

# RIAP

immunologia  
pediatrica  
rivista  
Allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

*Direttore Editoriale e Scientifico*

Alberto E. Tozzi

*Comitato di Redazione*

Giuseppe Baviera, Clementina Canessa, Bianca Lattanzi,  
Marina Macchiaiolo, Umberto Pelosi, Neri Pucci

*Direttore Responsabile*

Patrizia Alma Pacini

*Segreteria Scientifica*

Manuela Moncada

*Editore*

Pacini Editore S.p.A. - Via Gherardesca - 56121 Pisa

*Copyright by*

Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



**CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP**

*Presidente*

Luciana Indinnimeo

*Vice Presidente*

Michele Miraglia del Giudice

*Tesoriere*

Iride Dello Iacono

*Consiglieri*

Salvatore Barberi, Iride Dello Iacono, Umberto Pelosi,  
Giuseppe Pingitore, Giampaolo Ricci

*Segretario*

Salvatore Barberi

*Revisori dei conti*

Rachele Antignani, Gian Luigi Marseglia

Supplemento 4

05

ottobre 2012 • anno XXVI



<b>Introduzione</b>	<b>3</b>
<b>Sviluppo della tecnica di nebulizzazione</b>	<b>5</b>
<b>Principi di aerosolterapia</b>	<b>11</b>
<b>Il sistema respiratorio come target terapeutico</b>	<b>13</b>
<b>Nebulizzazione dei broncodilatatori</b>	<b>15</b>
<b>Nebulizzazione dei corticosteroidi</b>	<b>19</b>
<b>Conclusioni</b>	<b>23</b>



**Per la corrispondenza scientifica:**  
Alberto E. Tozzi, Manuela Moncada  
E-mail: [redazioneriap@gmail.com](mailto:redazioneriap@gmail.com)

**Responsabile pubblicità  
e iniziative speciali:**  
Manuela Mori  
Pacini Editore S.p.A.  
Tel. 050 3130217  
E-mail: [mmori@pacinieditore.it](mailto:mmori@pacinieditore.it)

### Abbonamenti

La Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica è bimestrale.  
Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica (SIAIP) e della Società Italiana di Pediatria (SIP).  
I prezzi di abbonamento per l'anno 2012 per i non soci sono i seguenti:  
Italia: Euro 75; Estero: Euro 85;  
Singolo fascicolo: Euro 30.  
Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a: Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica  
Pacini Editore S.p.A.  
Via Gherardesca - 56121 Pisa  
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300  
E-mail: [abbonamenti@pacinieditore.it](mailto:abbonamenti@pacinieditore.it)  
<http://www.pacinimedica.it>

I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A. - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Ospedaletto (Pisa).

# Nuove tecnologie di nebulizzazione e raccomandazioni per l'appropriate somministrazione dei broncodilatatori e dei corticosteroidi in età pediatrica

Gruppo di Lavoro Terapia Inalatoria Nebulizzata

Ahmad Kantar<sup>1</sup> (coordinatore), Renato Cutrera<sup>2</sup> (coordinatore), Eugenio Baraldi<sup>3</sup>, Salvatore Barberi<sup>4</sup>, Alfredo Boccaccino<sup>5</sup>, Fabio Cardinale<sup>6</sup>, Luciana Indinnimeo<sup>7</sup>, Gian Luigi Marseglia<sup>8</sup>, Michele Miraglia del Giudice<sup>9</sup>, Francesco Paravati<sup>10</sup>, Giorgio L. Piacentini<sup>11</sup>, Vincenzo M. Ragazzo<sup>12</sup>, Giovanni A. Rossi<sup>13</sup>, Attilio Varrichio<sup>14</sup>



Parole chiave: aerosol, vie respiratorie, nebulizzatore, broncodilatatore, corticosteroidi

## Abstract

I nebulizzatori tradizionali vengono impiegati nell'erogazione di varie formulazioni farmaceutiche. Poiché dal punto di vista normativo esiste una netta separazione tra farmaco e nebulizzatore è stato possibile, sia per il nebulizzatore che per i farmaci da nebulizzare, bypassare i requisiti normativi (studi in vivo ed in vitro) che sono invece indispensabili per gli inalatori pressurizzati predosati (pMDI) e per gli inalatori a polvere secca (DPI), ne consegue che la somministrazione di alcuni farmaci nebulizzati è sostenuta da pochi lavori scientifici. Inoltre, anche quando sono disponibili studi clinici, i risultati sono spesso non chiari per una certa riluttanza a specificare le componenti fondamentali del sistema del nebulizzatore, oppure per l'impiego di metodologia non adeguata. Infatti è comprensibile e forse inevitabile, che i pazienti che assumono farmaci per via aerosolica mediante nebulizzatori di nuova generazione, con maggiore efficienza, ricevano dosi notevolmente maggiori di farmaco a parità di dose nominale prescritta, rispetto ai nebulizzatori tradizionali. Con l'impiego dei nuovi nebulizzatori, senza una adeguata conoscenza dei meccanismi di generazione ed erogazione dei farmaci e senza un aggiustamento del

<sup>1</sup> Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Bergamo; <sup>2</sup> UOC Broncopneumologia, Dip. Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma; <sup>3</sup> Dipartimento di Pediatria, Unità di Allergia e Medicina Respiratoria, Università di Padova; <sup>4</sup> Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo, Università di Milano; <sup>5</sup> UOS di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Pediatrica, Az. Osp. "G. Rummo", Benevento; <sup>6</sup> Unità Operativa Complessa di Medicina e Pneumo-Allergoimmunologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico Giovanni XXIII", Bari; <sup>7</sup> Dipartimento Integrato di Pediatria e NPI, Università "La Sapienza", Roma; <sup>8</sup> S.C. Pediatria e Scuola di Specializzazione in Pediatria Università di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia; <sup>9</sup> Dipartimento di Pediatria "F. Fede", Seconda Università di Napoli; <sup>10</sup> Struttura Complessa di Pediatria, Azienda Sanitaria Provinciale di Crotone; <sup>11</sup> Dipartimento Materno Infantile e Biologia Genetica, Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", Università di Verona; <sup>12</sup> Istituto Pio XII, Misurina (Bl); <sup>13</sup> Unità di Pneumologia ed Allergologia Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Genova; <sup>14</sup> Presidente A.I.V.A.S., UOSD di Video-Endoscopia Diagnostica e Chirurgia delle VAS, ASL Na-Centro, Napoli

kantar@tin.it

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

dosaggio nelle prescrizioni, sarà inevitabile il verificarsi di errori terapeutici. Gli attuali nebulizzatori di nuova generazione (smart nebulizers) offrono l'opportunità di superare l'immagine obsoleta e stereotipata dell'inefficiente nebulizzatore tradizionale. Infatti molti di questi nebulizzatori, oltre alla loro elevata efficacia, offrono una facilità di impiego ed una maneggevolezza paragonabili ai pMDI e DPI. Poiché le recenti acquisizioni in questo settore possono avere un forte impatto sulla gestione dei pazienti, è di fondamentale importanza che le recenti conoscenze vengano divulgate ai professionisti sanitari.

## Key points

- La via inalatoria è la via di somministrazione più efficace nel distribuire il farmaco a livello del sito bersaglio.
- Tra gli svantaggi dei farmaci per via inalatoria vi sono lo scarso raggiungimento delle vie aeree inferiori, la necessità di una appropriata tecnica di inalazione.
- Le nuove tecnologie di nebulizzazione offrono una maggiore convenienza, una maggiore maneggevolezza ed un significativo aumento nell'erogazione dei farmaci.

### Sviluppo della tecnica di nebulizzazione

- I nebulizzatori di nuova generazione (*smart nebulizer*) offrono l'opportunità di superare l'immagine obsoleta dell'inefficiente nebulizzatore tradizionale. Molti di questi nebulizzatori, oltre alla loro elevata efficacia, offrono una facilità di impiego ed una maneggevolezza superiori ai pMDI e DPI.
- I nebulizzatori ad ultrasuoni tradizionali non sono affidabili perché:
  - producono goccioline di aerosol di grandi dimensioni;
  - non sono in grado di nebulizzare le sospensioni;
  - presentano un maggior rischio di colonizzazione batterica;
  - possono causare la degradazione del farmaco.

### Principi di aerosolterapia

- I fattori più importanti che regolano la deposizione di aerosol includono: la formulazione farmacologica, le *performance* del dispositivo di erogazione, la tecnica di inalazione del paziente e le caratteristiche delle vie aeree.
- La deposizione di particelle inalate è regolata principalmente da cinque fenomeni fisici: l'impatto inerziale, la sedimentazione, la diffusione, l'intercettazione e le cariche elettriche.
- I meccanismi legati al paziente che influenzano la deposizione del farmaco sono: la fisiologia e morfologia delle vie aeree ed il *pattern* respiratorio.

### Il sistema respiratorio come target terapeutico

- Nella respirazione normale la componente maggiore delle resistenze è dovuta alle alte vie respiratorie, ed in particolare, durante la respirazione nasale, la resistenza nasale costituisce il 50% delle resistenze totali.
- La deposizione per gravità o sedimentazione è un meccanismo importante nella deposizione delle particelle a livello di vie aeree periferiche.
- Il tasso di diffusione del farmaco attraverso il muco dipende da fattori quali lo spessore dello strato di muco, la viscosità del muco, la idrofilia e la dimensione delle molecole di farmaco e l'interazione tra il farmaco e muco.

### Nebulizzazione dei broncodilatatori

- La scelta del dispositivo da utilizzare per la somministrazione del salbutamolo per via aerosolica nella crisi acuta di broncoostruzione in ogni singolo paziente è ancora un argomento molto dibattuto.
- Una revisione Cochrane conclude che nei bambini con asma acuto, i pMDI muniti di distanziatore producono risultati almeno equivalenti ai nebulizzatori, non evidenziandosi differenze significative tra i due metodi di somministrazione nei ricoveri ospedalieri e nel miglioramento di PEF e FEV<sub>1</sub>. Tuttavia l'uso del distanziatore sembra più vantaggioso per la durata significativamente più breve del ricovero nei reparti di emergenza e la frequenza cardiaca più bassa.
- Un problema cruciale da considerare è che l'inalazione mediante alcuni nebulizzatori può costituire un rischio potenziale nel determinare la diffusione per via aerea di infezioni tra pazienti ed operatori sanitari.
- I nebulizzatori ed i distanziatori erogano una differente quantità di farmaco a seconda del modello del dispositivo e a seconda del tipo di farmaco.
- Una metanalisi ha riportato una significativa riduzione nella probabilità di ricovero ospedaliero in bambini con asma riacutizzato trattati con gli anti-colinergici per via inalatoria.
- Una metanalisi in bambini minori di 2 anni con *wheezing* ha riportato che rispetto ai  $\beta_2$  agonisti da soli, la combinazione IB- $\beta_2$  agonisti era associata ad una minore necessità di trattamenti aggiuntivi, sebbene nessuna differenza venisse rilevata nella risposta al trattamento, compresa la frequenza respiratoria e la saturazione arteriosa al Pronto Soccorso.

### Nebulizzazione dei corticosteroidi

- Teoricamente, non ci sono differenze nell'efficacia di diversi dispositivi che garantiscono la deposizione della stessa quantità di farmaco nel sito di azione.
- Un ICS deve essere sufficientemente idrosolubile così da evitare di essere rimosso con il meccanismo della *clearance* mucociliare prima della sua completa solubilizzazione.
- Studi sull'*output* di farmaco con nebulizzatori pneumatici hanno dimostrato che l'*output* e la percentuale di particelle respirabili ( $< 4,3 \mu\text{m}$ ) dei corticosteroidi aumentano con il crescere della idrosolubilità.
- La scelta della formulazione di ICS da nebulizzare deve considerare il grado di solubilità in acqua come principale fattore nel determinare l'efficacia del farmaco.

### I nebulizzatori di nuova generazione

- I nebulizzatori di ultima generazione aprono nuove frontiere per la somministrazione di farmaci a livello polmonare:
  - minimo spreco di farmaco nel nebulizzatore e nell'ambiente con l'impiego di dispositivi *breath activated*;
  - incremento dell'erogazione di farmaco in particelle monodisperse con l'impiego di nebulizzatori *mesh*;
  - quasi nessuno spreco di farmaco e particelle monodisperse con l'impiego di AAD-I-neb.
- I nebulizzatori più efficienti devono essere presi in considerazione perché contribuiscono a far giungere il farmaco a livello del sito appropriato, a ridurre la perdita di farmaco, a migliorare la sicurezza del trattamento e del rapporto costo-efficacia.
- Le caratteristiche chimico-fisiche della formulazione farmacologica, il suo comportamento durante la nebulizzazione e nelle vie aeree, il suo sito d'azione, il suo metabolismo ed i suoi effetti extrapolmonari sono tutti fattori da considerare quando si prescrive una terapia con nebulizzatore.
- L'accoppiata farmaco-nebulizzatore per essere accettabile per un uso clinico deve soddisfare i seguenti criteri:
  - generare un aerosol con la maggior parte di particelle di farmaco nel *range* respirabile;
  - produrre una dose di farmaco riproducibile;
  - garantire la stabilità fisica e chimica del farmaco;
  - essere adeguata all'età del paziente;
  - essere di facile impiego per il paziente con un semplice addestramento.

## Introduzione

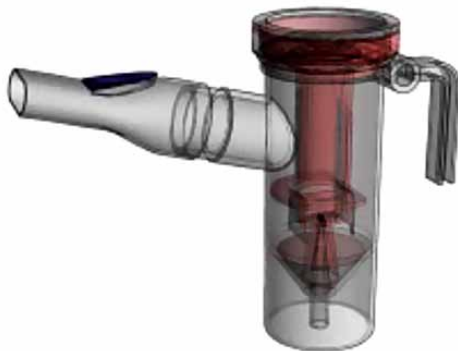
I principali vantaggi clinici della somministrazione diretta dei farmaci a livello delle vie aeree sono la loro sicurezza e la loro efficacia: gli effetti collaterali sistemici sono ridotti al minimo, mentre alte concentrazioni di farmaco possono raggiungere direttamente il sito di azione desiderato. La via inalatoria è la via di somministrazione più efficace nel distribuire il farmaco a livello del sito bersaglio, le vie aeree (sia intra che extrapolmonari) <sup>1</sup>. Inoltre, la velocità di azione di alcuni importanti farmaci quali i  $\beta_2$ -agonisti *short-acting* inalatori è più rapida rispetto ai  $\beta_2$ -agonisti *short-acting* assunti per via orale, ne deriva una più rapida risposta terapeutica. Infine, sono richiesti dosaggi più bassi in quanto vi è una deposizione diretta a livello del sito di interesse e vengono evitati i problemi di incompleto assorbimento e dell'effetto di primo passaggio epatico. Anche da un punto di vista farmacocinetico si possono osservare alcuni vantaggi, come la differenza nel volume iniziale di distribuzione tra la via inalatoria e quella orale. Il volume iniziale di distribuzione dei farmaci per via inalatoria è limitato principalmente alle vie respiratorie, il che si traduce in

un gradiente di concentrazione tra il tessuto bersaglio e la circolazione sistemica. Il farmaco inalato, di conseguenza, esercita il suo effetto mediante alte concentrazioni locali. Al contrario, il volume di distribuzione di un farmaco somministrato per via orale è maggiore e, per ottenere minori concentrazioni nelle vie aeree, richiede dosi molto più elevate rispetto a quelle dello stesso farmaco assunto per via inalatoria. Dosaggi più elevati, e conseguenti concentrazioni sieriche più alte, possono condurre ad un aumentato rischio di effetti collaterali sistemici.

Un altro vantaggio della terapia inalatoria nel trattamento delle patologie polmonari è il raggiungimento di maggiori o uguali risultati terapeutici rispetto al trattamento per via sistemica. Nel caso dei corticosteroidi, la terapia inalatoria è generalmente efficace tanto quanto la terapia sistemica; il vantaggio in questo caso deriva da un rapporto tra rischio e beneficio estremamente favorevole. I corticosteroidi assunti per via inalatoria sono più potenti rispetto a quelli somministrati per via orale, mentre gli steroidi orali risultano gravati da più frequenti effetti collaterali sistemici. Alla base di tali effetti collaterali vi è l'aumento delle concentrazioni sistemiche di corticosteroidi, dovuta



Ampolla per nebulizzazione con meccanismo open-vent.



Ampolla per nebulizzazione con meccanismo open-vent breath enhanced.



Ampolla per nebulizzazione con meccanismo breath actuated (activated) (AeroEclipse® II BAN, Monaghan Medical Corporation).



Nebulizzatore con meccanismo vibrating mesh (AeroNeb® Go, Aerogen).



Nebulizzatore con meccanismo Adaptive Aerosol Delivery con compressore (Prodose® Philips Respironic).



Nebulizzatore con meccanismo vibrating mesh (eFlow®, Pari).



Nebulizzatore con meccanismo static mesh (MicroAir®, Omron).



Nebulizzatore con meccanismo Adaptive Aerosol Delivery con static mesh (I-neb®, Philips Respironics).

