste nella somministrazione per via endovenosa del farmaco, in un periodo di tempo variabile, iniziando da dosi molto piccole che vanno poi aumentate progressivamente (Tabella 5).

Tale procedura viene effettuata sotto la sorveglianza anestesiológica onde poter fronteggiare un'eventuale reazione allergica grave (16).

La metodica da noi utilizzata è stata condotta per via endovenosa; consiste nella somministrazione del farmaco, che è stato prevalentemente il ceftazidime, a dosaggio crescente, partendo da una dose minima 0,1 mg in 50 ml di soluzione fisiologica e progressivamente aumentando il dosaggio a 1 mg, 10 mg, 50 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg, 1250 mg diluiti sempre in 50 ml di soluzione fisiologica fino ad arrivare alla dose totale da somministrare a scopo terapeutico.

Tabella 4 Descrizione reazioni allergiche.

Pz	Antibiotico	Evento avverso	Desensibilizzazione
1	CAF/piper-tazo	Pomfi e prurito	OK (CAF)
2	Ceftaz/piper-tazo/ Ciprofloxacina	Eritema e prurito	Stop per comparsa di prurito x 3 volte
3	Ceftazidime	Eritema e prurito	OK
4	Ceftazidime/Imipenem	Orticaria	OK (ceftazidime)
5	Ceftazidime	Prurito	OK la seconda volta
6	Ceftazidime	Shock	OK (già 2 volte)
7	Cloramfenicolo	Edema e orticaria	OK
8	Ceftazidime/Imipenem	Orticaria	OK (già 4 volte ceftazidime)
9	Ceftazidime/Imipenem	Prurito	OK
10	Ceftazidime	Prurito	OK
11	Ceftazidime/Imipenem	Prurito	OK (ceftazidime)
12	Ceftazidime	Broncospasmo, Vomito	OK (già 2 volte)
13	Ceftazidime	Febbre	OK

Tabella 5 Schema di desensibilizzazione al ceftazidime.

N° Somministrazione	Dose da infondere	Velocità di infusione	Durata
1° somm	0,1 mg in 50 ml di s. fisiol.	2,5 ml/min	20 min
2° somm	1 mg in 50 ml di s. fisiol.	2,5 ml/min	20 min
3° somm	10 mg in 50 ml di s. fisiol.	2,5 ml/min	20 min
4° somm	50 mg in 50 ml di s. fisiol.	2,5 ml/min	20 min
5° somm	250 mg in 50 ml di s. fisiol.	2 ml/min	25 min
6° somm	500 mg in 50 ml di s. fisiol.	2 ml/min	25 min
7° somm	1 gr in 50 ml di s. fisiol.	1,5 ml/min	35 min
8° somm	1,250 gr in 50 ml di s. fisiol.	1,5 ml/min	35 min

L'intervallo di tempo tra le dosi è stato di 15-30/min in cui si è effettuato un lavaggio con soluzione fisiologica. Non si sono mai avute reazioni allergiche gravi, mentre occasionalmente si sono riscontrati dei rush cutanei. Due volte abbiamo sospeso la desensibilizzazione per l'insorgenza di pomfi al volto; ma in uno dei due casi è stata ripetuta dopo quindici giorni con buoni risultati. Ogni volta che il paziente ha necessità di terapia antibiotica abbiamo ripetuto la desensibilizzazione.

Conclusioni

In FC la terapia antibiotica è fondamentale ed indispensabile per il trattamento delle infezioni respiratorie date da patogeni che, per la pressione antibiotica cui sono sottoposti, sviluppano spesso multiresistenza. I dosaggi utilizzati sono

