Come effettuare al meglio la TERAPIA AEROSOLICA

Dott. Lorenzo Mariniello

Pediatra di famiglia (Caserta)

Per gran parte delle malattie dell'apparato respiratorio il modo più efficace di somministrare farmaci è la via inalatoria

Vantaggi

Farmaco convogliato direttamente agli organi bersaglio

Aumentata biodisponibilità topica del farmaco

Diminuita diffusione sistemica

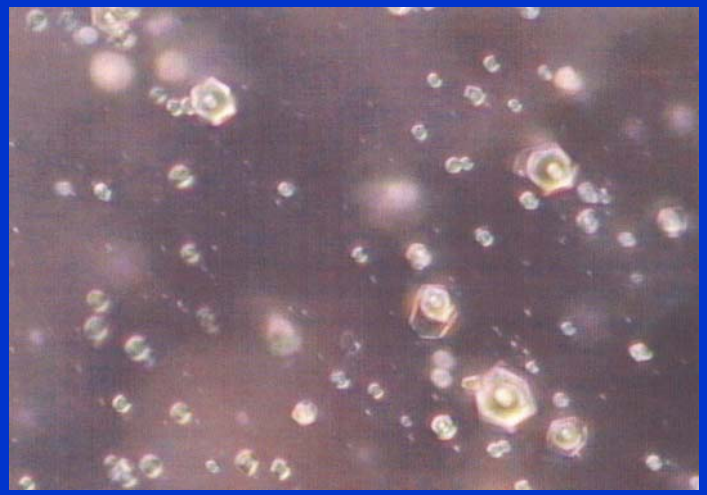
Richiesta di dosi molto basse del farmaco

Rapida e potente azione terapeutica

Effetti collaterali inferiori rispetto alla via sistemica

- 2000 AC **Foglie di Atropa belladonna e di Datura Stramonium fumate in pipe**
- 1860 **Sales realizza il primo vaporizzatore per inalare farmaci (ampolla di vetro di grandi dimensioni)**
- 1938 **Ampolla di vetro di piccole dimensioni**
- 1950 **Inalatori a polvere secca (DPI)**
- 1956 **Aerosol dosati (MDI)**
- 1970 **Distanziatori**

Che cos’è un aerosol?



E’ un sistema costituito da più particelle, solide o liquide, che sono talmente piccole da essere stabilmente sospese in un mezzo gassoso

Fattori che influenzano la deposizione dei farmaci inalati nelle vie aeree inferiori e la risposta terapeutica

Caratteristiche dell'aerosol

- Particelle:
  - Dimensioni
  - Densità
  - Velocità
  - Igroscopicità
  - Carica elettrica
- Pressione di erogazione
- Propellenti
- Condizioni di erogazione aerosol
  - Umidità e temperatura ambiente

Caratteristiche del soggetto

Caratteristiche antropometriche:
- Sesso
- Età
- Razza
- Morfometria dell'albero respiratorio
- Pervietà delle vie aeree

Modello inalatorio

Volume corrente
Flussi inspiratori
Frequenza respiratoria
Tempo di apnea

Diametro Geometrico	x	Densità	=	Diametro Aerodinamico
3 μ	x	2 gr/cm³	=	6
6 μ	x	1 gr/cm³	=	6

Aerosol Eterodispersi → Particelle di diverse dimensioni

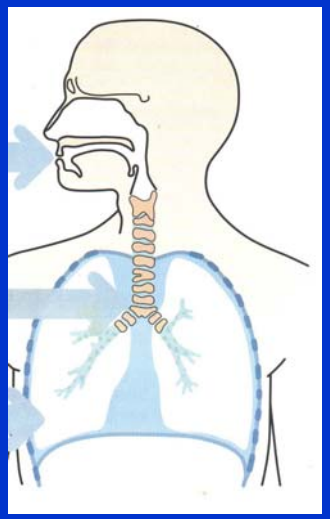
Diametro Aerodinamico Mediano di Massa (MMAD)

Diametro aerodinamico che divide la massa delle particelle in due parti uguali.