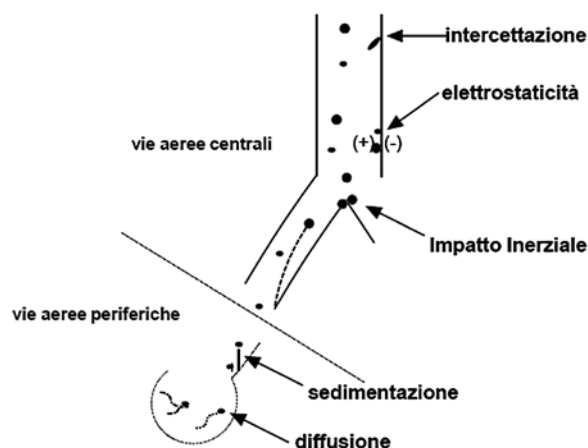
**Fig. 1.** Principali dispositivi per l'inalazione dei farmaci.



all'assorbimento del farmaco a livello dei polmoni o del tratto gastrointestinale.

Nonostante gli evidenti vantaggi della terapia inalatoria, i pazienti non sempre mostrano una buona *compliance* a tale terapia. Molti pazienti infatti scelgono la praticità e la convenienza dei farmaci da assumere per via orale, anche quando la terapia inalatoria è considerata la via più opportuna per ottenere una maggiore efficacia. Tra gli svantaggi generali dei farmaci per via inalatoria vi sono lo scarso raggiungimento delle vie aeree inferiori, la necessità di un'appropriate tecnica di somministrazione e il fatto che i dispositivi terapeutici risultino talvolta poco maneggevoli. Alcuni aspetti possono essere particolarmente problematici per i pazienti più piccoli. Permettere al piccolo paziente di esprimere le proprie paure, selezionare con cura il dispositivo più adatto, istruire efficacemente il bambino e i genitori sulle terapie, sono elementi che possono ridurre le sensazioni negative, reali e percepite, associate all'assunzione dei farmaci per via inalatoria.

Sono disponibili diversi dispositivi per l'inalazione dei farmaci e la loro deposizione a livello del tratto respiratorio. Sulla base della formulazione dei farmaci questi dispositivi si dividono in tre categorie: gli inalatori pressurizzati predosati (pMDI), gli inalatori a polvere secca (DPI) ed i nebulizzatori. I pMDI e i DPI sono i mezzi più comuni di somministrazione dei farmaci per via aerosolica, sebbene entrambi si discostano dal dispositivo ideale per i problemi relativi alla formulazione, all'erogazione ed alla penetrazione del farmaco all'interno delle vie respiratorie, nonché alla difficoltà di gestione e di utilizzo dello strumento da parte del paziente. Nella visione tradizionale, i nebulizzatori sono costosi, ingombranti e scomodi da gestire e mantenere, per cui essi risultano relegati nella terza fascia del mercato. Inoltre, come conseguenza di un minore interesse delle aziende farmaceutiche, i nebulizzatori rimangono ancora poco studiati e poco utilizzati da molti medici e ricercatori. Ne deriva che i nebulizzatori presentano tuttora un grande potenziale ancora da sviluppare<sup>2</sup>. Le recenti innovazioni tecnologiche introdotte nei nebulizzatori insieme ad una maggiore comprensione dei fenomeni della nebulizzazione hanno notevolmente migliorato l'efficienza nell'erogazione dei farmaci per via inalatoria<sup>3</sup>. La somministrazione di farmaci per via inalatoria è probabilmente una delle aree meno chiare della pratica clinica, ciò è dovuto in larga parte allo scarso o assente controllo normativo. Le nuove tecnologie di

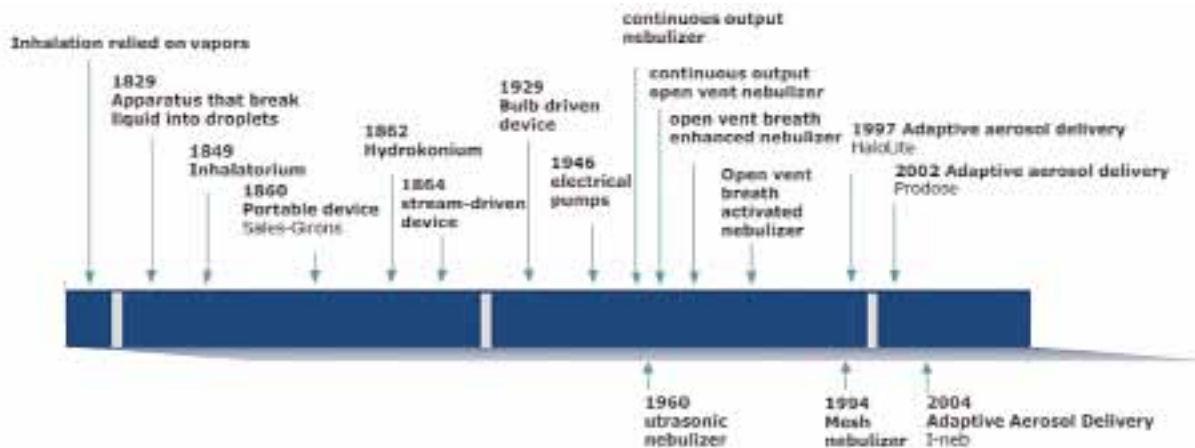


**Fig. 2.** Principali modi di deposizione nelle vie aeree delle particelle inalate.

nebulizzazione offrono una maggiore convenienza, una maggiore maneggevolezza ed un significativo aumento nell'erogazione dei farmaci inalatori. Da un lato queste nuove e migliorate tecnologie offrono evidenti vantaggi per i pazienti, dall'altro, l'adozione di più efficienti tecnologie di nebulizzazione può presentare dei rischi potenziali se non si considera il conseguente aumento della dose di farmaco erogato. Il trattamento per via aerosolica sta migliorando tecnicamente, grazie alla maggiore conoscenza delle dosi di farmaco che raggiungono le vie aeree ed alle importanti innovazioni nella tecnologia dei dispositivi. Dato che le recenti acquisizioni in questo settore possono avere un forte impatto sulla gestione dei pazienti, è di fondamentale importanza che le regole e i principi riguardanti l'aerosolterapia vengano chiaramente divulgati ai professionisti sanitari.

### **Sviluppo della tecnica di nebulizzazione**

Viene definita atomizzazione la conversione di liquido in piccole goccioline. La base dell'atomizzazione a getto d'aria è costituita dall'interazione di una corrente d'aria ad alta velocità con un flusso di liquido che si muove a bassa velocità. La fase liquida viene dispersa nella fase gassosa e, quindi, convertita in piccole goccioline<sup>4</sup>. Gli apparecchi per aerosol tradizionali sono rappresentati dai nebulizzatori a flusso continuo. I nebulizzatori pneumatici differiscono dagli atomizzatori per la loro capacità di riutilizzare il



**Fig. 3.** Principali tappe dello sviluppo dei nebulizzatori.

liquido e per la presenza di uno o più deflettori che bloccano il primo aerosol erogato dall'atomizzatore. Il ricircolo del fluido e l'azione dei deflettori favoriscono il controllo delle dimensioni delle particelle, della velocità, del volume e del flusso dell'aerosol: se non fosse presente il deflettore, l'aerosol verrebbe erogato ad alta velocità (> 100 m/sec) e in volume eccessivo (1-2 mL/secondo). In questo modo le particelle emesse dal nebulizzatore hanno un range di grandezza che permette loro di raggiungere e depositarsi nell'albero bronchiale<sup>2,4</sup>. Nei nebulizzatori pneumatici il gas (aria compressa o ossigeno) passa da un sistema ad alta pressione attraverso un ugello di calibro molto ridotto, noto come "Venturi". In corrispondenza del Venturi la pressione crolla, la velocità del gas aumenta enormemente, producendo un fronte coniforme che passa ad alta velocità sull'estremità del tubo di alimentazione del liquido o di un sistema di alimentazione concentrico. In quel punto viene a crearsi così una pressione negativa grazie alla quale il liquido viene risucchiato, appunto per l'effetto Venturi, ed estratto in sottili filamenti che successivamente, sotto l'influenza della tensione superficiale, collasano e diventano goccioline<sup>5</sup>. Solo lo 0,5% della massa di particelle primarie, costituito dalle particelle più piccole, lascia il nebulizzatore direttamente, mentre il restante 99,5% impatta sui deflettori o sulle pareti interne: il liquido ritorna quindi all'ampolla e viene nebulizzato nuovamente. Vi sono diversi tipi di ugelli utilizzati nei nebulizzatori, ma sono scarsi i dati forniti dalle aziende produttrici riguardo la loro struttura e le loro performance. Le dimensioni degli ugelli possono

differire significativamente e le imperfezioni di questi prodotti sono all'origine della variabilità di prestazioni dei nebulizzatori. La dimensione, la forma ed il posizionamento dei deflettori giocano un ruolo importante nel controllo dell'erogazione: i diaframmi interni vengono utilizzati per ridurre le dimensioni delle particelle, ma essi incrementano l'area delle superfici del nebulizzatore e conseguentemente il volume residuo e lo spreco di farmaco<sup>4</sup>. I nebulizzatori ad emissione continua producono in modo continuo un aerosol che viene diluito durante l'inspirazione dall'aria inalata attraverso un raccordo "a T". Questi nebulizzatori richiedono alti flussi d'aria compressa (> 6 L/min) allo scopo di ottenere un tempo di somministrazione accettabile e delle caratteristiche di emissione adeguate. Durante l'utilizzo di nebulizzatori a flusso continuo più del 50% dell'aerosol viene disperso nell'ambiente durante l'espirazione.

### **Nebulizzatori pneumatici "Open vent"**

I nebulizzatori "Open vent" sono modelli dotati di un'apertura accessoria attraverso la quale è possibile un ulteriore ingresso d'aria nell'ampolla, grazie alla pressione negativa generata dall'espansione dell'aria compressa in prossimità del Venturi. Ciò produce un flusso d'aria maggiore e continuo attraverso l'ampolla che favorisce l'emissione di particelle più piccole e determina tempi di nebulizzazione più brevi<sup>6</sup>. La caratteristica più importante per valutare la performance di un nebulizzatore è la frazione respirabile, cioè la quota di particelle erogate con diametro compreso tra 1 e 5 µm. Altre caratteristiche da valutare sono lo



spreco di farmaco, il tempo di nebulizzazione, la facilità di impiego, pulizia e sterilizzazione. In genere viene raccomandato un volume di riempimento di 4-5 ml, a meno che il nebulizzatore non sia specificamente progettato per volumi maggiori o minori <sup>7</sup>. Per portare il volume di riempimento a 4-5 ml, si deve aggiungere della soluzione fisiologica nell'ampolla. Il flusso raccomandato è di 6-8 L/min, a meno che il nebulizzatore non sia specificamente progettato per un flusso diverso. Numerosi studi hanno riportato differenze di performance tra nebulizzatori di diversi costruttori e tra nebulizzatori dello stesso produttore <sup>8,9</sup>. Il fatto che i nebulizzatori tradizionali siano generalmente considerati relativamente inefficienti nell'erogazione dei farmaci è il risultato di quattro fattori principali:

- una porzione significativa dell'aerosol erogato viene perduta durante l'espiazione o nelle pause respiratorie e, per tale motivo, non viene inalata;
- l'aerosol perso durante l'espiazione è generalmente disperso nell'ambiente domestico od ospedaliero, creando così un rischio potenziale per la salute degli altri;
- solitamente nei nebulizzatori rimane un grande volume residuo e questo costituisce la maggior parte dello spreco di farmaco;
- la presenza di componenti inappropriate come la struttura dell'ampolla o la maschera.

Esistono altri metodi di generazione dell'aerosol, noti da molti anni, che sono utilizzati nei nebulizzatori ad ultrasuoni <sup>10</sup>. Tali nebulizzatori sono in commercio dai primi anni Sessanta. L'impiego di forze elettrostatiche per la produzione degli aerosol è noto da tempo, ma non è mai stato considerato un metodo commercialmente valido. Ciò è dovuto, almeno in parte, alla complessità della teoria e della progettazione dei dispositivi, rispetto alla semplicità dei nebulizzatori pneumatici. Inoltre, l'uso di questi metodi determina l'applicazione di notevole energia alle soluzioni dei farmaci, e questo può provocarne la degradazione. Il cuore di un nebulizzatore ultrasonico è un trasduttore costituito da un cristallo piezoelettrico. Le proprietà del materiale piezoelettrico sono tali che, quando viene applicata una corrente elettrica alternata, il cristallo vibra alla stessa frequenza della corrente. Quando questo moto oscillatorio viene trasmesso ad un liquido, si determina la formazione di onde che si propagano sulla superficie. La perturbazione di superficie provoca la formazione di "fontane" di bolle di cavitazione a bassa frequenza o onde capillari verticali ad alta frequenza che determinano la forma-

zione dell'aerosol. Questo dipende dalla frequenza ultrasonica. Ci sono diversi modelli di nebulizzatori ultrasonici e le differenze fondamentali risiedono nella configurazione del trasduttore, dell'ampolla (frequenza di vibrazione, ampiezza, la configurazione "focused" o "unfocused"), nei deflettori e nel sistema ausiliario di flusso d'aria. I nebulizzatori ultrasonici con trasduttori focalizzati richiedono un meccanismo ad alimentazione continua per mantenere il livello del liquido al di sopra del trasduttore. L'energia sonora diminuisce all'aumentare della distanza dal punto focale. I nebulizzatori che utilizzano trasduttori piatti sono da preferire per la somministrazione di piccoli volumi di farmaco. Tra i fattori che influenzano la massa e la distribuzione delle dimensioni delle particelle, vi sono le caratteristiche fisiche del farmaco-fluido: la viscosità e densità fluido-dinamiche, la tensione superficiale e la pressione di vapore <sup>10</sup>.

Negli anni, le aziende produttrici hanno sviluppato nuovi modelli di nebulizzatori ultrasonici, cambiando la disposizione interna dei deflettori e modificando l'intensità e la frequenza dei cristalli piezoelettrici. Gli studi comparativi però sono solitamente difficili da valutare per la varietà di condizioni operative e dei farmaci utilizzati. A differenza dei nebulizzatori pneumatici, che sono fatti in plastica stampata, facili da pulire, autoclavabili o monouso, diverse parti dei nebulizzatori ad ultrasuoni non sono usa e getta, in particolare l'elemento piezoelettrico. Per tale motivo vi è il rischio di colonizzazione batterica del nebulizzatore. In generale, gli studi di confronto hanno evidenziato che i nebulizzatori ad ultrasuoni hanno rendimenti elevati rispetto ai nebulizzatori pneumatici ma questo è spesso a scapito di un maggiore diametro aerodinamico mediano di massa (MMAD) <sup>4,10</sup>. Un nebulizzatore ad ultrasuoni che funzioni in modo affidabile con le soluzioni e le sospensioni sarebbe una novità, infatti molti dei dispositivi ad ultrasuoni tradizionali sono inaffidabili, non sono in grado di nebulizzare le sospensioni e/o producono particelle troppo grandi per penetrare nelle vie aeree inferiori. La tecnologia ad ultrasuoni è stata recentemente utilizzata per lo sviluppo dei nebulizzatori mesh.

Negli ultimi dieci anni il rapido sviluppo tecnologico nel campo delle nanotecnologie, della microelettronica e delle fonti energetiche hanno permesso lo sviluppo di nuove generazioni di nebulizzatori, dotati di un'efficienza nella somministrazione di farmaci di gran lunga superiore rispetto ai nebulizzatori tradizionali. I dispositivi descritti di seguito rientrano tutti nella

categoria delle nuove tecnologie di nebulizzatori "intelligenti" (smart nebulizers)<sup>3</sup>.

### **Nebulizzatori pneumatici "Breath enhanced"**

I nebulizzatori pneumatici "Breath enhanced" utilizzano un sistema "Open-vent": il paziente respira attraverso il nebulizzatore aumentando l'erogazione dell'aerosol grazie ad una valvola che incrementa il flusso solo in fase inspiratoria. Molti studi riportano una maggiore deposizione polmonare con l'impiego di questi modelli rispetto ai nebulizzatori tradizionali<sup>11-13</sup>.

### **Nebulizzatori pneumatici "Breath actuated"**

I nebulizzatori pneumatici "Breath actuated" sono progettati per aumentare la somministrazione del farmaco al paziente generando l'aerosol solo durante l'inspirazione. Di conseguenza, la perdita del farmaco durante l'espiazione è notevolmente ridotta<sup>14-16</sup>. Tale meccanismo è in grado di aumentare la dose inalata più di tre volte ma richiede un maggior tempo di inalazione. I meccanismi Breath-actuated sono manuali o meccanici:

- *Meccanismo Breath-actuated manuale*: la prima generazione di nebulizzatori "Breath actuated" impiega il movimento del pollice del paziente per regolare la produzione di aerosol durante le fasi respiratorie. Quando il pollice del paziente occlude un apposito ugello il gas viene direzionato in modo da permettere la nebulizzazione solo durante l'inspirazione. Rilasciando il pollice dall'ugello si sospende la nebulizzazione. Questo tipo di meccanismo manuale determina un minor spreco di farmaco nebulizzato, ma aumenta in modo significativo il tempo del trattamento e richiede una buona coordinazione mano-respiro.
- *Meccanismo Breath-actuated meccanico*: l'AeroEclipse® (Monaghan Medical Corporation, Plattsburgh, NY) è un esempio di nebulizzatore "breath-actuated" di tipo meccanico. Tali dispositivi hanno una valvola innescata dal respiro che attiva la produzione di aerosol solo durante l'inspirazione. I pazienti devono avere un volume corrente superiore a 200 ml per attivare la nebulizzazione. Pertanto, la sensibilità di questo meccanismo lo rende adatto solo ai bambini più grandi ed agli adulti.