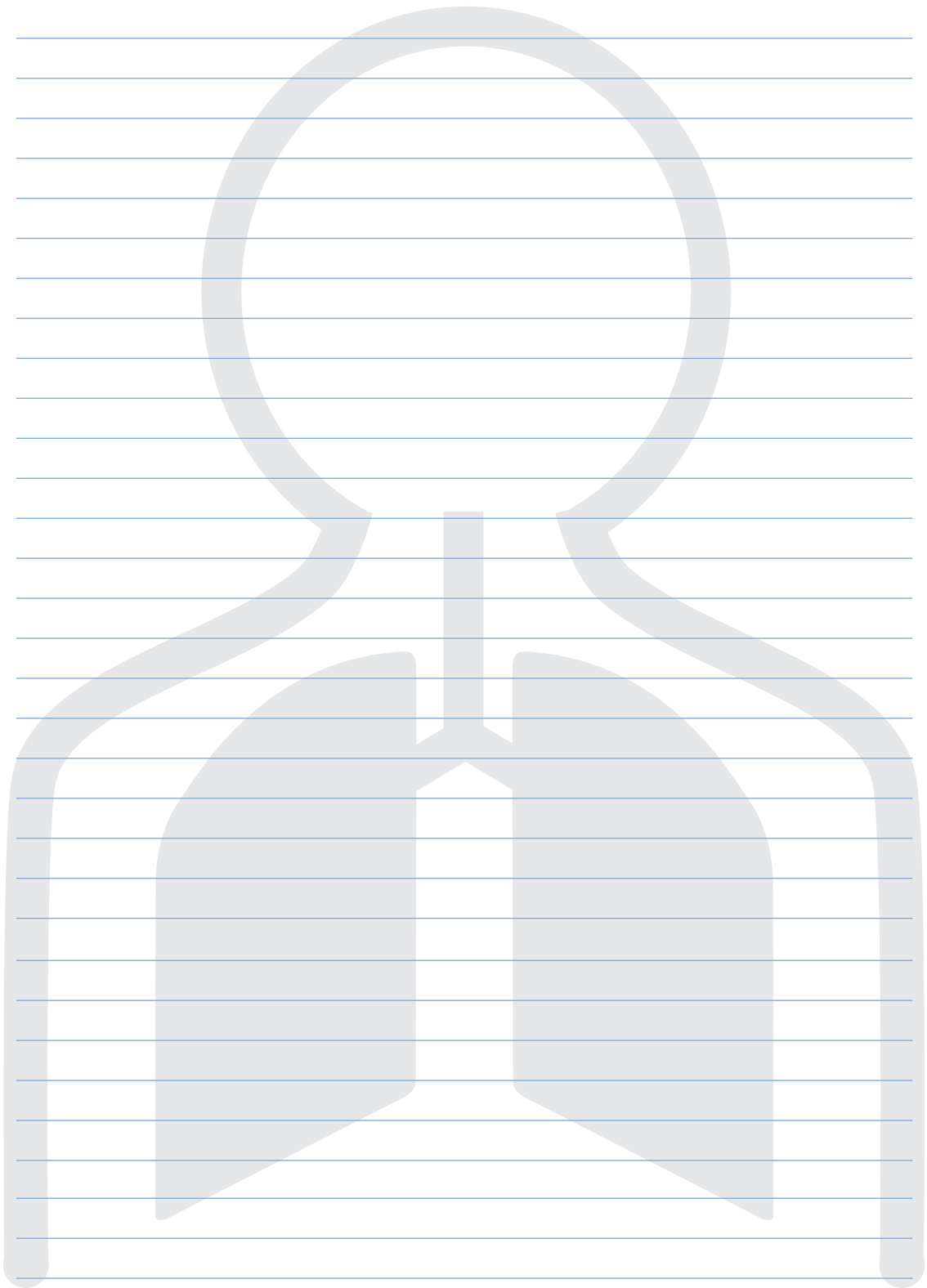
molto elevati per l'alterata farmacocinetica; per tutto ciò le reazioni allergiche IgE mediate sono abbastanza frequenti.

Vista l'inderogabilità della terapia antibiotica da praticare, a volte con il farmaco che ha causato la reazione allergica è necessario far precedere il ciclo endovenoso da desensibilizzazione.

La metodica, già descritta, è a nostro parere efficace. Questo potrebbe essere spiegato sia perché le IgE vengono neutralizzate dalla dose crescente di antigene sia per la lenta degranulazione delle mastcells. I risultati ottenuti sono stati soddisfacenti vista la scarsa frequenza di insuccessi. La desensibilizzazione deve essere ripetuta ogni volta che si deve effettuare un ciclo endovena, non si deve sospendere qualora insorgano lievi segni di allergia (eritemi, prurito) per far sì che si passi da una condizione di sensibilizzazione ad una di tollerabilità.