50% della massa contiene particelle più piccole e 50% particelle più grandi rispetto al MMAD

Apparecchi che producono aerosol monodispersi, cioè con particelle di taglia eguale

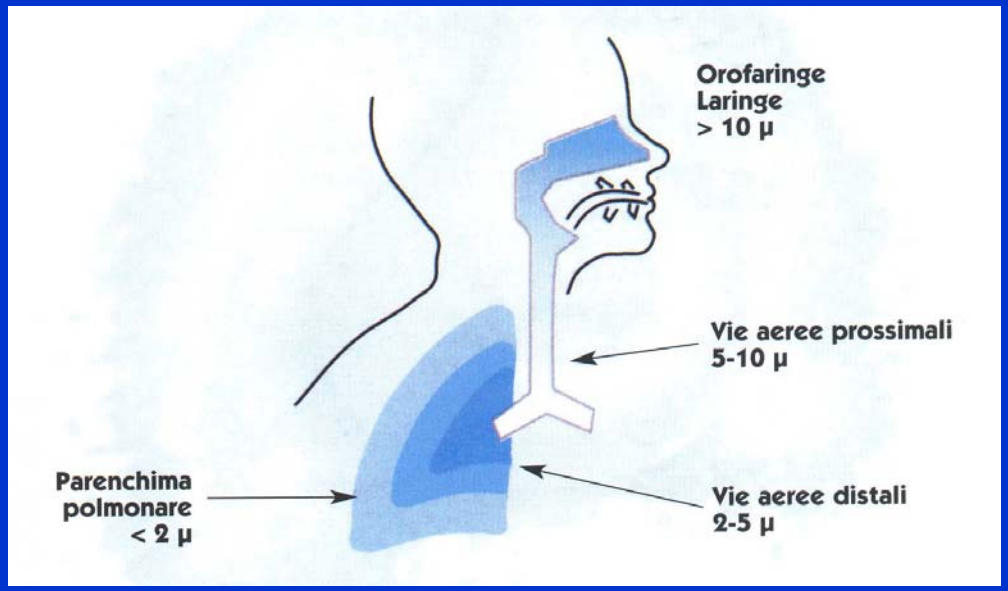
Permettono, variando il diametro delle particelle, di raggiungere una regione specifica (ET, TB o P)



Massimo effetto terapeutico con minor effetti collaterali

Estremamente costosi

Nella pratica clinica, per raggiungere le basse vie respiratorie si impiegano apparecchi che producono aerosol eterodipersi con MMAD tra 2 e 3 micron



Frazione Respirabile

Particelle di un aerosol in grado di depositarsi a livello delle basse vie (0.5-5 µ)

Le particelle di diametro > a 8 µ impattano a livello dell'orofaringe, quelle con diametro < a 0.5 µ si comportano come un gas inerte e vengono rirespirate

Fattori che influenzano la deposizione dei farmaci inalati nelle vie aeree inferiori e la risposta terapeutica

Caratteristiche dell'aerosol

- Particelle:
  - Dimensioni
  - Densità
  - Velocità
  - Igroscopicità
  - Carica elettrica
- Pressione di erogazione
- Propellenti
- Condizioni di erogazione aerosol
  - Umidità e temperatura ambiente

Caratteristiche del soggetto

Caratteristiche antropometriche:
- Sesso
- Età
- Razza
- Morfometria dell'albero respiratorio
- Pervietà delle vie aeree

Modello inalatorio

Volume corrente
Flussi inspiratori
Frequenza respiratoria
Tempo di apnea

Alti flussi inspiratori seguiti da brevi o nulle pause

Respirazione superficiale

Tendono a far depositare prossimalmente le particelle

Evitare di effettuare l'aerosol mentre il bambino piange o dorme

Invitare i più grandi ad inspirare lentamente e profondamente trattenendo il respiro per 10 secondi

APPARECCHI PER AEROSOLTERAPIA

Aerosol dosati pressurizzati (MDI)

Inalatori a polvere secca (DPI)

Nebulizzatori pneumatici o ad ultrasuoni

Per essere certi che le particelle erogate raggiungano il sito d'azione desiderato dobbiamo conoscere le caratteristiche tecniche degli apparecchi in modo da saper scegliere di volta in volta quello più utile in quella circostanza