I nebulizzatori tradizionali producono continuamente l'aerosol, indipendentemente dalla fase respiratoria del paziente, ed in tal modo gran parte del farmaco erogato è disperso nell'ambiente e non viene inalato. Ciò può essere dannoso per l'ambiente e può essere

rischioso per la salute delle persone che si trovano nelle immediate vicinanze. Al contrario, l'AeroEclipse II è un dispositivo innovativo che produce aerosol solo quando il paziente inspira, garantendo un minor spreco di farmaco ed un maggior rispetto per l'ambiente<sup>17</sup>.

### **Nebulizzatori Mesh (Vibrating o Static Mesh Devices)**

Recentemente è stata sviluppata una nuova generazione di sistemi di nebulizzazione che utilizza una membrana traforata (mesh) vibrante per generare le particelle di aerosol<sup>18</sup>. Attualmente esistono tre tipi di tecnologie per i dispositivi con mesh vibrante. L'Omron NE-U22V MicroAir nebulizer (Omron, Vernon Hills, Illinois) ha un elemento piezoelettrico che fa vibrare un corno trasduttore che spinge il fluido attraverso la membrana traforata (mesh), creando le particelle di aerosol. I dispositivi Aerogen's ONQ (Nektar Therapeutics, San Carlos, California, ora parte della Novartis) e Pari eFlow Touch Spray (Pari, Starnberg, Germania) producono una erogazione controllata di particelle a bassa velocità, utilizzando una membrana sottile e perforata (mesh) azionata da un elemento piezoelettrico anulare. L'attuatore piezoelettrico circonda la membrana (mesh) a forma di cupola, la fa vibrare ad alta frequenza e provoca un'azione di micro-pompa a livello dell'interfaccia liquido-membrana. Le mesh dell'Aerogen sono realizzate con una tecnica chiamata "electroplating" che forma fori imbutoformi, mentre le mesh dell'eFlow sono costituite da membrane in acciaio inox perforate con laser di precisione<sup>19</sup>. I nebulizzatori con mesh vibrante sono dispositivi elettronici che hanno diversi vantaggi rispetto ai nebulizzatori pneumatici. Sono portatili, silenziosi, veloci, non necessitano di aria compressa e possono funzionare con alimentazione a batterie o a corrente alternata. Con tali dispositivi non c'è ricircolo del farmaco dai deflettori, quindi si ha poca perdita per evaporazione o raffreddamento del farmaco. La mesh nebulizza quasi tutto il fluido, e per tale motivo c'è la possibilità di ridurre significativamente la dose residua e lo spreco del farmaco. Tuttavia, l'efficienza dell'erogazione dipende dal corpo dell'apparecchio che contiene la membrana mesh, che può essere adattato ad esigenze specifiche. La dimensione delle particelle prodotte dipende dalle dimensioni dei fori nella membrana traforata e dalle proprietà fisico-chimiche della formulazione del farmaco. A causa del basso "shear stress" esercitato sul fluido mediante tale tecnica, alcune molecole fragili (ad esempio, pro-

teine o geni), possono essere nebulizzate con questi dispositivi. Uno degli svantaggi per i dispositivi mesh è il rischio potenziale di intasamento dei piccoli fori della membrana. I farmaci in sospensione possono depositarsi sui fori della membrana, mentre alcune soluzioni possono essere troppo viscosi per passarvi attraverso. Per tali motivi, con l'uso ripetuto, il tempo di nebulizzazione può aumentare gradualmente, ed è necessario pulire a fondo il dispositivo per mantenere efficiente la funzione della membrana, perciò la sua sostituzione periodica è solitamente necessaria per mantenere un funzionamento ottimale<sup>17 18</sup>.

Negli anni passati gli apparecchi Omron MicroAir NE-U22V e l'Aerogen Aeroneb Go sono stati commercializzati per un impiego comune. Questi dispositivi sono stati progettati per avere efficienza e prestazioni simili a quelle dei nebulizzatori pneumatici "Breath enhanced" già presenti sul mercato. Il dispositivo Omron ha un volume residuo molto basso, ma eroga particelle di grandi dimensioni, riducendo così l'efficienza globale a quella di un nebulizzatore pneumatico. Nel caso dell'Aeroneb Go, la membrana nebulizza la maggior parte del fluido, ma dal momento che il flusso di aerosol generato è diretto verso il basso e non verso il paziente, rimane una dose significativa di farmaco nel corpo dell'apparecchio. Il nebulizzatore elettronico eFlow (Pari, Starnberg, Germania) è un dispositivo che può essere modificato in base alla formulazione del farmaco. L'ampolla per il farmaco ha una pendenza interna che porta il liquido alla membrana metallica, minimizzando la dose residua. La direzione del flusso di aerosol è rivolta verso il paziente e la camera dell'aerosol preserva il farmaco durante la fase di espirazione. Anche se il dispositivo funziona in maniera continua, questi fattori migliorano notevolmente le prestazioni rispetto ai nebulizzatori pneumatici. L'eFlow può essere ottimizzato per una particolare formulazione di farmaco modificando i seguenti parametri: dimensioni, numero e distribuzione dei fori, corrente applicata all'elemento piezoelettrico, dimensioni della camera dell'aerosol, design della valvola. Di tale dispositivo esiste anche una versione con una mascherina per neonati e per bambini. In aggiunta alle caratteristiche in comune con gli altri dispositivi con mesh vibrante, la piattaforma eFlow possiede altri vantaggi. La foratura della membrana con laser di precisione permette la formazione di particelle di dimensioni molto simili fra loro e questo migliora l'erogazione del farmaco e la frazione respirabile. L'alta efficienza di tale apparecchio riduce gli sprechi di

farmaco e ciò può essere di importanza cruciale con farmaci costosi.

### **Adaptive Aerosol Delivery (AAD)**

La tecnologia Adaptive Aerosol Delivery (AAD) fu inizialmente implementata nel AAD HaloLite System, sviluppato in collaborazione con Astra (Lund, Svezia) e disponibile in commercio dal 1997. Il nebulizzatore AAD HaloLite System si basa sulla tecnologia Active Ventstream Active Venturi jet nebulizer. L'algoritmo AAD è in grado di prevedere la lunghezza della successiva inalazione del paziente in base alla durata delle tre inalazioni precedenti e di fornire un impulso di aerosol nella prima metà di tale inalazione. L'AAD HaloLite System è costituito da un manico contenente la batteria, un boccaglio, una camera per il farmaco, una centralina elettronica ed un compressore azionato dall'energia elettrica. L'AAD HaloLite System è predisposto per erogare solo 0,25 ml, e quindi, a seconda del volume del farmaco nel flacone utilizzato, una quantità significativa di farmaco rimane come residuo<sup>20</sup>. L'AAD Prodose System è un sistema AAD di seconda generazione, sviluppato in collaborazione con la Schering AG (Bayer Schering Pharma AG, Berlino, Germania) e commercializzato nel 2002 per la somministrazione di iloprost nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare. Anche se è basato sulla stessa tecnologia per la generazione dell'aerosol, esso ha permesso significativi miglioramenti in termini di convenienza e flessibilità rispetto al sistema AAD HaloLite. L'AAD Prodose System è costituito da un compressore collegato ad un manico autoalimentato e dotato di un display a cristalli liquidi. In tale dispositivo sono state inoltre utilizzate versioni migliorate degli algoritmi AAD progettati per l'HaloLite System, che hanno permesso di erogare l'impulso di aerosol per oltre la metà dell'inalazione nei casi in cui l'inalazione superi i due secondi. La differenza principale tra l'AAD HaloLite System e l'AAD Prodose System è costituita dal fatto che, invece di usare delle dosi preimpostate dal produttore, nel Prodose System, per controllare la somministrazione del farmaco, è stato utilizzato l'AAD Disk fornito con il farmaco.

### **AAD di terza generazione**

Le caratteristiche uniche dell'I-Neb AAD System permettono di superare le molte imperfezioni dei nebulizzatori convenzionali. Alcune delle caratteristiche distintive dell'I-Neb AAD System sono la sua capacità di fornire: precisione della dose; feedback al paziente;

possibilità di registrare le informazioni relative all'uso del dispositivo ed alle sue prestazioni; possibilità di trasmettere i dati via Internet per monitorare a distanza l'aderenza del paziente alla terapia e le prestazioni del dispositivo.

L'I-Neb AAD System è basato su una membrana mesh vibrante accoppiata con la tecnologia AAD. Il software dell'I-Neb AAD System analizza il *pattern* respiratorio del paziente e fornisce l'aerosol solo durante l'inspirazione, evitando sprechi durante l'espirazione. La precisione nel dosaggio del I-Neb AAD System è facilitata dal design unico della camera di dosaggio. Analogamente agli altri nebulizzatori con mesh vibrante, l'I-Neb AAD System ha un volume residuo minimo<sup>21</sup>. Dal momento che l'I-Neb AAD System prende in considerazione il pattern respiratorio del singolo paziente, vengono ridotte al minimo le variazioni della dose somministrata dovute al pattern respiratorio del paziente. Di conseguenza, la dose che raggiunge i polmoni può essere prevista con ragionevole precisione mediante test *in vitro*. A causa della maggiore efficienza dell'I-Neb AAD System è necessario ridurre di tre volte il volume del farmaco e fino a cinque volte la dose nominale per ottenere quantità di deposizione polmonare analoghe a quelle dei nebulizzatori tradizionali. La somministrazione di aerosol con l'I-Neb AAD System può essere realizzata mediante due algoritmi: il Tidal Breathing Mode (TBM) e, per inalazioni lente e profonde, il Target Inhalation Mode (TIM). Il TBM è adatto per la maggior parte degli adulti e per i bambini di età superiore a due anni. Per un uso ottimale del TIM, i pazienti devono avere una capacità vitale forzata di 1,75 L. Di conseguenza l'impiego del TIM potrebbe essere difficile nei bambini piccoli, nei pazienti con scarsa capacità polmonare e nei pazienti che iperventilano o sono tachipnoici per una malattia acuta o cronica. L'I-Neb AAD System fornisce una serie di *feedback* primari al paziente, sotto forma di un volto sorridente sullo schermo LCD (*feedback* visivo), di suono (*feedback* sonoro) e di vibrazione (*feedback* tattile) che segnalano quando la nebulizzazione della dose pre-programmata sull'AAD Disk è stata completata. L'I-Neb AAD System fornisce anche un *feedback* secondario ad ogni inalazione: durante il TBM, una vibrazione segnala l'inizio della somministrazione dell'aerosol, mentre nel TIM la vibrazione si verifica alla fine di ogni inalazione quando il paziente raggiunge il tempo di inalazione desiderato. Nell'I-Neb AAD System, un sistema di registrazione dei pazienti (*Patient Logging System* - PLS), costituito da un

chip di memoria e da una interfaccia ad infrarossi per trasmettere i dati ad un computer, consente di monitorare la *compliance* del paziente. Il microchip del AAD Disk è diverso per le varie formulazioni di farmaco, è preprogrammato per ogni farmaco, registra i dettagli di ogni trattamento e conta il numero di dosi rimanenti. Questi dati registrati possono essere utilizzati per monitorare a lungo termine la *compliance* del paziente e le prestazioni del dispositivo. Il display interattivo può anche essere impiegato per addestrare i pazienti ad una corretta inalazione<sup>22</sup>. La possibilità di monitorare e gestire la terapia inalatoria del paziente a distanza è un'altra caratteristica innovativa dell'I-Neb AAD System. Poiché la tecnologia basata su Internet continua ad evolversi, i medici potranno avere accesso in tempo reale ai dati e questo consentirà loro di monitorare a distanza l'aderenza del paziente al trattamento, nonché di identificare i problemi connessi all'impiego dell'I-Neb AAD System ed eventuali effetti collaterali del trattamento. Il costo elevato dell'I-Neb AAD System costituisce sicuramente uno svantaggio. Attualmente l'I-Neb AAD System si è dimostrato utile per la somministrazione di diversi farmaci e di alfa1-antitripsina, ma sono necessarie ulteriori esperienze con una varietà di farmaci e di agenti biologici<sup>23</sup>. Inoltre i farmaci somministrati con l'I-Neb AAD System non possono essere mescolati tra loro e di conseguenza potrebbe essere necessario molto tempo per completare la somministrazione di più farmaci; la durata prolungata del trattamento potrebbe risultare un limite importante per i pazienti cronici con limitata riserva funzionale.

Gli attuali nebulizzatori di nuova generazione (*smart nebulizer*) offrono l'opportunità di superare l'immagine obsoleta dell'inefficiente nebulizzatore tradizionale. Infatti molti di questi nebulizzatori, oltre alla loro elevata efficacia, offrono una facilità di impiego ed una maneggevolezza paragonabili ai pMDI e DPI. Purtroppo a tutt'oggi, sia per il paziente che per gli ospedali, il fattore che maggiormente determina la scelta del nebulizzatore non è costituito dalle caratteristiche e l'efficienza del nebulizzatore stesso ma dal solo aspetto economico. D'altro canto, se da un lato i nebulizzatori di nuova generazione hanno un costo più elevato, dall'altro consentono un maggior risparmio di farmaci ed un'elevata efficacia, con riduzione delle spese legate all'ospedalizzazione dei pazienti. Il risultato di tutto questo è che le nuove generazioni di nebulizzatori presentano un grande potenziale ancora da sviluppare nella pratica clinica.

## Principi di aerosolterapia

I farmaci somministrati per via inalatoria sono comunemente denominati aerosol. Gli aerosol sono sospensioni di goccioline liquide o particelle solide in mezzi gassosi, come ad esempio l'aria. Le principali caratteristiche delle particelle di aerosol responsabili del loro effetto terapeutico sono la penetrazione, la deposizione, la ritenzione e la *clearance*. La penetrazione è la distanza percorsa dall'aerosol per raggiungere il sito d'azione. Per deposizione si intende la capacità delle particelle di depositarsi all'interno delle vie aeree. I fattori fisici che influenzano la deposizione delle particelle comprendono l'inerzia, la sedimentazione e diffusione browniana. La ritenzione si riferisce alla quantità di sostanza presente nel tratto respiratorio in un momento specifico, e la *clearance* è descritta come la rimozione delle particelle di aerosol che non vengono assorbite attraverso la membrana delle vie aeree. Si intende per aerosolterapia la somministrazione di farmaci a scopo terapeutico per via inalatoria sotto forma di particelle di aerosol. I fattori più importanti che regolano la deposizione di aerosol includono: la formulazione farmacologica, le *performance* del dispositivo di erogazione, la tecnica di inalazione del paziente e le caratteristiche fisiche delle vie aeree<sup>24</sup>. Importanti proprietà dell'aerosol sono rappresentate dalle dimensioni delle particelle e dalla loro forma, velocità e densità. Queste proprietà sono influenzate sia dal sistema di erogazione, sia dalle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco. Gli aerosol eterogenei generati dalla maggior parte dei dispositivi di erogazione vengono di solito classificati in base al loro MMAD. In generale, le particelle in grado di espletare un effetto terapeutico nell'albero tracheobronchiale e negli alveoli hanno un MMAD minore di 6 micron, mentre le particelle intorno ai 0,5 micron vengono solitamente espirate prima di depositarsi nel sito d'azione. Inoltre vi sono diversi fattori legati al *pattern* respiratorio del paziente che possono influenzare la deposizione delle particelle. Bassi flussi inspiratori e bassa frequenza respiratoria promuovono la deposizione di aerosol nelle vie aeree inferiori, mentre le frequenze più elevate aumentano la quantità di particelle che si depositano nell'orofaringe e nelle vie aeree superiori. Allo stesso modo, il volume di aria inspirata può influenzare la quantità e la profondità di deposizione delle particelle nelle vie aeree inferiori. Infine, è importante considerare per quanto tempo si trattiene il respiro; trattenere il respiro da 4 a 10 secondi determina una deposizione ottimale delle particelle. Le caratteristiche

anatomiche delle vie aeree e le loro funzioni fisiologiche possono influenzare il risultato finale della terapia inalatoria. In particolare, la presenza di malattie o di anomalie anatomiche può alterare la deposizione delle particelle, oltre ad influenzare la capacità del paziente di inalare il farmaco.

### Deposizione delle particelle inalate

La deposizione di particelle inalate è regolata principalmente da cinque fenomeni fisici: l'impatto inerziale, la sedimentazione, la diffusione, l'intercettazione e le cariche elettriche. Il contributo relativo di ciascun meccanismo è determinato dalle caratteristiche delle particelle inalate e da meccanismi correlati al paziente, come il *pattern* respiratorio e l'anatomia delle vie aeree<sup>24</sup>.

### Impatto inerziale

Un parametro che descrive un aerosol di particelle nell'aria è la quantità di moto (o movimento). La quantità di moto è il prodotto della massa delle particelle per la loro velocità. Ne deriva che le particelle con grande massa e/o alta velocità hanno una quantità di moto maggiore. Ai cambi di direzione del flusso d'aria, come ad esempio avviene nella faringe, la quantità di moto della particella determina se essa sarà in grado di proseguire il percorso nelle vie aeree o se impatterà sulla parete posteriore della faringe. Le probabilità di un impatto aumentano con l'aumento del flusso d'aria e delle dimensioni delle particelle. L'impatto è il meccanismo più importante di deposizione nelle vie aeree superiori, centrali ed a livello delle biforcazioni bronchiali.