Bibliografia

1. Padoan R, Pardo F, Giglio L, Bossi A. *Regional differences in the incidence of cystic fibrosis in Italy*. Ital J Pediatr 2001; 27: 876-886.
2. Orenstein DM, Zinnie GB, Altman H. *Cystic Fibrosis: A 2002 update*. J Pediatr 2002; 140: 156-164.
3. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. *Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA*. Science 1989; 245: 1066-1073.
4. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. www.genetic.sickkids.oc.ca
5. Rosenstein BJ, Cutting JR. *The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement*. J Pediatr 1998; 132: 595-598.
6. Durie PR. *The pancreatic disease in CF. - Clinical insight*. Ped Pulm 1997; suppl 14: 110-111.
7. Skorupa W, Wierzbička M, Kus J. *Cystic Fibrosis in adults - clinical aspects*. Pneumonol Allergol Pol 1997; 65: 198-204.
8. Mastella G. *La diagnosi di fibrosi cistica oggi*. Ital J Pediatr 1998; 24 (suppl 2): 63-66.
9. Collinson J, Nicholson KG, Cancio E, et al. *Effects of upper respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis*. Thorax 1996; 51: 1115-1122.
10. Furnari ML, Termini L, Pardo F. *Patogeni emergenti nelle infezioni respiratorie in fibrosi cistica*. Giorn It Mal Inf 1999; 5: 234-236.
11. Lindsay CA, Bosso JA. *Optimisation of antibiotic therapy in cystic fibrosis patients, pharmacokinetic considerations*. Clin Pharmacokinetic 1993; 24: 496-506.
12. Ramesh S. *Antibiotic hypersensitivity in patients with CF*. Clin Rev Allergy Immunol 2002; 23 (1): 123-141.
13. Edwards IR, Aronson JK. *Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management*. Lancet 2000; 356: 1255-1259.
14. Romano A. *Allergia da farmaci*. Trattato Italiano di Allergologia, a cura di Zanussi C. Pavia: Selecta Media 2002; 779-802.
15. Gruchella RS. *Acute drug desensitization*. Clin Exp Allergy 1998; 28 (S4): 63-64.
16. Greenberger P. *Desensitization and test-dosing for the drug allergic patient*. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 85: 250-251.



Congressi

Congresses

GENNAIO 2004

Dal mito alla realtà Allergy and Eczema

Milano 22 - 24 gennaio 2004

Segreteria scientifica:

Gabriel R Bouygue M Sc

Tel./Fax 02.63633302

www.allergsymposia.org

Segreteria organizzativa:

MCA Events Srl

Tel. 02.34934404

Fax 02.34934397

E-mail: info@mcaevents.org

www.mcaevents.org

FEBBRAIO 2004

4th World Asthma Meeting

Bangkok (Tailandia) 16 - 19 febbraio 2004

Segreteria scientifica:

RAI Exhibitions (Thailand) Co., Ltd.

Tel. +66.2.9600141

Fax +66.2.9600140

E-mail: wam@bangkokrai.com

www.wam2004.com

MARZO 2004

6° Congresso nazionale della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

“Attualità in allergologia e immunologia pediatrica”

Firenze 18 - 20 marzo 2004

Segreteria scientifica:

Prof. A. Vierucci

Tel. 055.575953

Fax 055.580881

E-mail: vierucci@unifi.it

MAGGIO 2004

100th International Conference ATS 2004

Orlando (Florida) 21 - 26 maggio 2004

Segreteria scientifica:

American Thoracic Society

Tel. 212.315.8658

Fax 212.315.8653

E-mail: ats2004@thoracic.org

GIUGNO 2004

8° Congresso nazionale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (S.I.M.R.I.)

Ancona 9 - 12 giugno 2004

Segreteria organizzativa:

E-mail debenedictis@ao-salesi.marche.it

XXIII EAACI Congress

“Young investigators at the frontiers of allergy”

Amsterdam (Olanda) 12 - 16 giugno 2004

Segreteria scientifica:

Department of Allergy

Erasmus MC

Tel. +31.10.463.39.81

Fax +31.10.463.40.81

E-mail: h.degroot@erasmusmc.nl

Segreteria organizzativa:

Congrex Sweden AB

Tel. +46.8.459.66.00

Fax +46.8.661.91.25

E-mail: eaaci2004@congrex.se

www.congrex.com/eaaci2004

LUGLIO 2004

International Pediatric Respiratory, Allergy and Immunology Congress 2004

Hong Kong (Cina) 10 - 13 luglio 2004

Segreteria organizzativa:

Congress Secretariat

Meeting Planners International (HK) Ltd.