### Sedimentazione

La sedimentazione è la tendenza delle particelle sospese nell'aria a precipitare per effetto della gravità. La possibilità che una particella sedimenti a livello delle vie aeree dipende dalle sue dimensioni, dalla sua densità e dal tempo di permanenza nelle vie aeree. Il tempo di permanenza nelle vie aeree aumenta con una ridotta frequenza respiratoria.

### Diffusione

La diffusione è il meccanismo di trasporto principale per le particelle di diametro inferiore a 0,1 micron. Quando queste particelle sono vicine alle pareti delle vie aeree, come nei bronchioli e negli alveoli, la diffusione è il più importante meccanismo di deposizione. La collisione di molecole di gas con le piccole particel-



le di aerosol in aria provoca un moto irregolare di tali particelle. Questo movimento, noto come moto "browniano", è la causa del meccanismo di diffusione. La diffusione di particelle di aerosol è definita come il trasporto netto di queste particelle secondo un gradiente di concentrazione. Questo trasporto avviene sempre da una regione a maggiore concentrazione ad un'altra a minore concentrazione. Per le particelle inferiori a 0,05 micron, sia la diffusione che il moto browniano sono regolate dal coefficiente di diffusione delle particelle, che risulta inversamente proporzionale alla dimensione delle particelle stesse. Ad esempio, una particella di 0,01 micron sarà trasportata 20.000 volte più velocemente di una di 10 micron.

### **Intercettazione**

Questo è probabilmente il meccanismo più efficace per la deposizione di aggregati e fibre. Quando una particella segue il flusso d'aria senza deviazioni, può entrare in contatto con la superficie delle vie aeree in base alla sua dimensione fisica. Questo meccanismo è chiamato intercettazione. La probabilità che questo accada dipende da quanto vicino si trova il flusso di gas alla superficie delle vie aeree, nonché dal rapporto tra la dimensione delle particelle e il diametro delle vie aeree. Di solito l'intercettazione non è di fondamentale importanza nel nostro sistema respiratorio, tranne che per le fibre lunghe che si sviluppano soprattutto in una dimensione. Esse possono facilmente attraversare il percorso tortuoso verso la regione alveolare, ma hanno una maggiore possibilità di rimanere intrappolate in tale sede per il fenomeno dell'intercettazione.

### **Effetti delle cariche elettriche**

Durante la generazione meccanica dell'aerosol le particelle possono acquisire una carica elettrica. Gli effetti di tali cariche elettriche sono stati studiati sull'uomo e su modelli *in vitro*. I dati indicano che gli effetti di tali cariche sono più evidenti per le particelle di dimensioni inferiori al micron, che possiedono una mobilità proporzionalmente maggiore rispetto alle particelle più voluminose (cioè maggiori di 1 micron). Gli effetti delle cariche elettriche all'interno del tratto respiratorio umano possono manifestarsi in due modi: la reazione tra i campi elettrici di segno opposto presenti a livello delle particelle e della superficie delle vie aeree crea una forza di attrazione e determina la deposizione delle particelle; oppure la repulsione tra particelle di uguale carica può indirizzarle verso la superficie delle vie aeree con conseguente deposizione.

### **Meccanismi legati al paziente**

La quantità di particelle depositate e il sito di deposizione sono influenzati dai seguenti fattori correlati al paziente <sup>25</sup>: fisiologia delle vie aeree; anatomia e patologie delle vie aeree; pattern respiratorio, inclusi la frequenza, il flusso e il volume corrente.

### **Fisiologia delle vie aeree**

Le vie respiratorie presentano meccanismi di difesa volti all'eliminazione dei corpi estranei. Per esempio, una delle funzioni del naso è quella di filtrare le particelle. La deposizione a livello del naso deriva soprattutto dall'impatto causato dalle turbolenze che si determinano a livello dell'ostio interno. Pertanto, la filtrazione nasale risulta maggiore per le particelle più grandi rispetto a quelle più piccole. Dato che i bambini piccoli presentano respirazione nasale obbligata, essi hanno una considerevole probabilità di deposizione a livello delle vie aeree superiori.

### **Anatomia e patologia delle vie aeree**

Il calibro delle vie aeree è un importante fattore ai fini della deposizione dell'aerosol. Il diametro medio del lume delle vie aeree, nel tratto compreso tra i bronchi principali ed i bronchioli, aumenta di due-tre volte dalla nascita all'età adulta. Il ridotto calibro delle piccole vie aeree nei neonati e nei bambini piccoli favorisce la deposizione a livello delle vie aeree centrali mediante l'impatto inerziale. Inoltre, le patologie polmonari possono restringere ulteriormente il calibro delle vie aeree più piccole. La presenza di infiammazione, edema, muco, bronco-ostruzione ed anomalie anatomiche può determinare modificazioni nei pattern di flusso e, di conseguenza, nella modalità di deposizione degli aerosol. Alcuni studi che hanno utilizzato aerosol radio-marcati hanno dimostrato un'elevata deposizione a livello delle vie aeree centrali ed una ridotta deposizione nelle vie aeree periferiche sia negli adulti che nei bambini con ostruzione delle vie aeree <sup>25</sup>.

Il *pattern* respiratorio è caratterizzato da diversi fattori, come il flusso ed il volume. I bambini piccoli mostrano un *pattern* respiratorio altamente variabile. Nel pianto il flusso inspiratorio del bambino aumenta. Tuttavia, gli alti flussi inspiratori determinano un incremento dell'impatto delle particelle a livello dell'orofaringe e delle vie aeree centrali per la presenza di una maggiore turbolenza. Questo provoca una ridotta deposizione nelle regioni inferiori del polmone. Inoltre, i bambini piccoli presentano un volume corrente ridotto ed un conseguente minor



trasporto delle particelle di aerosol, pertanto necessitano di un tempo più lungo per l'inalazione degli aerosol. Al contrario, i bambini più grandi e gli adulti sono in grado di inalare lentamente ed in maniera regolare, di trattenere il respiro per 5-10 secondi dopo l'inalazione. L'inalazione lenta e regolare aumenta la frazione di particelle inalate che penetrano nelle vie aeree periferiche. Trattenere il respiro per dieci secondi dopo l'inalazione permette alle particelle di depositarsi per sedimentazione, migliorando la deposizione a livello delle regioni periferiche del polmone. I bambini più piccoli, per l'incapacità di respirare lentamente e regolarmente e l'incapacità di trattenere il respiro, solitamente eseguono l'aerosol con respirazione a volume corrente.

---

### **Il sistema respiratorio come target terapeutico**

Dopo essere passate attraverso il naso o la bocca, l'aria e le particelle in essa contenute, raggiungono la faringe, che presenta la forma di un cono rovesciato che origina a livello delle coane e prosegue fino a livello della cartilagine cricoidea. La sua parete è costituita da muscolatura scheletrica ed è rivestita dalla membrana mucosa. La faringe è la principale sede d'impatto per l'aria, in particolare in presenza di alti flussi e di particelle di grandi dimensioni. La trachea è un tubo cilindrico lungo 10-12 cm, per metà in posizione extratoracica e per metà localizzata all'interno del torace. La parete della trachea è costituita da 16-20 anelli cartilaginei incompleti a forma di "C", uniti da tessuto fibroso e muscolare, che conferiscono all'organo una certa rigidità ed evitano il suo collabimento quando, durante l'inspirazione, la pressione al suo interno diventa negativa. Durante la tosse, la parete muscolare posteriore della trachea, essendo elastica, si muove in avanti e comprime la trachea, formando una sezione a forma di U. Per tale motivo durante l'esecuzione dell'aerosol la tosse deve essere evitata. A livello della quinta vertebra toracica la trachea si divide nei bronchi primari. Il bronco destro è più corto, con un diametro maggiore del sinistro e forma un angolo con la trachea di soli 20-30°. Per questo motivo i corpi estranei vengono inalati più frequentemente a livello del bronco principale di destra. Questa morfologia può influenzare anche la distribuzione dell'aerosol nei polmoni. La trachea alla nascita ha la forma di un imbuto, con l'estremità superiore più

larga rispetto a quella inferiore, ma durante l'accrescimento assume una forma cilindrica.

L'architettura della regione tracheobronchiale è costituita da una serie di diramazioni ottenute con divisioni dicotomiche. Ogni diramazione dell'albero tracheobronchiale porta ad una nuova "generazione" di vie aeree. I bronchioli terminali segnano il termine delle vie aeree di conduzione e l'inizio delle vie aeree di scambio (bronchioli terminali ed alveoli). L'albero tracheobronchiale, dalla trachea verso i bronchioli, è caratterizzato dalla riduzione del diametro e della lunghezza dei bronchi ad ogni diramazione, ma anche dall'enorme incremento del numero di diramazioni, che determina un importante incremento della superficie delle vie aeree<sup>25</sup>. Di solito, l'impatto delle particelle si verifica a livello della biforcazione delle vie aeree e questo, realizzandosi anche per le particelle generate dal fumo di tabacco, può spiegare come mai le biforcazioni bronchiali costituiscano una sede frequente di insorgenza dei tumori polmonari.

La probabilità che si verifichi un impatto inerziale dipende dal momento della particella (dato dal prodotto della massa per la velocità), perciò le particelle con diametro o densità maggiore e quelle che viaggiano nella corrente d'aria a velocità più elevata presenteranno un impatto maggiore.

La velocità del flusso dell'aria a livello dei bronchi principali è cento volte maggiore di quella a livello dei bronchioli terminali e mille volte più elevata di quella a livello della regione alveolare. Le particelle di farmaco inspirate, quindi, procedendo attraverso le vie aeree, attraversano una serie di diramazioni bronchiali di diametro decrescente. Le particelle presenti dell'aerosol devono cambiare costantemente direzione in modo da rimanere in sospensione aerea. Pertanto i lobi polmonari con percorso medio più breve presentano una maggiore deposizione periferica. La probabilità di deposizione a causa dell'impatto dipende dal rapporto della distanza di arresto di particelle e dalle dimensioni delle vie aeree. Questo rapporto è più alto per le particelle di dimensioni più grandi e nelle regioni bronchiali; di conseguenza, per effetto dell'impatto inerziale le particelle più grandi hanno la tendenza ad impattare a livello della biforcazione bronchiale (carena).

La misura con cui i diversi tipi di vie aeree contribuiscono alla resistenza totale delle vie aeree ha un impatto importante sul flusso d'aria e sulla deposizione delle particelle. Nella respirazione normale la componente maggiore delle resistenze è dovuta alle alte vie

respiratorie, ed in particolare, durante la respirazione nasale, la resistenza nasale costituisce il 50% delle resistenze totali. Nella respirazione orale, la trachea rappresenta il punto in cui le vie aeree presentano la sezione trasversale più piccola e quindi, insieme alla glottide ed alla laringe, è responsabile per circa il 70% della resistenza totale delle vie aeree. All'interno dei polmoni, la resistenza è dovuta principalmente alle vie aeree di calibro maggiore, con diametro di circa 3-8 mm, e queste costituiscono il 20% delle resistenze totali durante la respirazione orale. Sebbene le vie aeree più piccole presentino singolarmente un diametro trasversale molto ridotto, la ramificazione dell'albero bronchiale si traduce, procedendo verso la periferia dei polmoni, in un costante incremento del numero delle vie aeree. Questo determina delle resistenze molto ridotte ad ogni generazione di piccole vie aeree, tanto che esse costituiscono soltanto il 10% delle resistenze totali.

La deposizione per gravità o sedimentazione è un meccanismo importante nella deposizione delle particelle a livello di vie aeree periferiche, come i bronchioli terminali ed i bronchioli respiratori e favorisce la deposizione delle particelle nelle vie aeree orientate in senso orizzontale. La ragione principale risiede nel fatto che tale meccanismo dipende dalla "distanza di deposizione" di una particella ("settling distance" = velocità di deposizione terminale x tempo di permanenza).

La sedimentazione gravitazionale è anche molto efficace quando si formano particelle di grandi dimensioni per l'agglomerazione di particelle con opposte cariche elettrostatiche. Inoltre, le particelle igroscopiche aumentano di dimensioni passando attraverso le vie aeree dei polmoni che sono umide. Modelli matematici e studi sperimentali hanno dimostrato che le particelle più grandi, se riescono a giungere in regione alveolare, presentano un'elevata efficienza di deposizione in tale sede.

La porzione di polmone distale ai bronchioli terminali viene chiamata acino. Oltre ai bronchioli terminali ci sono 2-5 generazioni di vie respiratorie, che hanno una parete rivestita da cellule cuboidali e da cellule appiattite alveolari. Un tipico acino contiene quattordici di questi bronchioli respiratori, ognuno dei quali presenta alveoli poco profondi nella sua parete. Distalmente ai bronchioli respiratori ci sono i dotti alveolari (circa 100/acino) rivestiti da epitelio alveolare. Questi ultimi hanno un diametro da 0,6 a 2 mm e nella loro parete si apre un numero crescente di al-

veoli. Tra gli alveoli è presente una sottile spirale di collagene ed elastina che funge da impalcatura, ma è anche in grado di allungarsi come una molla. Nei primi due anni di vita gli alveoli si moltiplicano con le arterie e le vene che li accompagnano. Il tempo in cui si completa la formazione alveolare rimane oggetto di dibattito. Gli studi suggeriscono che lo sviluppo è praticamente completato entro 18 mesi di età. Il numero finale dipende dalla dimensione e dal volume polmonare in età adulta. Completata la moltiplicazione, gli alveoli aumentano di diametro e quindi di superficie con l'incremento del volume polmonare. Nel polmone dell'adulto ci sono circa 300-600 milioni di alveoli, ciascuno dei quali misura circa 250-300 um se disteso. Il risultato dell'enorme aumento di superficie è che il flusso della massa d'aria diminuisce rapidamente all'interno della zona respiratoria, fino a quando il movimento dell'aria all'interno di alveoli è dovuto esclusivamente alla diffusione <sup>25</sup>.

Nei bronchioli terminali e respiratori e nella regione alveolare la diffusione browniana è molto efficace per le particelle di diametro inferiore al micron, dove il tragitto delle particelle copre una breve distanza ma il tempo di permanenza è comparativamente più lungo. I farmaci nebulizzati impattano nelle vie aeree come una "goccia". Una volta in soluzione, il farmaco si diffonde nello strato di muco e penetra nell'ambiente acquoso del liquido pericellulare. Il tasso di diffusione attraverso il muco dipende da fattori quali lo spessore dello strato di muco, la viscosità del muco, la dimensione delle molecole di farmaco e l'interazione tra il farmaco e muco, come le interazioni elettrostatiche fra le molecole di farmaco cariche positivamente ed i residui di acido sialico a carica negativa delle glicoproteine del muco, così come il legame idrogeno e le interazioni idrofobiche.

Nella regione tracheobronchiale lo spessore dello strato di muco è di 0,5-5 um ma alcuni lavori suggeriscono che lo spessore in condizioni patologiche può raggiungere i 50 um. Nel polmone sano lo strato di muco non costituisce uno strato immobile, ma è costantemente sospinto lungo le vie aeree dalle ciglia, che battono dalla periferia verso le vie aeree centrali. La regione tracheo-bronchiale è quasi completamente rivestita da ciglia. Verso la periferia della regione tracheo-bronchiale le ciglia sono meno abbondanti e sono assenti nella regione alveolare, per tale motivo il trasporto ciliare si origina a livello dei bronchioli terminali. Le particelle intrappolate nel muco vengono rimosse attraverso la clearance mucociliare dopo po-

che ore dalla deposizione. Le differenze anatomiche svolgono un ruolo importante nell'azione dei farmaci e nel loro assorbimento a livello della circolazione sistemica.

I farmaci topici devono essere mirati alla regione che costituisce il sito di azione, che è generalmente la regione tracheobronchiale. Tuttavia, la situazione è mal definita per molti farmaci topici polmonari. I farmaci broncodilatatori agiscono sul muscolo liscio delle vie aeree di conduzione e per tale motivo potremmo aspettarci una maggiore risposta farmacologica per una deposizione centrale di questi farmaci. L'azione topica dei farmaci antinfiammatori è complessa poiché non è ancora chiaro se l'infiammazione delle vie aeree centrali sia più o meno importante di quella delle vie aeree periferiche. La situazione è ulteriormente complicata dall'eventuale redistribuzione dei farmaci all'interno del polmone, che sembra verificarsi dopo la deposizione <sup>26</sup>.

La maggior parte dei farmaci utilizzati correntemente nel trattamento delle patologie respiratorie interagisce con i recettori espressi dalle cellule dell'apparato respiratorio. Questo rende l'aerosolterapia la via più efficiente per trattare le malattie delle vie aeree, poiché trasporta il farmaco a livello delle cellule-bersaglio ed ha un ridotto rischio di effetti collaterali sistemici. Sia i farmaci  $\beta_2$ -agonisti che gli anticolinergici interagiscono coi recettori del sistema autonomo situati a livello della muscolatura liscia delle grandi e piccole vie aeree. I  $\beta_2$ -agonisti possono anche interagire con i recettori  $\beta_2$  espressi su altre importanti cellule-bersaglio, inclusi i mastociti e le cellule delle venule. I broncodilatatori anticolinergici possono anche interagire coi recettori M3 sulle cellule infiammatorie, ma vi sono scarse conoscenze sulla distribuzione e la funzione di questi recettori. L'acetilcolina extraneuronale potrebbe avere un ruolo importante nell'attivazione di questi recettori muscarinici a livello delle cellule infiammatorie e delle piccole vie aeree che non sono innervate. I corticosteroidi sono attivi sui recettori dei glucocorticoidi (GR) che sono ampiamente distribuiti. Per i corticosteroidi la via inalatoria costituisce il miglior modo per permettere l'interazione con i GR intracellulari dell'albero respiratorio ma anche per evitare gli effetti collaterali derivanti dall'attivazione dei GR nei tessuti extrapolmonari. A livello polmonare ci sono molti altri recettori e per molti di questi, ad esempio i recettori per gli agonisti chemiotattici come le chemochine, sono in via di sviluppo farmaci antagonisti selettivi. Per i farmaci che inibiscono i recettori

chemiotattici la via sistemica sembrerebbe quella più appropriata, al fine di prevenire il reclutamento a livello delle vie aeree, ad opera di fattori chemiotattici locali, delle cellule infiammatorie che presentano tali recettori. Numerosi nuovi recettori, inclusi i cosiddetti "recettori orfani", sono stati oggi identificati, e costituiscono un potenziale oggetto di ricerca per nuove terapie dell'asma e della broncopneumopatia cronica ostruttiva; la distribuzione di questi recettori è un importante fattore per predire il loro impiego e la loro utilità come farmaci. In futuro è probabile che i principali bersagli per la cura delle patologie polmonari siano gli enzimi, in particolare le chinasi e le fosfodiesterasi <sup>27</sup>.

---

## Nebulizzazione dei broncodilatatori

### Nebulizzazione del salbutamolo

È difficile immaginare di poter trattare i pazienti con un malattia polmonare ostruttiva o broncospasmo senza l'impiego dei broncodilatatori  $\beta$ -adrenergici. L'uso di questi farmaci risale a migliaia di anni fa e solo di recente si è giunti ai  $\beta_2$ -agonisti selettivi attualmente utilizzati. I  $\beta_2$ -agonisti a breve durata di azione (*Short Acting Beta-adrenoceptor Agonist*, SABA) vengono solitamente utilizzati per gli accessi acuti di asma, quando è necessaria una rapida broncodilatazione, o come premedicazione nella broncoostruzione indotta dall'esercizio fisico. I SABA vengono inoltre utilizzati per il trattamento del *wheezing* da broncospasmo e dell'ostruzione acuta reversibile delle vie aeree. Il  $\beta$ -recettore esiste in una forma attiva ed una inattiva, in equilibrio tra loro. Il recettore è in forma attiva quando associato con l'unità  $\alpha$  della proteina G. Il  $\beta_2$ -agonista si lega al recettore  $\beta$  interagendo con diversi siti (dal III al VI) a livello della membrana delle cellule muscolari. Questo legame attiva la proteina G, posta sul versante intracellulare della membrana; la proteina G a sua volta determina l'attivazione dell'adenilato-ciclasi con incremento della sintesi di adenosina monofosfato ciclico (AMPc) a partire dall'adenosina trifosfato. L'AMPc provoca il rilassamento della muscolatura liscia inattivando la catena leggera della miosinachinasi, enzima che provoca la contrazione della muscolatura liscia. L'incremento dell'AMPc inibisce anche il rilascio intracellulare di calcio, con un conseguente rilassamento della muscolatura liscia delle vie aeree ed una diminuita sensibilità delle proteine contrattili.

Il salbutamolo (o albuterolo) è una molecola idrofila che lega il recettore sul versante extracellulare con rapida insorgenza d'azione. L'azoto del beta agonista si lega ad un residuo aspartato, mentre due residui di serina si legano con i gruppi idrossilici dell'anello benzenico del  $\beta$ -agonista; tuttavia, la durata del legame a livello del sito di azione è limitata, con conseguente durata d'azione relativamente breve (4-6 h). Il salbutamolo è una saligenina, presenta un gruppo metile in posizione 3 e un gruppo ossidrilico in posizione 4, che ne aumentano la durata di azione a 5-8 h. L'inizio della sua azione massima si ha dopo 15 minuti. Esistono diverse formulazioni di salbutamolo per via inalatoria (soluzione per nebulizzazione, pMDI, DPI).

L'accesso acuto di asma è un evento comune e costituisce il motivo di un notevole numero di visite sia da parte del medico ospedaliero che del medico di famiglia. Nell'esacerbazione acuta di asma il calibro delle vie aeree si riduce in modo significativo a causa dell'edema della mucosa, dell'ipersecrezione di muco e del broncospasmo. In base alla gravità dell'attacco, è necessario un trattamento con  $\beta_2$ -agonisti per via inalatoria insieme ad altri farmaci come i corticosteroidi. L'uso dei  $\beta_2$ -agonisti ha l'obiettivo di ridurre il broncospasmo. I più comuni sistemi utilizzati in età pediatrica sono i nebulizzatori e gli inalatori pre-dosati (spray) da utilizzare in accoppiata ai distanziatori con valvole.

La nebulizzazione produce una miscela composta dal  $\beta_2$ -agonista e da soluzioni saline, che viene inalata dal paziente respirando a volume corrente attraverso un boccaglio o una mascherina. Inoltre, la nebulizzazione può essere eseguita in aria ambiente o con supplementazione di ossigeno. La somministrazione del  $\beta_2$ -agonista mediante gli inalatori pre-dosati (*presurized-Metered Dose Inhaler*, pMDI) in accoppiata ai distanziatori con valvole (*Valved Holding Chamber*, VHC) è ampiamente utilizzata nell'attacco acuto di asma. Lo spray predosato eroga il farmaco all'interno del distanziatore il quale viene svuotato dal paziente dopo uno o più respiri.

La scelta del dispositivo da utilizzare per la somministrazione del salbutamolo per via aerosolica nella crisi acuta di broncoostruzione in ogni singolo paziente è ancora un argomento molto dibattuto. Ciascun dispositivo, nebulizzatore e pMDI con distanziatore, ha vantaggi e svantaggi. In merito a questa scelta le Linee Guida *evidence based* dell'American College of Chest Physicians / American College of Asthma, Allergy, and Immunology concludono che i

nebulizzatori ed i pMDI + distanziatore con valvole sono sostanzialmente equivalenti<sup>28</sup>. Inoltre, una recente Cochrane conclude che i pMDI muniti di distanziatore producono risultati almeno equivalenti ai nebulizzatori, non evidenziandosi differenze significative tra i due metodi di somministrazione nei ricoveri ospedalieri (RR = 0,72; 95% CI: 0,47-1,09 h) e nel miglioramento di PEF (*Peak Expiratory Flow*, picco di flusso espiratorio) e FEV<sub>1</sub> (volume espiratorio forzato in 1 secondo). Tuttavia, nei bambini con asma acuto l'uso del distanziatore sembra più vantaggioso<sup>29</sup> per i seguenti motivi: durata significativamente più breve del ricovero nei reparti di emergenza, con una media di circa -0,53 ore (95% CI: da -0,62 a -0,44 h); frequenza cardiaca più bassa, con una differenza media rispetto al livello basale di -6,27% (95% CI: -8,29 a -4,25 h).

In questa revisione sono state eseguite analisi comparative tra i nebulizzatori ed i distanziatori o VHC di diversi produttori. I nebulizzatori ed i distanziatori erogano una differente quantità di farmaco a seconda del modello del dispositivo e a seconda del tipo di farmaco. Alcuni autori hanno inoltre utilizzato la revisione Cochrane<sup>30</sup>, partendo dal presupposto che tutti i nebulizzatori o i distanziatori erogino la stessa quantità di farmaco, sebbene alcuni studi abbiano dimostrato che esiste una significativa differenza anche tra dispositivi appartenenti alla stessa categoria. Barry e O'Callaghan, ad esempio, hanno dimostrato che esistono grandi differenze nell'erogazione del salbutamolo quando si utilizzano diversi modelli di nebulizzatori<sup>31</sup>. Risultati analoghi sono stati recentemente descritti a riguardo della diversa erogazione del salbutamolo da parte di differenti combinazioni di pMDI-distanziatori o VHC<sup>32</sup>. Questi dati hanno evidenziato la diversità dei dispositivi anche appartenenti alla stessa categoria, sottolineando che quello che è valido per un dispositivo, non lo è per un altro. Inoltre l'efficacia clinica, che costituiva l'*outcome* delle Linee Guida sopracitate e della revisione Cochrane, solitamente valutata come variazione del FEV<sub>1</sub>, può risultare equivalente per la curva dose-effetto del salbutamolo, nonostante la deposizione del farmaco risulti significativamente maggiore.

In un recente studio Mazahr et al.<sup>33</sup> hanno stimato la deposizione polmonare del salbutamolo, misurando l'escrezione urinaria del farmaco dopo trenta minuti dall'inalazione. Questi autori hanno dimostrato che cinque dosi di 100 mcg di salbutamolo somministrate attraverso pMDI collegato ad un distanziatore di

grande volume trattato in maniera antistatica, Volumatic™ (GlaxoSmithKline), corrispondevano, in termini di quantità depositate a livello polmonare, a 5 mg di salbutamolo in 2,5 ml, diluiti con 4 ml di soluzione fisiologica nebulizzati con Sidestream™ chamber (Respironics, Tangmere, UK) e compressore Portaneb™ (Respironics). Inoltre, misurando l'escrezione urinaria di salbutamolo nelle 24 ore successive all'inalazione, gli autori hanno evidenziato che utilizzando il distanziatore si ha una minore distribuzione sistemica del farmaco e questo spiegherebbe la minore incidenza di effetti collaterali sistemici (aumento della frequenza cardiaca) riportati nella revisione<sup>29</sup>. A tal proposito è importante sottolineare che in assenza di dati relativi alla quantità di farmaco erogata da ciascun dispositivo ed alla quantità depositata a livello polmonare è difficile fare confronti metodologicamente corretti. Anche utilizzare i dati della revisione Cochrane può portare a conclusioni errate. Nonostante l'ampia disponibilità di pMDI più distanziatore o VHC, i nebulizzatori continuano ad essere comunemente utilizzati per la terapia inalatoria, anche grazie alle numerose evoluzioni tecnologiche (*vibrating mesh, adaptive aerosol delivery systems*) già disponibili in commercio. I nebulizzatori sono prodotti per essere utilizzati, in base al giudizio del medico, con una grande varietà di farmaci, spesso provenienti da diverse industrie farmaceutiche. Ciò avviene anche per i pMDI, dove distanziatore o VHC non sono specifici per ogni tipo di pMDI. In considerazione di tali problemi, in Europa, è stata di recente introdotta una normativa da parte della European Medicines Agency (EMA) relativa ai nebulizzatori ed i distanziatori o VHC, ove si richiedono i dati di *output* di tali dispositivi ([www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/415100enfin.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/415100enfin.pdf)). Nei reparti di emergenza il problema cruciale da considerare è che l'inalazione mediante alcuni nebulizzatori può costituire un rischio potenziale nel determinare la diffusione per via aerea di infezioni tra pazienti ed operatori sanitari che sono a stretto contatto fra loro. Ignorare questo rischio clinico produrrebbe, nel sistema sanitario, un importante impatto sociale ed economico.

### **Nebulizzazione dell'ipratropium bromuro**

L'ipratropium bromuro (IB) è un broncodilatatore appartenente alla famiglia degli anticolinergici. Sotto il profilo fisico-chimico, l'IB si presenta come una sostanza cristallina, solubile in mezzi acquosi e alcoolici<sup>34</sup>. L'emivita dell'IB quando somministrato per via

inalatoria è di circa 1,6 ore. Esso viene legato solo in minima parte (0-9% *in vitro*) all'albumina e all' $\alpha$ -1-glicoproteina acida. Una volta somministrato per via aerosolica, viene assorbito solo in scarsa misura dalla mucosa nasale o bronchiale; la quota penetrata nel circolo ematico è parzialmente metabolizzata per idrolisi esterica in prodotti biologicamente inattivi. L'IB rappresenta un antagonista non selettivo dei recettori muscarinici M1, M2 e M3. Il blocco dei recettori M2 determina un aumentato rilascio presinaptico di acetilcolina e può antagonizzare l'effetto broncodilatatore indotto dal blocco dei recettori M3. Sebbene i SABA siano considerati i broncodilatatori più efficaci, l'aggiunta degli anticolinergici si ritiene possa ridurre l'ostruzione delle vie aeree associata all'aumento del tono broncomotore, all'edema e all'ipersecrezione<sup>35</sup>. Le attività dell'IB nel bambino sembrano analoghe a quelle dell'adulto ma a tutt'oggi mancano in età pediatrica studi dotati di potere statistico adeguato e di durata sufficiente.

Le Linee Guida consigliano l'utilizzo dei SABA insieme con gli anticolinergici nei pazienti con asma acuto severo o gravemente minaccioso per la vita. Una metanalisi di Rodrigo e Castro-Rodriguez ha riportato una significativa riduzione nella probabilità di ricovero ospedaliero (RR = 0,73; 95% IC 0,63-0,85; p = 0,0001) in bambini con asma riacutizzato trattati con gli anti-colinergici<sup>36</sup>. Dieci studi inclusi nella metanalisi, con un numero cumulativo di 1.786 bambini e adolescenti, riportano dati sull'incidenza di ricovero ospedaliero<sup>37-46</sup>. In uno studio venivano testati due protocolli di trattamento (dose singola *versus* dosi multiple fisse)<sup>39</sup> e in tre i dati venivano stratificati per severità dell'asma (moderata e severa)<sup>42-44</sup>. Al termine del trattamento i pazienti che avevano ricevuto un trattamento combinato con  $\beta_2$ -agonisti e anticolinergici risultavano avere una più bassa percentuale di ammissione in ospedale. L'NNT (*Number Needed to Treat*) risultava di 13 (95% IC 9-28), indicando quindi che tredici bambini devono essere trattati con SABA e anticolinergici per prevenirne in uno il ricovero. La stratificazione sulla base della severità clinica dell'asma (moderata vs severa) e l'intensità del trattamento con anticolinergici (protocollo con dose singola vs dose fissa multipla) suggerivano un trend verso una minore percentuale di ammissione ospedaliera nei soggetti con attacchi d'asma più severo e trattati con dosi multiple di anticolinergici. Infatti, l'NNT per prevenire un ricovero nei pazienti con asma grave risultava pari a 7 (95% IC 4-16). La percentuale di ammissio-



ne in ospedale non variava comunque escludendo gli studi che non riportavano esplicitamente il dato (RR = 0,73; 95% IC 0,62-0,85, I<sup>2</sup> = 0%). Inoltre, l'uso di corticosteroidi sistemici non modificava l'outcome (RR = 0,69; 95% IC 0,58-0,81). L'uso combinato IB più β<sub>2</sub>-agonisti produceva anche un miglioramento significativo nei parametri spirometrici a 60-120 minuti dopo il termine del trattamento nei bambini trattati (SMD = 20,54; 95% IC 20,28-20,81; p = 0,0001). Nove degli studi inclusi nella metanalisi valutavano la risposta al trattamento di bambini e adolescenti con asma acuto attraverso la spirometria<sup>37 39-40 42 46-50</sup>. Cinque lavori riportavano la modificazione percentuale del FEV<sub>1</sub> [37, 47-50] tre quella del PEF<sub>R</sub> (PEF Rate, misuratore di picco di flusso espiratorio)<sup>40 42 46</sup>, uno il cambiamento del FEV<sub>1</sub> in percentuale rispetto al predetto FEV<sub>1</sub><sup>39</sup>, e uno la variazione in percentuale delle resistenze respiratorie<sup>41</sup>. Inoltre, un *trial* testava due protocolli di trattamento (dose singola e dosi fisse multiple)<sup>39</sup> e uno studio presentava i dati stratificandoli in base alla severità dell'ostruzione (moderata vs severa)<sup>42</sup>. I dati venivano registrati 60-120 minuti dopo l'ultimo trattamento combinato. Raggruppando tutti gli studi, un miglioramento significativo nei parametri spirometrici favoriva il gruppo che riceveva il trattamento combinato (SMD = 20,54; 95% IC 20,28-0,81; p = 0,0001). Comunque, gli studi dimostravano una significativa eterogeneità tra di loro (x<sup>2</sup> = 23,41, df = 10, I<sup>2</sup> = 57,3%; p = 0,009). Quando i sette lavori che riportavano i dati sul FEV<sub>1</sub><sup>37 39 46-50</sup> venivano raggruppati (modificazioni del FEV<sub>1</sub> in percentuale rispetto al basale o al predetto) e stratificati secondo l'intensità del trattamento con anticolinergici (una o due dosi vs più di due dosi), una significativa omogeneità tra gli studi veniva raggiunta. In questo modo, l'uso di più di due dosi di anticolinergici dimostrava effetti superiori rispetto alle basse dosi. I pazienti trattati con una o due dosi di anticolinergici avevano un aumento medio nel FEV<sub>1</sub> del 12,4% (95% IC 5,4-19,4) rispetto a quelli che non ricevevano il trattamento, mentre quelli che ricevevano più di due dosi facevano osservare un aumento medio del 16,3% (95% IC 8,2-24,5). Tre degli studi pediatrici<sup>41 42 44</sup> riportavano una diminuzione significativa nello score clinico dopo trattamento combinato (SMD = 20,29; 95% IC 20,51-20,07; p = 0,01). Per quanto riguarda gli effetti indesiderati del trattamento, non veniva riportata una maggiore incidenza di reazioni avverse nei soggetti trattati secondo protocolli di dosaggio multiplo o singolo. Analogamente, nessuna differenza