Tel. 852.2509.3430

Fax 852.2667.6927

E-mail: ipraic@mphk.com

www.ipraic.org

SETTEMBRE 2004

European Respiratory Annual Society Congress

Glasgow (Scozia) 4 - 8 settembre 2004

Segreteria scientifica:

European Respiratory Society (ERS)

Erasmus MC

Tel. +44.141.248.3000

www.secc.co.uk

Segreteria organizzativa:

Congrex Sweden AB

Tel. +46.8.459.66.00

Fax +46.8.661.91.25

E-mail: ers2004@congrex.se

www.ersnet.org

OTTOBRE 2004

5° Congresso Nazionale di Pneumologia

Milano 6 - 9 ottobre 2004

Segreteria organizzativa:

AISC & MGR S.r.l. (sede di Milano)

Tel. 02.56601

Fax 02.56609045

E-mail: uip2004@aimgroup.it

www.aimgroup.it/uip2004

GIUGNO 2005

19° World Allergy Congress

Monaco (Germania) 26 giugno - 1 luglio 2005

Segreteria scientifica:

Johannes Ring

Department Dermatology and Allergy

Biederstein

Technical University Munich

Tel. +49.(0)89.4140.3205

Fax +49.(0)89.4140.3173

Segreteria organizzativa:

Congrex Sweden AB

Tel. +49.(0)89.5482340

Fax +49.(0)89.54823444

E-mail: wac2005@i-plan.de

www.congrex.com/wac2005

Sommario Volume 3

Volume n° 3 Summary

Numero 9

Uso degli steroidi nelle malattie respiratorie

Ruolo degli steroidi topici nasali nel trattamento della rinite allergica del bambino

Role of intranasal corticosteroids in the treatment of pediatric allergic rhinitis

G. L. Marseglia, C. Scaramuzza, L. Beduschi, A. Ricci

Terapia steroidea nella laringite ipoglottica o "croup"

Steroid treatment of laryngotracheitis (croup)

P. Sarnelli, F. Santamaria

Gli steroidi inalatori nella terapia della bronchiolite e del wheezing ricorrente nel bambino piccolo

Inhaled steroids in infants and young children with bronchiolitis and recurrent wheezing

M. F. Patria, M. Fusi, F. Rusconi

L'asma nel bambino: dalla diagnosi alla terapia

Asthma in children: from diagnosis to therapy

C. Panizzolo, A. Barbato

La terapia steroidea nell'asma acuto

Steroid treatment in acute asthma

F. M. de Benedictis, R. Gagliardini, F. Franceschini, D. Selvaggio

Terapia steroidea nell'asma in fase intercritica

Inhaled corticosteroids in the long-term treatment of asthmatic children

A. Sabbion, A. L. Boner

Numero 10

Apnee ostruttive nel sonno

La SARS

A. Barbato, C. Panizzolo

Patogenesi della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno

Pathophysiology of obstructive sleep apnea syndrome

M. P. Villa, J. Pagani, B. Paggi, A. Alterio, S. Galiffa, A. Marra, S. Palatta, R. Ronchetti

I disturbi respiratori nel sonno in età pediatrica: la clinica

Sleep-Disordered Breathing in pediatric age: the clinic

L. Nespoli, L. Nosetti, V. Spica Russotto

Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno: diagnosi e terapia

Obstructive sleep apnea syndrome in children: diagnosis and management

M. P. Villa, J. Pagani, B. Poggi, R. Ambrosio, S. Palatta, A. Marra, N. Natale, E. Montemitro, R. Ronchetti

HLA ed OSAS nel bambino: una via da percorrere

HLA and OSAS in children: a path to undertake

L. Brunetti, B. Favoino, R. Francavilla, V. L. Miniello, M. Leone, M. Rana, R. Tesse, V. De Sario, L. Armenio

Disturbi respiratori nel sonno e malocclusione: esiste una correlazione?

Sleep respiratory disorders and malocclusion: is there a relationship?

L. Brunetti, M. Massagli, P. Fiermonte, M. Lorè, R. Tesse, V. De Sario, A. Armenio, L. Armenio

Reflusso gastroesofageo e patologia respiratoria nel sonno: relazione casuale o causale?

Gastroesophageal reflux and sleep disorder breathing: casual or causal relationship?

L. Brunetti, R. Francavilla, M. L. Lospalluti, D. Rizzi, G. Chettri, G. Polieri, A. M. Magistà, M. E. Lionetti, L. Armenio

Numero 11

Infezioni da batteri atipici

Infezioni respiratorie da batteri atipici e intracellulari: epidemiologia, prevalenza e persistenza

Respiratory infection caused by atypical and intracellular bacteria: Epidemiology, prevalence and persistence
F. Blasi, E. Bucchioni

Alte e basse vie respiratorie: un legame nelle infezioni da batteri atipici?

Upper and low airways: is there a link in their involvement during atypical bacteria infections?
S. Esposito, S. Bosis, E. Begliatti, A. Lastrico, C. Tagliabue, L. Cesati, N. Principi

Asma: un ruolo per i batteri atipici?

The role of atypical bacteria in the onset of asthma
I. Romei, B. Boseggia, E. Milanese, R. Fabbri, A. L. Boner

Polmoniti atipiche

Atypical Pneumoniae
F. L. M. Ricciardolo, F. M. Risso, F. Sabatini, G. A. Rossi

La tosse cronica o ricorrente nel bambino

Chronic or recurrent cough in children
C. Panizzolo, A. Barbato

Terapia delle infezioni da patogeni atipici

Treating infections caused by atypical pathogens
F. Scaglione

Numero 12

La terapia inalatoria

L'aerosolterapia delle alte vie aeree: i presupposti fisiopatologici

Aerosoltherapy for the upper respiratory airways: the physiopathological assumptions
N. Maiello, A. Rocco, M. Capristo, A. Capasso, A. F. Capristo

Gli strumenti

The tools
M. Gelardi, L. Mappa, M. L. Fiorella, M. Cassano

Aerosolterapia delle alte vie aeree: le indicazioni cliniche

Aerosoltherapy for the upper respiratory airways: clinical indications
L. Indinnimeo, G. De Castro, G. Tancredi, R. Tuccinardi, A. Maria Zicari

Aerosolterapia delle basse vie aeree: i presupposti fisiopatologici

Aerosoltherapy for the lower respiratory tract: the physiopathological assumptions
E. Milanese, I. Romei, G. Piacentini

La terapia inalatoria in pediatria: i nebulizzatori

Inhalation therapy in pediatrics: nebulizers
M. La Rosa, M. Miraglia Del Giudice

La terapia inalatoria in pediatria: pMDI

Inhalation therapy in paediatrics: pMDIs
M. Miraglia Del Giudice, F. Decimo, C. Capristo

Gli spaziatori nel trattamento dell'asma bronchiale del bambino

Spacers in the treatment of childhood bronchial asthma
E. Novembre, M. Grazia Monaco, F. Mori, C. Calogero

Erogatori di polvere

Dry-Powder Inhalers
E. Battistini

Aerosolterapia: le indicazioni cliniche

Aerosoltherapy: clinical indications
G. Carboni, G. Carta, G. B. Corona, F. Sessini, M. Copula, A. Corrias

Allergia agli antibiotici: esperienza in fibrosi cistica

Antibiotic allergy: experience in cystic fibrosis patients
M. L. Furnari, M. Collura, L. Termini, G. Traverso, A. Lucania, F. Pardo