veniva osservata tra i diversi gruppi nei cinque studi in cui veniva riportata la presenza di tremori dopo la terapia (RR = 1,15; 95% IC 0,79-1,69; p = 0,46). Il respiro sibilante (*wheezing*) rappresenta una patologia comune durante tutta l'età prescolare e appare in aumento, sebbene l'entità del fenomeno non sia ancora oggi ben definita. La maggior parte degli episodi di *wheezing* nelle prime epoche di vita è precipitata da infezioni virali. Il trattamento nei bambini molto piccoli resta ancora oggi piuttosto controverso. Gli anticolinergici sono infatti spesso prescritti anche in questa fascia di età ma il loro impiego varia grandemente da centro a centro e la loro efficacia nella pratica clinica è oggetto di discussione. Everard et al., in una metanalisi, hanno valutato gli effetti degli anticolinergici nel *wheezing* di bambini di età inferiore ai due anni<sup>51</sup>. Sei studi, comprensivi di 321 lattanti in tre differenti *setting*, venivano ritenuti eligibili e pertanto inclusi nella metanalisi<sup>52-57</sup> due di essi erano condotti al Pronto Soccorso, tre in ospedale e uno tra i pazienti ambulatoriali. Uno studio di quelli condotti in ambito ospedaliero utilizzava la formulazione in aerosol dosato con lo spacer, e non quella aerosolica. Rispetto ai β<sub>2</sub>-agonisti da soli, la combinazione IB con β<sub>2</sub>-agonisti era associata ad una minore necessità di trattamenti aggiuntivi, sebbene nessuna differenza venisse rilevata nella risposta al trattamento, compresa la frequenza respiratoria e la saturazione arteriosa al Pronto Soccorso. Anche la durata della degenza non era differente nel gruppo trattato con IB *versus* placebo o nel gruppo che riceveva l'IB insieme con i β<sub>2</sub>-agonisti *versus* β<sub>2</sub>-agonisti somministrati da soli. Comunque, la terapia combinata con IB e β<sub>2</sub>-agonisti, a confronto con il placebo, dimostrava un significativo miglioramento nello score clinico a 24 ore. Nello studio condotto in un *setting* domiciliare<sup>52</sup>, il trattamento di mantenimento con IB veniva percepito dai genitori come preferibile rispetto a quello con soluzione acquosa (OR 0,15; 95% IC 0,04-0,64) e migliore rispetto al placebo per quanto riguardava la risposta immediata (OR 0,11; 95% IC 0,02-0,58), sebbene non si dimostrassero differenze nell'attenuazione dei sintomi in base al diario clinico (OR 0,60; 95% IC 0,19-1,88). I due studi condotti in un dipartimento di emergenza non includevano un gruppo trattato con placebo<sup>53 54</sup>. In uno di questi, l'uso dell'IB al Pronto Soccorso in aggiunta ai β<sub>2</sub>-agonisti si associava ad una minore probabilità di trattamento aggiuntivo dopo 45 minuti dalla terapia rispetto al trattamento con soli SABA



(OR 0,22; 95% IC 0,08-0,61)<sup>53</sup>. Nell'altro, nessuna differenza nei due gruppi veniva registrata nella frequenza con cui la risposta al trattamento veniva giudicata "eccellente", o nel miglioramento della frequenza respiratoria o della saturazione arteriosa. Un singolo studio compiuto in un *setting* ospedaliero ha comparato il trattamento con IB *versus* placebo<sup>55</sup>. Nello studio non venivano osservate differenze nella durata della ospedalizzazione con l'aggiunta dell'IB ai  $\beta_2$ -adrenergici nei 31 pazienti arruolati (Differenza Media Pesata -0,4 giorni; 95% IC 1,4-0,61 giorni). In un altro studio la terapia combinata di IB e  $\beta_2$ -agonisti produceva una significativa riduzione nel numero di insuccessi in base al *clinical score* a 24 ore rispetto al trattamento con placebo (soluzione salina)<sup>56</sup> (OR 0,06; 95% IC 0,01-0,23). Ad ogni modo, la qualità metodologica di questo studio era molto bassa (Jadad = 2) e il disegno stesso dello studio non consente di trarre conclusioni riguardo a quale dei due farmaci (o la stessa combinazione) fosse responsabile dell'outcome clinico ottenuto.

### Nebulizzazione dei corticosteroidi

I corticosteroidi inalatori (ICS) hanno un ruolo fondamentale nella terapia antinfiammatoria delle malattie respiratorie, in particolare nell'asma<sup>58</sup>. Questi farmaci, come indicato dalle Linee Guida, costituiscono il caposaldo della terapia di mantenimento. Inoltre gli ICS sono stati proposti nel trattamento degli episodi di riacutizzazione dell'asma, anche se le evidenze che suggeriscono il loro impiego non sono attualmente sufficienti<sup>59</sup>. In Letteratura sono stati riportati effetti benefici della somministrazione di dosi multiple ed elevate di ICS, con una riduzione dei ricoveri ospedalieri<sup>60</sup> e del rischio di ricadute, se la terapia con ICS veniva consigliata alla dimissione<sup>61</sup>. La terapia con ICS è risultata utile anche nel trattamento del *wheezing* multifattoriale e/o del *croup*.

Teoricamente, non ci sono differenze nell'efficacia di diversi dispositivi che garantiscono la deposizione della stessa quantità di farmaco nel sito di azione. Pertanto ciò che è valido per la somministrazione dei farmaci attraverso i pMDI o PDI è valido anche per i nebulizzatori. Tuttavia, l'uso dei nebulizzatori per la somministrazione di ICS ha alcune importanti limitazioni. La caratteristica igroscopica del farmaco è un fattore importante nel determinare la sua solubilità nel diluente utilizzato (di solito soluzione salina).

**Tab. I.** Solubilità in acqua di alcuni ICS, salbutamolo ed ipratropium bromuro.

Farmaco	Solubilità in acqua ( $\mu\text{g/ml}$ )
Beclometasone dipropionato <sup>(1)</sup>	0,13
Beclometasone 17-propionato <sup>(1)</sup>	15,5
Budesonide <sup>(1)</sup>	16
Triamcinolone acetone <sup>(1)</sup>	21
Flunisolide <sup>(1)</sup>	140
Fluticasone 17-propionato <sup>(1)</sup>	0,14
Mometasone furoato <sup>(2)</sup>	< 0,1
Salbutamolo <sup>(3)</sup>	14300
Ipratropio bromuro <sup>(4)</sup>	10000

(1) da Högger<sup>62</sup> [Temperatura 37°C]  
 (2) da Baumann<sup>63</sup> [Temperatura 37°C]  
 (3) PubChem Compound [Temperatura non specificata]  
 (4) Chemicalbook.com [Temperatura non specificata]

Dato che ICS come il beclometasone dipropionato (BDP) ed il fluticasone propionato (FP) sono di minore solubilità in acqua, la loro erogazione, utilizzando un nebulizzatore, è diversa da quella di farmaci più solubili come la flunisolide (FLU) e la budesonide (BUD)<sup>62 63</sup>. La riduzione della solubilità in acqua e l'aumento della viscosità determinano la formazione di particelle in maggior parte di grandi dimensioni. Questo fa sì che, come espresso in precedenza, la maggior parte delle goccioline di aerosol generate torna indietro nell'ampolla. Le particelle di più grandi dimensioni vengono, infatti, bloccate nell'ampolla dal deflettore e soltanto quelle più piccole escono dall'ampolla<sup>4 64</sup>. Così facendo il farmaco rimane intrappolato nel nebulizzatore insieme al diluente invece di essere erogato all'esterno come particella respirabile. Inoltre le dimensioni delle particelle prodotte dai nebulizzatori sono piuttosto eterogenee, determinando così una minore deposizione di farmaco a livello delle basse vie aeree.

D'altro canto, la nebulizzazione può offrire alcuni vantaggi rispetto agli altri sistemi di inalazione. Negli inalatori di polvere secca (DPI), gli ICS sono solitamente inalati in forma di microcristalli, che si devono disciogliere nel muco epiteliale. La lipofilia di un farmaco può ritardare la sua solubilità in acqua, e questo, in alcune condizioni, può risultare vantaggioso. Un ICS deve essere sufficientemente idrosolubile così da evitare di essere rimosso con il meccanismo della *clearance* mucociliare prima della sua completa solubilizzazione<sup>65</sup>. Le goccioline di aerosol generate dai

nebulizzatori si aggregano con minor facilità rispetto a quelle emesse dai DPI, poiché sono disciolte in un diluente. I nebulizzatori sono in grado di trattare in maniera efficace una più vasta superficie polmonare rispetto ai DPI in quanto le goccioline liquide hanno la tendenza a diffondersi sotto l'azione della forza di tensione superficiale. La soluzione del farmaco, prima di essere assorbita attraverso la membrana alveolare, può estendersi su una superficie alveolare relativamente grande sotto l'azione delle forze di diffusione, che prendono origine dalla differenza di tensione superficiale tra le goccioline di aerosol e il surfactante che ricopre le vie aeree e gli alveoli <sup>66</sup>. Il contributo di questi meccanismi sulla farmacocinetica generale degli ICS deve essere ancora completamente chiarito. La scelta della formulazione di ICS da nebulizzare deve considerare il grado di solubilità in acqua come principale fattore nel determinare l'efficacia del farmaco. Senza informazioni sul diametro aerodinamico mediano di massa (MMAD) del farmaco e sulla percentuale delle particelle respirabili erogate, la dose inalata non può essere nota e i risultati degli studi clinici possono non essere esplicativi <sup>67</sup>. Studi sull'*output* di farmaco con nebulizzatori pneumatici hanno dimostrato che l'*output* e la percentuale di particelle respirabili (< 4,3 µm) dei corticosteroidi aumentano con il crescere della solubilità <sup>68</sup>. In una serie di studi condotti da O'Callaghan et al. l'erogazione di FLU, BPD e BUD da due nebulizzatori jet, Nebula® e BimboNeb® stata valutata utilizzando un separatore di liquido multistadio <sup>69-71</sup> evidenziando un vantaggio per FLU in termini di erogazione e di MMAD.

Questo dato, insieme a quello dell'efficacia clinica degli steroidi presi in esame, dimostra che i differenti steroidi per via inalatoria vanno conosciuti nelle loro caratteristiche fisiche che comportano dosaggi differenti con i nebulizzatori e devices attualmente disponibili.

### **ICS erogati con sistemi di nebulizzazione versus distanziatori con valvole (VHC)**

In Letteratura esiste una sola *review* che riporta le evidenze attuali sull'efficacia, sicurezza, tollerabilità e convenienza degli ICS, somministrati con nebulizzatore o con VHC, nel trattamento dell'asma cronico <sup>72</sup>. In questa *review* sono stati identificati solo tre studi che soddisfano tutti i criteri di inclusione e tutti questi lavori hanno un numero esiguo di pazienti. Sebbene i tre studi rispettassero i criteri di inclusione, i regimi di trattamento utilizzati erano diversi e gli studi differivano significativamente in termini di qualità metodologica.

Soltanto uno studio era di buona qualità, con punteggio 4 allo score Jadad <sup>73</sup>. Sono stati reclutati pazienti adulti (26 adulti: 9 maschi, 17 femmine; *range* di età: 27-62 anni) affetti da asma moderato e con un controllo sub-ottimale. Il gruppo trattato con VHC assumeva 1600 mcg/*die* di BUD utilizzando MDI+Nebuhaler. In questo studio è importante sottolineare l'impiego di un sistema di nebulizzazione standardizzato: il nebulizzatore Pari Inhalier Boy, con boccaglio, e compressore ad aria con un flusso di 8 litri/minuto Medic-Aid CR60. Per il suo utilizzo, i pazienti erano istruiti ad attivare il nebulizzatore solo durante l'inspirazione. Non è chiaro se i piccoli miglioramenti nel picco di flusso espiratorio (PEFR) al mattino e alla sera registrati utilizzando il nebulizzatore con BUD siano clinicamente significativi. Entrambe le dosi nominali (2000 o 8000 mcg/*die*) di BUD nebulizzata hanno portato al miglioramento di almeno uno degli aspetti valutati per il controllo dei sintomi. Comunque la valutazione di questi cambiamenti è difficile da trasferire nella pratica clinica in quanto le scale dei sintomi utilizzate non sono state sottoposte ad una procedura di validazione per definire la soglia corrispondente ad un significativo cambiamento clinico in risposta al trattamento. Inoltre nello studio non sono stati valutati la qualità della vita in relazione allo stato di salute (*Health-Related Quality of Life*, HRQOL) né i costi, né *endpoint* fondamentali come la frequenza delle riacutizzazioni e gli accessi in ospedale.

Il secondo studio <sup>74</sup> era caratterizzato da una qualità metodologica inferiore (punteggio 2 allo score Jadad) poiché lo studio era in aperto e non in cieco. Il gruppo di studio era composto da 37 adulti (età 18-70 anni) trattati con FP (2000 mcg/*die*) mediante pMDI+Volumatic o con BUD (2000 o 4000 mcg/*die*) mediante nebulizzatore.

Il lieve vantaggio ottenuto con l'impiego del FP+VHC rispetto alla BUD con il nebulizzatore, in termini di PEFR registrato al mattino e di riduzione della sua variabilità diurna, non è valutabile dal punto di vista clinico.

Un altro studio ha confrontato, nei lattanti e nei bambini, l'utilizzo del nebulizzatore rispetto a pMDI+VHC <sup>75</sup>. La dose di BUD era di 200 mcg utilizzando pMDI+Aerochamber o di 25 mcg utilizzando il nebulizzatore (*HaloLite Paediatric Nebulizer*, HPN) con maschera. La dose mediana di farmaco erogato era di 53 mcg (*range* 17-85 mcg) per pMDI+Aerochamber e 36 mcg (*range* 31-45 mcg) per l'HPN. La reale aderenza al trattamento (espressa dal prodotto della per-

centuale dei trattamenti prescritti e iniziati e la percentuale dei trattamenti iniziati e correttamente eseguiti) era del 23% per l'HPN (range 0-96%) e 36% per il pMDI+VHC (range 0-74%) e suggeriva che parte dei genitori dei 12 bambini coinvolti nello studio (range di età 11-36 mesi) preferiva usare il distanziatore, e che il nebulizzatore mostrava una minore variabilità nella dose di farmaco somministrata. L'importanza clinica di questi dati non è nota, poiché lo studio non considera *outcome* correlati all'asma.

### Studi comparativi

Gli studi comparativi che confrontano gli effetti dei corticosteroidi utilizzati per via inalatoria sono rari, probabilmente perché non sono prescritti frequentemente e per la mancanza di un forte interesse da parte dell'industria farmaceutica.

In uno studio finalizzato a caratterizzare l'erogazione e i profili aerodinamici di diversi steroidi inalatori (triamcinolone acetone, FP, BDP e FLU) mediante una metodica gravimetrica si è visto come le caratteristiche delle molecole e la combinazione delle stesse con uno specifico nebulizzatore possano significativamente influenzare l'effettiva erogazione del farmaco. Sebbene tutte le molecole siano state erogate con formazione di particelle entro un *range* ottimale per la deposizione nelle vie aeree periferiche, flunisolide si è dimostrata essere più efficientemente nebulizzata rispetto alle altre molecole<sup>76</sup>.

Terzano et al., in uno studio in aperto e randomizzato, hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza di una terapia di quattro settimane con FLU (500 µg per due volte al giorno) rispetto ad una terapia con BUD (500 µg per due volte al giorno) in un gruppo di 133 bambini affetti da asma di grado lieve-moderato e di età compresa tra i 6 e i 14 anni. I farmaci erano somministrati utilizzando un nebulizzatore *open-vent breath-enhanced* LC Plus Pari Boy®<sup>77</sup>. Gli autori hanno riportato che, dopo il trattamento, si evidenziava un incremento significativo del picco di flusso espiratorio al mattino e del FEV<sub>1</sub>, una riduzione dell'impiego di farmaci d'urgenza e del livello di gravità della malattia (*day-time asthma score*), senza differenze significative tra i due diversi trattamenti. Una significativa riduzione dei risvegli notturni dovuti all'asma si evidenziava solo nel gruppo trattato con FLU ( $p < 0,001$ ).