Indice degli Autori

*Authors Index***Alterio A**

n.10, 4

Ambrosio R

n.10, 19

Armenio L

n.10, 28, 33, 41

Barbato An.9, 1, 25; n.10, 1; n.11, 2, 44;
n.12, 1**Battistini E**

n.12, 49

Beduschi L

n.9, 2

Begliatti E

n.11, 14

Blasi F

n.11, 3

Boner AL

n.9, 45; n.11, 21

Boseggia B

n.11, 21

Bosis S

n.11, 14

Brunetti L

n.10, 28, 33, 41

Bucchioni E

n.11, 3

Calogero C

n.12, 43

Capasso A

n.12, 2

Capristo AF

n.12, 2

Capristo C

n.12, 36

Capristo M

n.12, 2

Carboni G

n.12, 57

Carta G

n.12, 57

Cassano M

n.12, 8

Cesati L

n.11, 14

Chetri G

n.10, 41

Collura M

n.12, 63

Copula M

n.12, 57

Corona GB

n.12, 57

Corrias A

n.12, 57

de Benedictis FM

n.9, 36

De Castro G

n.12, 15

Decimo F

n.12, 36

De Sario V

n.10, 28, 33

Esposito S

n.11, 14

Fabbrici R

n.11, 21

Favoino B

n.10, 28

Fiermonte P

n.10, 33

Fiorella ML

n.12, 8

Francavilla R

n.10, 28, 41

Franceschini F

n.9, 36

Furnari ML

n.12, 63

Fusi M

n.9, 19

Gagliardini R

n.9, 36

Galiffa S

n.10, 4

Gelardi M

n.12, 8

Indinimmo L

n.12, 15

La Rosa M

n.12, 28

Lastrico A

n.11, 14

Leone M

n.10, 28

Lionetti ME

n.10, 41

Lorè M

n.10, 33

Lospalluti ML

n.10, 4, 41

Lucania A

n.12, 63

Magistà AM

n.10, 41

Maiello N

n.12, 2

Mappa L

n.12, 8

Marra A

n.10, 4, 19

Marseglia GL

n.9, 2

Massagli M

n.10, 33

Milanesi E

n.11, 21; n.12, 23

Miniello VL

n.10, 28

Miraglia Del Giudice M Jr

n.12, 28, 36

Monaco MG

n.12, 43

Montemitro E

n.10, 19

Mori F

n.12, 43

Natale N

n.10, 19

Nespoli L

n.10, 9

Nosetti L

n.10, 9

Novembre E

n.12, 43

Pagani J

n.10, 4, 19

Paggi B

n.10, 4, 19

Palatta S

n.10, 4, 19

Panizzolo C

n.9, 25; n.11, 44

Pardo F

n.12, 63

Patria MF

n.9, 19

Pelosi U

n.11, 59

Piacentini G

n.12, 23

Polieri G

n.10, 41

Principi N

n.11, 14

Rana M

n.10, 28

Ricciardolo FLM

n.11, 31

Risso FM

n.11, 31

Rocco A

n.12, 2

Romei I

n.11, 21

Ronchetti R

n.10, 4, 19

Ricci A

n.9, 2

Rizzi D

n.10, 41

Rossi GA

n.11, 31

Rusconi F

n.9, 19

Sabatini F

n.11, 31

Sabbion A

n.9, 45

Santamaria F

n.9, 12

Sarnelli P

n.9, 12

Scaglione F

n.11, 51

Scaramuzza C

n.9, 2

Selvaggio D

n.9, 36

Sessini F

n.12, 57

Spica Russotto V

n.10, 9

Tagliabue C

n.11, 14

Tancredi G

n.12, 15

Termini L

n.12, 63

Tesse R

n.10, 28, 33

Traverso G

n.12, 63

Tripodi S

n.11, 59

Tuccinardi R

n.12, 15

Villa MP

n.10, 4, 19

Zicari AM

n.12, 15

Indice delle parole chiave

Key words Index

Adenotonsillectomia **n.10**, 9
(adenotonsillectomy)

Aerosol **n.12**, 23
(aerosol)

Aerosolterapia **n.12**, 8, 15
(aerosoltherapy)

Allergia **n.12**, 2
(allergy)

Apnea/e **n.10**, 41
(apnoea/s)

notturne **n.10**, 28
(sleep apnoeas)

Asma **n.9**, 2, 25; **n.11**, 21; **n.12**, 36, 43
(asthma)

acuto **n.9**, 36
(acute asthma)

cronico infantile **n.9**, 45
(childhood chronic asthma)

in età pediatrica **n.12**, 49
(childhood asthma)

Asse ipotalamo-ipofisi-surrene **n.9**, 2
(hypothalamic pituitary adrenal axis)

Bambino/i **n.10**, 4, 19, 28, 33; **n.11**, 14;
n.12, 15, 36, 43
(child/children)

Batteri atipici **n.11**, 14, 21
(atypical bacteria)

Bronchiolite **n.9**, 19
(bronchiolitis)

Chlamydia pneumoniae **n.11**, 3, 14, 21, 31
(Chlamydia pneumoniae)

Compliance **n.11**, 51
(compliance)

Corticosteroidi **n.9**, 12
(corticosteroids)

intranasali **n.9**, 2
(intranasal corticosteroids)

Croup **n.9**, 12; **n.12**, 15
(croup)

Cuore polmonare **n.10**, 9
(cor pulmonale)

Desensibilizzazione **n.12**, 63
(desensitisation)

Diagnosi **n.9**, 25; **n.10**, 19
(diagnosis)

Disturbi respiratori nel sonno **n.10**, 4, 19, 41
(sleep disordered breathing)

DRS **n.10**, 33
(RSD)

Effetti collaterali **n.9**, 45
(side effects)

Efficacia **n.9**, 45
(efficacy)

Erogatori di polvere (DPI) **n.12**, 23, 49
(dry powder inhalers, DPIs)