In uno studio di Decimo et al. gli autori hanno valutato l'effetto della FLU vs BUD in aggiunta al salbutamolo durante le esacerbazioni di asma in 40 bambini in età prescolare (3-5 anni)<sup>78</sup>. In questo studio rando-

mizzato, a gruppi paralleli, in singolo cieco, è stato valutato l'effetto di dosi elevate di FLU nebulizzata (40 µg/kg due volte al giorno per 7 giorni, seguiti da 20 µg/kg due volte al giorno per 14 giorni) *versus* BUD nebulizzata (500 µg due volte al giorno per 7 giorni, seguiti 250 µg/kg al giorno per 14 giorni) in associazione al salbutamolo (200 µg quattro volte al giorno, erogati con distanziatore), utilizzando come indicatori di efficacia le resistenze delle vie aeree ed un punteggio dei sintomi. Le resistenze delle vie aeree sono risultate significativamente ridotte dopo sette giorni ( $p < 0,01$  FLU,  $p < 0,05$  BUD) e alla fine del trattamento ( $p < 0,05$  FLU,  $p < 0,05$  BUD) in entrambi i gruppi. Tuttavia, dopo i primi sette giorni, la riduzione delle resistenze è stata più rapida nel gruppo trattato con FLU rispetto al gruppo trattato con BUD ( $p < 0,01$ ). Durante i primi sette giorni di trattamento, il punteggio dei sintomi è diminuito in entrambi i gruppi, tuttavia la diminuzione è risultata maggiore nel gruppo trattato con FLU ( $p < 0,05$ ) rispetto a quello trattato con BUD.

Terzano et al. hanno effettuato uno studio randomizzato, multicentrico, per confrontare l'efficacia e la tollerabilità di BDP vs BUD nebulizzati, in 127 bambini (età media 6-14 anni) con asma lieve-moderato persistente<sup>79</sup>. L'asma è stata valutata attraverso la misurazione del PEFr e la risposta al test di reversibilità bronchiale. Ai bambini sono stati somministrati per nebulizzazione dosaggi giornalieri di 800 µg *bid* di BDP o 1000 µg di BUD *bid*. I parametri valutati dopo quattro settimane di trattamento sono stati PEFr, FEV<sub>1</sub> ed utilizzo di farmaci della fase acuta. I risultati ottenuti hanno dimostrato che nel gruppo BDP il PEFr è aumentato da 177,5 +/- 80 L/min a 246,6 +/- 84,2 L/min ( $p < 0,001$  vs basale), mentre nel gruppo BUD l'incremento è stato da 180,4 +/- 77,8 L/min a 260,9 +/- 84,1 L/min ( $p < 0,001$  vs basale) (NS tra i trattamenti). Il FEV<sub>1</sub> (% del predetto) è aumentato da 77,8% a 92,7% ( $p < 0,001$  vs basale) e da 74,1% a 95,9% ( $p < 0,001$  vs basale) rispettivamente nel gruppo BUD e BDP (NS tra i trattamenti). I pazienti hanno ridotto l'impiego di salbutamolo del 76% e del 81% rispettivamente nel gruppo BUD e BDP ( $p < 0,001$  vs basale, NS tra i trattamenti). In sei pazienti, quattro dal gruppo BDP e due dal gruppo BUD si sono verificati eventi avversi di entità lieve-moderata che non hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

De Benedicis et al. hanno valutato, in uno studio multicentrico, randomizzato, in singolo cieco, a gruppi paralleli, l'effetto del FP nebulizzato *versus* BUD in

aggiunta al salbutamolo per via inalatoria nei bambini con asma<sup>80</sup>. I parametri di *outcome* nello studio includevano il punteggio dei sintomi di asma diurno e notturno, l'uso di farmaci della fase acuta ed i valori di PEF rilevati al mattino e alla sera. Per lo studio sono stati arruolati 168 bambini di età compresa fra 4 e 15 anni. I risultati hanno dimostrato un miglioramento del PEF al mattino significativamente maggiore nei pazienti trattati con FP ( $p = 0,032$ ) e la percentuale di notti senza sintomi significativamente più alta nel gruppo BUD ( $p = 0,006$ ). Nessuna differenza è stata riscontrata nei giorni liberi da sintomi. Non sono state rilevate differenze tra i gruppi nella percentuale di giorni/notte liberi da terapia della fase acuta e nei test di funzionalità respiratoria eseguiti in regime ambulatoriale. In 51 bambini sono state inoltre misurate le concentrazioni di cortisolo al mattino e l'escrezione urinaria di cortisolo durante la notte (30 bambini) e non è stata osservata nessuna evidenza di soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Delacourt et al., in uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, in aperto, a gruppi paralleli, della durata di 14 settimane, hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza di BDP e BUD in bambini in età prescolare con asma persistente grave di età compresa tra 6 mesi a 6 anni<sup>81</sup>. Dosaggi giornalieri di BDP 800 ug e BUD 750 ug suddivisi in due somministrazioni al giorno sono stati utilizzati in aggiunta alla terapia di mantenimento. Gli *outcome* primari dello studio erano costituiti dal numero di pazienti che non hanno presentato episodi di esacerbazioni ed il numero medio di esacerbazioni totali. Sono stati anche valutati il numero di notti e di giorni in cui i pazienti hanno presentato *wheezing*, la necessità di ricorso a steroidi per via orale, gli effetti collaterali ed i valori di cortisolo urinario.

I risultati hanno dimostrato che la percentuale di pazienti che non hanno presentato riacutizzazioni maggiori era del 40,4% e 51,7% rispettivamente per il gruppo trattato con BDP e per quello trattato con BUD ( $P = n.s.$ ), mentre la percentuale media di esacerbazioni (maggiori e minori) risultava diminuita del 37,5% nel gruppo che aveva ricevuto BDP e del 23,3% nel gruppo in terapia con BUD. Entrambi i trattamenti sono stati associati ad una riduzione marcata del numero di episodi notturni di *wheezing* e del numero di giorni di terapia con steroidi orali. Inoltre, i due gruppi di trattamento hanno presentato simili eventi avversi sia per tipo che per incidenza. Sono stati riportati solo undici eventi avversi e non si sono verificati eventi av-

versi gravi correlati al trattamento. I valori di cortisolo urinario e la crescita staturale e ponderale non sono state influenzate da nessuno dei due trattamenti.

Leflin et al. hanno condotto uno studio randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, della durata di 52 settimane, comprendente 287 bambini (età 2-6 anni) con asma persistente, volto a confrontare l'effetto di BUD nebulizzata e quello del sodio cromoglicato<sup>82</sup>. Il principale parametro di *outcome* era la frequenza delle esacerbazioni asmatiche. Parametri secondari includevano la durata del periodo libero da eventi acuti e quello libero dall'impiego di farmaci aggiuntivi, il punteggio dei sintomi dell'asma, l'utilizzo di farmaci della fase acuta ed il ricorso alle strutture sanitarie. I dosaggi utilizzati nello studio erano rispettivamente 500 ug al giorno di BUD e di 20 mg per quattro volte al giorno di sodio cromoglicato, per otto settimane, seguite da modificazione della dose a discrezione dello sperimentatore. I risultati hanno dimostrato che il gruppo trattato con BUD presentava una media (mediana) di esacerbazioni di asma di 1,23 (0,99) all'anno rispetto a 2,41 (1,85) del gruppo trattato con il cromoglicato, periodi più lunghi liberi da esacerbazioni e da utilizzo di farmaci aggiuntivi, miglioramenti più evidenti nel punteggio dei sintomi dell'asma, riduzione dell'uso di farmaci della fase acuta ed un minor numero di visite urgenti.

Manjra et al., in uno studio internazionale, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, a gruppi paralleli, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della nebulizzazione di fluticasone propionato (FP) rispetto all'assunzione per via orale di prednisolone solubile in 321 bambini (età 4-16 anni) con una riacutizzazione di asma<sup>83</sup>. Sono stati somministrati FP nebulizzato (1 mg 2 volte *die*) o prednisolone orale (2 mg/kg *die*) per quattro giorni e poi 1 mg/kg *die* per sette giorni. I parametri valutati sono stati il PEF al mattino e alla sera, il punteggio dei sintomi e gli eventi avversi. I pazienti nel gruppo trattato con FP hanno mostrato un aumento significativamente maggiore nel PEF al mattino rispetto ai pazienti del gruppo trattato con il prednisolone (differenza = 9,51 min (-1); IC = 2,1, 16,8;  $p = 0,034$ ) in un diario di sette giorni. Aumenti simili per entrambi i trattamenti sono stati rilevati nel PEF alla sera. Il PEF misurato durante la visita risultava migliorato in entrambi i trattamenti, ma significativamente maggiore nei pazienti trattati con FP dopo sette giorni (differenza = 11,41 min (-1); IC = 2,8, 20,0;  $p = 0,029$ ). Entrambi i trattamenti hanno ridotto i punteggi dei sintomi in misura simile. I due trattamenti

sono risultati ben tollerati, e non è stata evidenziata alcuna differenza nell'incidenza di eventi avversi.

Giorgi et al., in uno studio randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, hanno valutato in una popolazione di 44 bambini con asma lieve in età prepuberale (età compresa fra 6 ed 11 anni) l'efficacia e l'influenza sul metabolismo dell'osso e del collagene dell'utilizzo giornaliero di 1200 ug di FLU (14 bambini), di 600 ug di FLU in combinazione con 60 mg di sodio cromoglicato (15 bambini), di 60 mg di solo sodio cromoglicato (15 bambini)<sup>84</sup>. L'outcome primario era costituito dalla valutazione del metabolismo osseo e del collagene (valutato misurando osteocalcina sierica, fosfatasi alcalina ossea, procollagene di tipo I, peptide ca-oxyterminale e telopeptide del collagene di tipo I). Gli outcome secondari erano il FEV<sub>1</sub> e l'utilizzo di farmaci al bisogno. Nessuna differenza significativa è stata osservata nei marcatori metabolici in tutti i gruppi prima e dopo il trattamento, anche se è stata osservata un'ampia variabilità nella risposta individuale. Nel gruppo trattato con sola FLU 1200 ug/die il FEV<sub>1</sub> risultava significativamente migliorato dopo tre mesi di trattamento (p < 0,01), mentre negli altri due gruppi è stato osservato un miglioramento non significativo del FEV<sub>1</sub>. Le percentuali dell'utilizzo di farmaci della fase acuta sono state rispettivamente del 14,3% nel gruppo trattato con FLU 1200 ug die, del 20% nel gruppo trattato con FLU 600 ug die in combinazione con 60 mg di sodio cromoglicato e del 53,3% nel gruppo trattato con solo sodio cromoglicato 60 mg die.

Murphy et al. hanno valutato lo stato di salute dei bambini asmatici e la qualità della vita dei "caregiver"<sup>85</sup>. In un trial randomizzato di 52 settimane, sono stati esaminati bambini di età compresa tra 2 e 6 anni con asma da lieve a moderato persistente, cui sono stati somministrati BUD 500 ug die vs sodio cromoglicato 20 mg quattro volte al giorno, per otto settimane, con un successivo aggiustamento della dose a discrezione dei ricercatori. Alcuni questionari, il *Paediatric Asthma Caregiver's Quality of life Questionnaire* (PACQLQ), il *Compliance/Caregiver Satisfaction Questionnaire* (CCSQ), il *Modified Child Health Questionnaire-Parent Form 50* (CHQ-PF50) and il *Functional Status-IRR* (FS-IRR) sono stati somministrati all'inizio e dopo 8, 28 e 52 settimane di trattamento. I risultati hanno dimostrato un miglioramento più evidente dei valori basali nei domini specifici (attività e funzione emotiva) e nei punteggi totali del PACQLQ ad ogni rilevazione (settimane 8, 28 e 52) per

i "caregiver" dei pazienti trattati con BUD rispetto ai "caregiver" dei pazienti trattati con sodio cromoglicato. Solo il gruppo in terapia con BUD soddisfaceva i criteri richiesti per un miglioramento clinicamente rilevante ( $\geq 0,5$  unità) in tutti i campi del PACQLQ alla settimana 8; tale miglioramento si è mantenuto anche alle settimane 28 e 52. Inoltre, i miglioramenti superavano il criterio di rilevanza clinica moderata (cambiamento di 1,0 unità) in tutti i parametri PACQLQ per il gruppo trattato con BUD, mentre questo livello di miglioramento è stato raggiunto solo nei parametri di attività (alla settimana 28) per il gruppo trattato con sodio cromoglicato. Sulla base del questionario CCSQ, i "caregiver" riferivano maggiore soddisfazione, vantaggio, facilità d'uso e maggior compliance nell'impiego della BUD rispetto al sodio cromoglicato. Così, il 90,7% dei "caregiver" nel gruppo trattato con BUD era "completamente o molto soddisfatto" rispetto al 53,4% nel gruppo trattato con sodio cromoglicato. Oltre la metà (54,6%) dei "caregiver" nel gruppo trattato con BUD consideravano il farmaco "molto o estremamente utile" rispetto al 23% del gruppo che aveva ricevuto sodio cromoglicato; il 77% considerava la BUD "estremamente o molto facile da usare" rispetto al 47% del cromoglicato. L'aderenza all'assunzione quotidiana del farmaco è stata riportata del 76% nel gruppo in terapia con BUD contro il 57% nel gruppo trattato con il sodio cromoglicato. Infine, lo stato di salute dei bambini alle settimane 8, 28 e 52 di trattamento ha mostrato miglioramenti rispetto alla condizione basale in entrambi i gruppi, come indicato dai punteggi medi del FS-II (R).

---

## Conclusioni

Negli ultimi anni ci sono state molte spinte allo sviluppo di nuovi nebulizzatori, la maggior parte di queste non sono direttamente collegate alla terapia dell'asma, ma sono comunque applicabili anche a questa. Gli avanzamenti tecnologici hanno permesso una riduzione del tempo di somministrazione degli aerosol, migliorando l'efficienza della somministrazione, riducendo lo spreco di farmaco ed adattando l'erogazione al pattern respiratorio del paziente. Attualmente sono disponibili sistemi efficienti che possono essere utilizzati con facilità e con diversi farmaci. I nebulizzatori mesh, per esempio, oltre a presentare un volume residuo quasi nullo, sono più veloci dei nebulizzatori pneumatici, ma anche molto più efficienti



nella deposizione polmonare. Considerando tale scenario, nebulizzando una dose di una preparazione commerciale con un nebulizzatore mesh si eroga una quantità di farmaco molto più elevata rispetto a quella erogata dai nebulizzatori tradizionali e per tale motivo il rischio di sovradosaggio è elevato. Sebbene sia auspicabile avere a disposizione per i nostri pazienti sistemi per l'aerosolterapia veloci ed efficienti, bisogna ammettere anche che ci potrebbero essere conseguenze negative se tali apparecchi venissero utilizzati senza la necessaria consapevolezza ed attenzione. I pazienti ed i medici devono sapere che ci sono pochi dati clinici disponibili che definiscono il dosaggio raccomandato per molti farmaci quando somministrati mediante i nuovi dispositivi super-efficienti.

I nuovi nebulizzatori come l'AAD I-neb sono molto promettenti per migliorare l'aderenza del paziente ed aumentare il numero di terapie che possono essere somministrate in un giorno. Inoltre tale sistema annulla completamente lo spreco di farmaco e garantisce l'inalazione di tutto il farmaco erogato. Bisogna imparare a ridurre al minimo i rischi potenziali in modo che i pazienti possano ottenere il massimo beneficio da queste tecnologie. L'alto costo di tali apparecchiature potrebbe essere compensato quando si utilizzano farmaci di costo elevato e di conseguenza l'alta efficacia del *device* produce un sensibile risparmio di farmaco. Ogni tipo di nebulizzatore presenta vantaggi e svantaggi che devono essere considerati nella scelta di un dispositivo per un particolare paziente. Ad esempio, non esiste una tecnica particolare per l'utilizzo di nebulizzatori pneumatici; sono abbastanza intuitivi da utilizzare e la respirazione a volume corrente è sufficiente. I nebulizzatori possono essere utilizzati a qualsiasi età, per malattie di ogni grado di gravità ed anche in fase acuta. In alcuni casi è possibile miscelare più farmaci e somministrarli contemporaneamente, anche se questo allunga il tempo di somministrazione. La scelta della combinazione di farmaco/dispositivo scaturisce dalla valutazione di molti fattori, ma la finalità principale è garantire la deposizione del farmaco a livello delle vie aeree inferiori. Proprio come diversi corrieri espressi possono trasportare un pacchetto da un luogo all'altro ma con mezzi diversi, analogamente diversi dispositivi possono far raggiungere il farmaco nei polmoni in modo diverso. Perciò la scelta del farmaco da nebulizzare rappresenta un elemento cardinale della terapia aerosolica e dipende dalle caratteristiche fisico-chimiche del farmaco e dal suo comportamento durante il processo di nebulizzazione.

Nella scelta della combinazione di farmaco/nebulizzatore per un singolo paziente, dobbiamo rispondere alle seguenti domande:

- Qual è il miglior nebulizzatore disponibile per la somministrazione del farmaco?
- È la combinazione appropriata di farmaco/nebulizzatore?
- Il nebulizzatore è appropriato per l'età e la capacità del paziente?
- Il nebulizzatore è in grado di limitare lo spreco di farmaco e la contaminazione dell'aria?
- Quali sono i costi?
- La conoscenza del medico è sufficiente per il corretto impiego del sistema di nebulizzazione?
- Quali nebulizzatori sono preferiti dai pazienti e/o dai genitori?

Le industrie farmaceutiche e di dispositivi medici dovrebbero essere sollecitate a produrre nebulizzatori più intuitivi da usare, che garantiscano una maggiore affidabilità del dosaggio, e migliorino la *compliance* del paziente. Le agenzie di regolamentazione e di controllo dovrebbero essere invitate a riconoscere le difficoltà incontrate con i dispositivi attuali e dovrebbero offrire una guida all'industria per migliorare lo stato delle cose. Il principio della semplicità dovrebbe essere definitivamente applicato all'uso clinico dei nebulizzatori. I dispositivi devono essere semplici ed intuitivi da usare, i medici dovrebbero prescrivere schemi di trattamento più semplici possibile, garantendo il miglior controllo della malattia delle vie aeree.

È compito fondamentale dei medici quello di combinare nella loro pratica le migliori conoscenze scientifiche disponibili ed il buon senso. Come la tecnologia è in grado di migliorare la somministrazione dei farmaci per via aerosolica, così dobbiamo utilizzare le nostre migliori capacità di giudizio e di osservazione per assicurare una terapia sicura ed efficace.

---

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Dolovich MB, Dhand R. *Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use*. Lancet 2011;377:1032-45.
- <sup>2</sup> Dalby RN, Tiano SL, Hickey AJ. *Medical devices for delivery of therapeutic aerosols to the lungs*. In: Hickey AJ, ed. *Inhalation aerosols: physical and biological basis for therapy*. New York: Marcel Dekker, Inc. 2007, 221, pp. 417-444.
- <sup>3</sup> Hess DR. *Aerosol delivery devices in the treatment of asthma*. Respir Care 2008;53:699-723.



- 4 Niven RW. *Atomization and nebulizers*. In: Hickey AJ, ed. *Inhalation Aerosol: Physical and Biological Basis for Therapy*. New York: Marcel Dekker Inc. 1996, 4, pp. 273-312.
- 5 O'Callaghan C, Barry PW. *The science of nebulised drug delivery*. *Thorax* 1997;52:S31-S44.
- 6 Knoch M, Sommer E. *Jet nebulizer design and function*. *Eur Respir Rev* 2000;10:183-4.
- 7 Hess D, Fisher D, Williams P, et al. *Medication nebulizer performance. Effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand*. *Chest* 1996;110:498-505.
- 8 Terzano C, Petroianni A, Parola D, et al. *Compressor/nebulizers differences in the nebulization of corticosteroids. The CODE study (Corticosteroids and Devices Efficiency)*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007;11:225-37.
- 9 Waldrep JC, Keyhani K, Black M, et al. *Operating characteristics of 18 different continuous-flow jet nebulizers with beclomethasone dipropionate liposome aerosol*. *Chest* 1994;105:106-10.
- 10 Greenspan BJ. *Ultrasonic and electro hydrodynamic methods for aerosol generation*. In: Hickey AJ, ed. *Inhalation aerosols: physical and biological basis for therapy*. New York: Marcel Dekker Inc. 1996, 4, pp. 313-335.
- 11 Newnham DM, Lipworth BJ. *Nebulizer performance, pharmacokinetics, airways and systemic effects of salbutamol given via a novel nebuliser system ("Venstream")*. *Thorax* 1994;49:762-70.
- 12 Newman SP, Pitcairn GR, Hooper G, et al. *Efficient drug delivery to the lungs from a continuously operated open-vent nebulizer and a low pressure compressor system*. *Eur Respir J* 1994;7:1177-181.
- 13 Ho SL, Kwong WT, O'Drowsky L, et al. *Evaluation of four breath-enhanced nebulizers for home use*. *J Aerosol Med* 2001;14:467-75.
- 14 Leung K, Louca E, Coates AL. *Comparison of breath-enhanced to breath-actuated nebulizers for rate, consistency, and efficiency*. *Chest* 2004;126:1619-27.
- 15 Nikander K, Turpeinen M, Wollmer P. *Evaluation of pulsed and breath-synchronized nebulization of budesonide as a means of reducing nebulizer wastage of drug*. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:120-6.
- 16 Nikander K, Bisgaard H. *Impact of constant and breath-synchronized nebulization on inhaled mass of nebulized budesonide in infants and children*. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:187-93.
- 17 Rau JL, Ari A, Restrepo RD. *Performance comparison of nebulizer designs: constant-output, breath-enhanced, and dosimetric*. *Respir Care* 2004;49:174-9.
- 18 Watts AB, McConville JT, Williams RO 3<sup>rd</sup>. *Current therapies and technological advances in aqueous aerosol drug delivery*. *Drug Dev Ind Pharm* 2008;34:913-22.
- 19 Dhand R. *Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol*. *Respir Care* 2002;47:1406-16.
- 20 Denyer J, Dyche T. *The Adaptive Aerosol Delivery (AAD) technology: past, present and future*. *J Aerosol Med Pulm Drug Del* 2010;23:S1-S10.
- 21 Hardaker LEA, Hatley RH. *In vitro characterization of the I-neb Adaptive Aerosol Delivery (AAD) System*. *J Aerosol Med Pulm Drug Del* 2010;23:S11-S20.
- 22 McNamara P, McCormack P, McDonald AJ, et al. *Open adherence monitoring using routine data download from an adaptive aerosol delivery nebuliser in children with cystic fibrosis*. *J Cystic Fibros* 2009;8:258-63.
- 23 Geller DE, Kesser KC. *The I-neb Adaptive Aerosol Delivery System enhances aerosol delivery of a1-antitrypsin with controlled inhalation*. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010;23:S55-S59.
- 24 Heyder J, Svartengren MU. *Basic principles of particle behavior in the human respiratory tract*. In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC, eds. *Drug delivery to the Lung*. New York: Marcel Dekker Inc. 2002, 162, pp. 21-45.
- 25 Stocks J, Hislop AA. *Structure and function of the respiratory system. Developmental aspects and their relevance to aerosol therapy*. In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC, ed. *Drug delivery to the Lung*. New York: Marcel Dekker Inc. 2002, pp. 47-104.
- 26 Altieri RJ, Thompson DC. *Physiology and pharmacology of the airways*. In: Hickey AJ, ed. *Inhalation aerosols: physical and biological basis for therapy*. New York: Marcel Dekker Inc. 2007, 221, pp. 83-126.
- 27 Barnes PJ. *Distribution of Receptor Targets in the Lung*. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:345-51.
- 28 Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al. *Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology*. *Chest* 2005;127:335-71.
- 29 Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. *Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19(2):CD000052.
- 30 Doan Q, Shefrin A, Johnson D. *Cost-effectiveness of metered-dose inhalers for asthma exacerbations in the pediatric emergency department*. *Pediatrics* 2011;127:1105-11.
- 31 Barry PW, O'Callaghan C. *An in vitro analysis of the output of salbutamol from different nebulizers*. *Eur Respir J* 1999;13:1164-9.

- 32 Rau JL, Coppolo DP, Nagel MW, et al. *The importance of nonelectrostatic materials in holding chambers for delivery of hydrofluoroalkane albuterol*. *Respir Care* 2006;51:503-10.
- 33 Mazhar SH, Ismail NE, Newton DAG, et al. *Relative lung deposition of salbutamol following inhalation from a spacer and a Sidestream jet nebulizer following an acute exacerbation*. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:334-7.
- 34 Pappano AJ. *Cholinoceptor-activating and cholinesterase-inhibiting drugs*. In: Katzung BG, ed. *Basic and Clinical Pharmacology*. New York: MacGraw-Hill 2004, 9, pp. 94-108.
- 35 Gross NJ. *Ipratropium bromide*. *N Engl J Med* 1988;319:486-94.
- 36 Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. *Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis*. *Thorax* 2005;60:740-6.
- 37 Reisman J, Galdes-Sebaldt M, Kazim F, et al. *Frequent administration of inhalation of salbutamol and ipratropium bromide in the initial management of severe acute asthma in children*. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:16-20.
- 38 Peterson R, Wensley D, Mitchell I, et al. *Boehringer Ingelheim Trial No. 2442430*, 3.1994.
- 39 Schuh S, Johnson DW, Callahan S, et al. *Efficacy of frequent nebulized ipratropium added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma*. *J Pediatr* 1995;126:639-45.
- 40 Qureshi FA, Zaritsky A, Lakkis H. *Efficacy of nebulized ipratropium in severe asthmatic children*. *Ann Emerg Med* 1997;29:205-11.
- 41 Ducharme FM, Davis GM. *Randomized controlled trial of ipratropium bromide and frequent low doses of salbutamol in the management of mild and moderate acute asthma*. *J Pediatr* 1998;133:479-85.
- 42 Qureshi F, Pestian J, Davis P, et al. *Effect of nebulized ipratropium on the hospitalization rates of children with asthma*. *N Engl J Med* 1998;339:1030-5.
- 43 Zorc JJ, Pusic MV, Ogborn CJ, et al. *Ipratropium bromide added to asthma treatment in the pediatric emergency department*. *Pediatrics* 1999;103:748-52.
- 44 Benito Fernández J, Mintegui Raso S, Sánchez Echaniz J, et al. *Efficacy of early administration of nebulized ipratropium bromide in children with asthmatic crisis*. *Esp Pediatr* 2000;53:217-22.
- 45 Timsit S, Sannier N, Bocquet N, et al. *Benefits of ipratropium bromide in the management of asthmatic crises in the emergency department*. *Arch Pediatr* 2002;9:117-25.
- 46 Sharma A, Madaan A. *Nebulized salbutamol vs salbutamol and ipratropium combination in asthma*. *Indian J Pediatr* 2004;71:121-4.
- 47 Beck R, Robertson C, Galdes-Sebaldt M, et al. *Combined salbutamol and ipratropium bromide by inhalation in the treatment of severe acute asthma*. *J Pediatr* 1985;107:605-8.
- 48 Watson WT, Becker AB, Simons FE. *Comparison of ipratropium solution, fenoterol solution, and their combination administered by nebulizer and face mask to children with acute asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:1012-8.
- 49 Phanichyakarn P, Kraissarin C, Sasisakulporn C. *Comparison of inhaled terbutaline and inhaled terbutaline plus ipratropium bromide in acute asthmatic children*. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1990;8:45-8.
- 50 Sienna Monge JJ, Bermejo Guevara MA, del Río Navarro BE, et al. *Degree and duration of bronchodilation with an agonist beta 2 administered alone versus an agonist beta 2 administered with ipratropium bromide in children with acute asthma*. *Rev Alerg Mex* 2000;47:26-9.
- 51 Everard ML, Bara A, Kurian M, et al. *Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years*. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20(3):CD001279.
- 52 Henry RL, Hiller EJ, Milner AD, et al. *Nebulised ipratropium bromide and sodium cromoglycate in the first two years of life*. *Arch Dis Child* 1984;59:54-7.
- 53 Naspitz CK, Sole D. *Treatment of acute wheezing and dyspnea attacks in children under 2 years old: inhalation of fenoterol plus ipratropium bromide versus fenoterol*. *J Asthma* 1992;29:253-8.
- 54 Schuh S, Johnson D, Canny G, et al. *Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis*. *Pediatrics* 1992;90:920-3.
- 55 Wang EE, Milner R, Allen U, et al. *Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial*. *Arch Dis Child* 1992;67:289-93.
- 56 Mallol J, Barrueto L, Girardi G, et al. *Use of nebulized bronchodilators in infants under 1 year of age: analysis of four forms of therapy*. *Pediatr Pulmonol* 1987;3:298-303.
- 57 Mallol J, Barrueto L, Girardi G, et al. *Bronchodilator effect of fenoterol and ipratropium bromide in infants with acute wheezing: use of MDI with a spacer device*. *Pediatr Pulmonol* 1987;3:352-6.
- 58 Melani AS. *Nebulized corticosteroids in asthma and COPD: an Italian appraisal*. *Respir Care* 2012;57:1161-74.
- 59 Smith M, Iqbal S, Elliott TM, et al. *Corticosteroids for*

- hospitalised children with acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003;(2):CD002886.
- 60 Rodrigo GJ. *Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma. An evidence-based evaluation.* Chest 2006;130:1301-11.
- 61 Edmonds ML, Camargo CA, Saunders LD, et al. *Inhaled steroids in acute asthma following emergency department discharge.* Cochrane Database Syst Rev 2000;(3):CD002316.
- 62 Högger P, Rohdewald P. *Glucocorticoid receptors and fluticasone propionate.* Rev Contemp Pharmacol 1998;9:501-22.
- 63 Baumann D, Bachert C, Högger P. *Dissolution in nasal fluid, retention and anti-inflammatory activity of fluticasone furoate in human nasal tissue ex vivo.* Clin Exp Allergy 2009;39:1540-50.
- 64 Smaldone GC, LeSouef PN. *Nebulization. The device and clinical considerations.* In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone GC, eds. *Drug delivery to the lung.* New York: Marcel Dekker, Inc. 2002, 162, pp. 269-302.
- 65 Edsbäcker S. *Uptake, retention, and biotransformation of corticosteroids in the lung and airways.* In: Schleimer RP, O'Byrne PM, Szeffler SJ, et al., eds. *Inhaled steroids in asthma.* New York: Marcel Dekker, Inc. 2002, 163, pp. 213-246.
- 66 Grotberg JB. *Pulmonary flow and transport phenomena.* Ann Rev Fluid Mech 1994;26:529-71.
- 67 O'Callaghan C, Barry P. *Delivering inhaled corticosteroids to patients. If side effects are important, why are we so ignorant of the dose inhaled?* BMJ 1999;318:410-1.
- 68 Vaghi A, Berg E, Liljedahl S, et al. *In vitro comparison of nebulised budesonide (Pulmicort Respules) and beclomethasone dipropionate (Clenil per Aerosol).* Pulm Pharmacol Ther 2005;18:151-3.
- 69 O'Callaghan C, White J, Barry P, et al. *Analysis of the output of beclomethasone dipropionate from different nebulisers.* Riv Ital Pediatr (IJP) 2000;26:821-4.
- 70 O'Callaghan C, White J, Jackson J, et al. *The output of flunisolide from different nebulisers.* J Pharm Pharmacol 2002;54:565-9.
- 71 O'Callaghan C, White J, Jackson J, et al. *Delivery of nebulised budesonide is affected by nebulizer type and breathing pattern.* J Pharm Pharmacol 2005;57:787-90.
- 72 Cates CJ, Bestall J, Adams NP. *Holding chambers versus nebulisers for inhaled steroids in chronic asthma.* Cochrane Database Syst Rev 2006;25(1):CD001491.
- 73 Bisgaard H, Nikander K, Munch E. *Comparative study of budesonide as a nebulized suspension vs pressurized metered-dose inhaler in adult asthmatics.* Respir Med 1998;92:44-9.
- 74 O'Reilly JF, Weir DC, Banham S, et al. *Is high-dose fluticasone propionate via a metered-dose inhaler and Volumatic as efficacious as nebulized budesonide in adult asthmatics?* Respir Med 1998;92:111-7.
- 75 Iqbal S, Ritson S, Prince I, et al. *Drug delivery and adherence in young children.* Pediatr Pulmonol 2004;37:311-7.
- 76 Berlinski A, Waldrep JC. *Aerosol characterization of nebulized intranasal glucocorticoid formulations.* J Aerosol Med 2001;14:237-244.
- 77 Terzano C, Barkai L, Cremonesi G. *Corticosteroids administered by nebulization to children with bronchial asthma.* Adv Ther 2001;18:253-60.
- 78 Decimo F, Maiello N, Miraglia Del Giudice M, et al. *High-dose inhaled flunisolide versus budesonide in the treatment of acute asthma exacerbations in pre-school-age children.* Int J Immunopathol Pharmacol 2009;22:263-70.
- 79 Terzano C, Allerga L, Barkai L, et al. *Beclomethasone dipropionate versus budesonide inhalation suspension in children with mild to moderate persistent asthma.* Eur Rev Med Pharmacol Sci 2001;5:17-24.
- 80 De Benedictis FM, Del Giudice MM, Vetrilla M, et al.; Flic 12 Study Group. *Nebulized fluticasone propionate vs. budesonide as adjunctive treatment in children with asthma exacerbation.* J Asthma 2005;42:331-6.
- 81 Delacourt C, Dutau G, Lefrançois G, et al.; Beclospin Clinical Development Group. *Comparison of the efficacy and safety of nebulized beclomethasone dipropionate and budesonide in severe persistent childhood asthma.* Respir Med 2003;97:S27-S33.
- 82 Leflein JG, Szeffler SJ, Murphy KR, et al. *Nebulized budesonide inhalation suspension compared with cromolyn sodium nebulizer solution for asthma in young children: results of a randomized outcomes trial.* Pediatrics 2002;109:866-72.
- 83 Manjra AI, Price J, Lenney W, et al. *Efficacy of nebulized fluticasone propionate compared with oral prednisolone in children with an acute exacerbation of asthma.* Respir Med 2000;94:1206-14.
- 84 Giorgi PL, Oggiano N, Kantar A, et al. *Bone metabolism in children with asthma treated with nebulized flunisolide: a multicenter Italian study.* Curr Ther Res 1998;59:896-908.
- 85 Murphy KR, Fitzpatrick S, Cruz-Rivera M, et al. *Effects of budesonide inhalation suspension compared with cromolyn sodium nebulizer solution on health status and caregiver quality of life in childhood asthma.* Pediatrics 2003;112:e212-e219.



Finito di stampare nel mese di Luglio 2012  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.  
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa  
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300  
[www.pacinimedicina.it](http://www.pacinimedicina.it)