Eziologia **n.10**, 4; **n.11**, 44
(etiology)

Fibrosi cistica **n.12**, 63
(fibrosis cistic)

Funzione nasale e sinusale **n.12**, 2
(nasal and sinus function)

Genetica **n.10**, 28
(genetics)

HFA's **n.12**, 36
(HFAs)

HLA **n.10**, 28
(HLA)

Inalatori predosati attivati dal respiro
(autoinaler) **n.12**, 36
(breath-actuated metered-dose inhalers, autoinhaler)

- Inalatori predosati pressurizzati (pMDIs) **n.12**, 36
(*pressurized metered-dose inhalers, pMDIs*)
- Infezioni respiratorie **n.11**, 3, 14
(*respiratory tract infections*)
- delle vie aeree superiori **n.12**, 8
(*upper airways infections*)
- Iperreattività
(*hyperreactivity*)
- nasale **n.12**, 2
(*nasal*)
 - bronchiale **n.12**, 2
(*bronchial*)
- Irrigazioni nasali **n.12**, 8
(*nasal irrigation*)
- Laringotracheite **n.9**, 12; **n.12**, 15
(*laryngotracheitis*)
- Legionella pneumophila **n.11**, 3, 31
(*Legionella pneumophila*)
- Macrolidi **n.11**, 51
(*Macrolides*)
- Malattie respiratorie **n.12**, 57
(*respiratory diseases*)
- MDI **n.12**, 23
(*MDIs*)
- MOC **n.10**, 33
(*MOC*)
- Mycoplasma pneumoniae **n.11**, 3, 14, 21, 31
(*Mycoplasma pneumoniae*)
- Nebulizzatore/i **n.12**, 23
(*nebulizer/s*)
- OSAS **n.10**, 33
(*OSAS*)
- Picco di flusso inspiratorio **n.12**, 49
(*peak inspiratory flow*)
- Polmonite atipica **n.11**, 31, 51
(*atypical pneumonia*)
- Reflusso gastroesofageo **n.10**, 41
(*gastroesophageal reflux*)
- Respiro sibilante **n.9**, 45
(*wheezing*)
- Rinite **n.12**, 15
(*rhinitis*)
- allergica **n.9**, 2
(*allergic rhinitis*)
- Rinosinusite **n.9**, 2
(*rhinosinusitis*)
- Russamento **n.10**, 9
(*snoring*)
- SDB **n.10**, 28
(*SDB*)
- Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno **n.10**, 9
(*sleep apnea syndrome*)
- Sinusite **n.12**, 15
(*sinusitis*)
- Spaziatori **n.12**, 43
(*spacers*)
- Steroidi **n.9**, 36
(*steroids*)
- inalatori **n.9**, 19, 45; **n.12**, 15
(*inhaled steroids*)
- Tecnica inalatoria **n.12**, 49
(*inhalation technique*)
- Terapia **n.9**, 25; **n.10**, 19
(*therapy*)
- inalatoria **n.12**, 28, 57
(*inhalation therapy*)
 - ortodontica **n.10**, 9
(*orthodontic treatment*)
- Tosse cronica nel bambino **n.11**, 44
(*chronic cough in children*)
- UARS **n.10**, 9
(*UARS*)
- Wheezing ricorrente **n.9**, 19
(*recurrent wheezing*)



Domanda di ammissione per nuovi Soci

Il sottoscritto, presa visione delle norme statutarie della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili, che si impegna a rispettare e a far rispettare, chiede di essere ammesso quale socio ordinario.

DATI PERSONALI

Cognome e Nome _____

Luogo e data di nascita _____

Domicilio (via/piazza) _____

CAP _____ Città _____ Prov. _____ Regione _____

Sede di lavoro _____ Reparto _____

Indirizzo _____

Recapiti telefonici: Casa _____ Studio _____ Fax _____

Ospedale _____ Cellulare _____ e-mail _____

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea _____

Specializzazioni _____

Altri titoli _____

CATEGORIA

Universitario

Ospedaliero

Pediatra di libera scelta

QUALIFICA UNIVERSITARIA

Professore Ordinario

Professore Associato

Ricercatore

Altro _____

QUALIFICA OSPEDALIERA

Dirigente di 2° Livello

Dirigente di 1° Livello

Altro _____

DESIDERO, INOLTRE, ESSERE ISCRITTO AI SEGUENTI (MASSIMO 2) GRUPPI DI LAVORO:

Allergologia

Disturbi respiratori nel sonno

Educazione

Endoscopia bronchiale e delle urgenze respiratorie

Fisiopatologia respiratoria

Riabilitazione respiratoria

Con la presente autorizzo la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili a pubblicare i dati anagrafici sopra indicati nell'Annuario SIMRI

Data _____

Firma del Richiedente _____

Quota sociale: € 30,00. Pagamento da effettuarsi su c/c postale n. 45109006 intestato a Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili - Casella Postale 7039 - 00100 Roma Nomentano.

Causale versamento: quota SIMRI.

Compilare in stampatello e spedire allegando la copia del versamento a
Rag. Mario Ciocca - Casella Postale 7039 - 00100 Roma Nomentano.

**Per informazioni telefonare a: Rag. Mario Ciocca - Tel. 06.4403900 - Fax 06.44250889
e-mail fn41840@flashnet.it**



La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, articoli originali brevi, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino.

I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini.

La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche.

La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

NORME GENERALI

Testo: in lingua italiana o inglese, in triplice copia, dattiloscritto, con ampio margine, con interlinea doppia, massimo 25 righe per pagina, con numerazione delle pagine a partire dalla prima, e corredato di:

- 1) titolo del lavoro in italiano, in inglese;
- 2) parola chiave in italiano, in inglese;
- 3) riassunto in italiano, in inglese;
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Si prega di allegare al manoscritto anche il testo memorizzato su dischetto di computer; purché scritto con programma Microsoft Word versione 4 e succ. (per Dos e Apple Macintosh).

Nella **prima pagina** devono comparire: il *titolo* (conciso); i *nomi* degli Autori e l'*istituto o Ente* di appartenenza; la *rubrica* cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore); il *nome*, l'*indirizzo* e l'*e-mail* dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

Il manoscritto va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire la uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). È dunque indispensabile dopo una introduzione, descrivere i materiali e i metodi, indagine statistica utilizzata, risultati, e discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

Nelle ultime pagine compariranno la bibliografia, le didascalie di tabelle e figure.

Tabelle (3 copie): devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente.

Figure (3 copie): vanno riprodotte in foto e numerate sul retro. I grafici ed i disegni possono essere in fotocopia, purché di buona qualità.

Si accettano immagini su supporto digitale (floppy disk, zip, cd) purché salvate in uno dei seguenti formati: *tif, jpg, eps* e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi); oppure immagini generate da applicazioni per grafica vettoriale (Macromedia Freehand, Adobe Illustrator per Macintosh). Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Power Point. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini inserite in documenti Word o generate da Corel Draw.

La redazione si riserva di rifiutare il materiale ritenuto tecnicamente non idoneo.

Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a quattro si riportano tutti, se sono cinque o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al".

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

articoli e riviste:

Zonana J, Sarfarazi M, Thomas NST, et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohydrotic ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis.* J Pediatr 1989; 114: 392-395.

libri:

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation.* Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

capitoli di libri o atti di Congressi:

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty.* In: Conly J, Dickinson JT, (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di *grants* o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le note, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in Scienze 1954; 120: 1078.

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

Riassunto e summary insieme non devono superare le 2.500 battute spazi inclusi.

Per la corrispondenza anagrafica e scientifica:

Prof. Angelo Barbato

Dipartimento di Pediatria

Università di Padova

Via Giustiniani 3

35128 Padova

barbato@pediatria.unipd.it

RICHIESTA ESTRATTI

Gli estratti devono essere richiesti all'Editore contestualmente alle bozze corrette.

Gli estratti sono disponibili in blocchi da 25.

Il costo relativo, comprese le spese di spedizione in **contrassegno**, è il seguente:

25 estratti (fino a 4 pagine): € 60,00

25 estratti (fino a 8 pagine): € 80,00

25 estratti (fino a 12 pagine): € 100,00

Si applicano i seguenti sconti in funzione del numero di copie degli estratti:

- per 50 copie, sconto del 5% sul totale

- per 75 copie, sconto del 10% sul totale

- per 100 copie, sconto del 15% sul totale

ABBONAMENTI

Pneumologia Pediatrica è trimestrale. Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili; i prezzi di abbonamento annuo per i non soci sono i seguenti:

Italia ed Estero: € 72,00; singolo fascicolo: € 20,00.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

Primula Multimedia S.r.l.

Via C. Angiolieri, 7

56010 Ghezzano - Pisa