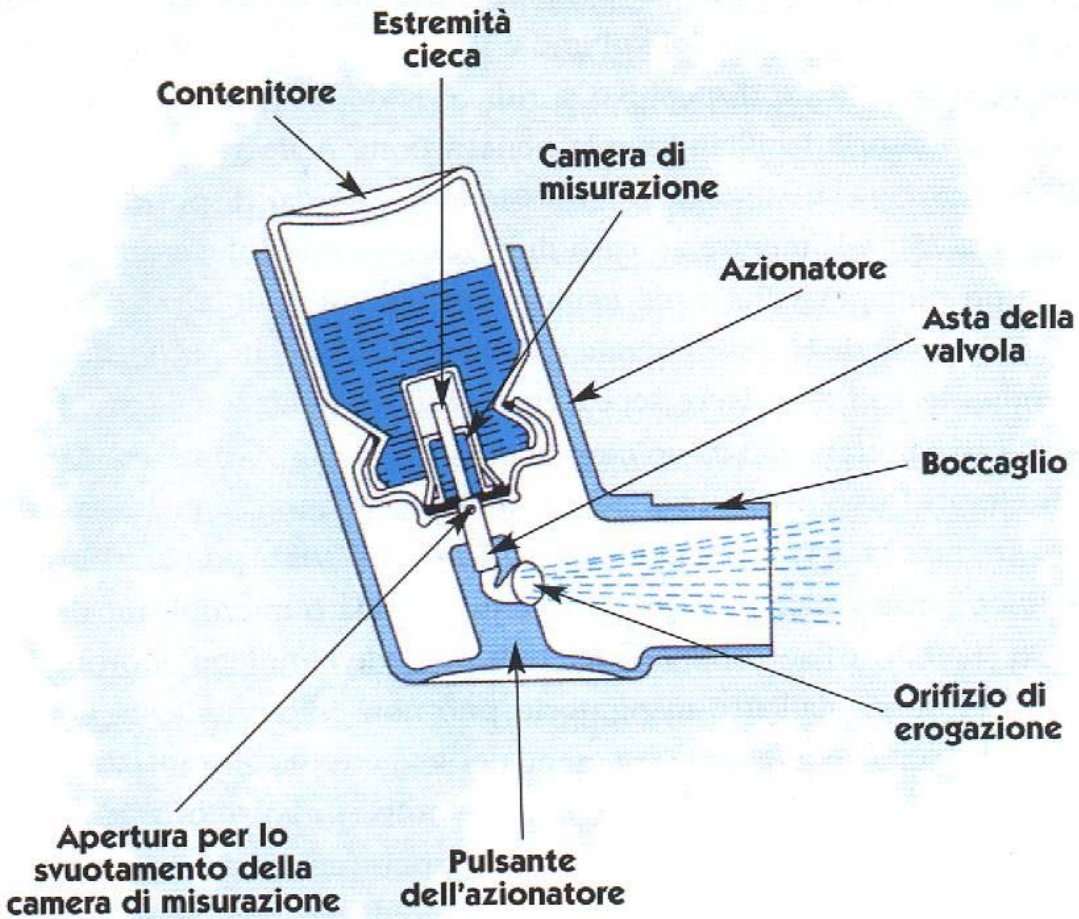
AEROSOL DOSATI
(MDI, Metered Dose Inhaler)

Apparecchi per aerosol più utilizzati

Erogano dosi accurate e riproducibili di farmaco

Facilmente trasportabili

Non necessitano di flussi inspiratori elevati



Il farmaco si trova in sospensione o in soluzione con surfattanti, lubrificanti e con un propellente (CFC o HFA)

Erogati dai 25 ai 100 microlitri per puff

Erogati, in sequenza, sino a 200 dosi

PRINCIPALE INCONVENIENTE

Richiesta di una ottima coordinazione fra erogazione dell'aerosol e atto inspiratorio

Sono utilizzati con difficoltà dai bambini e dagli anziani

COME USARE UN AEROSOL DOSATO PRESSURIZZATO

Togliere il cappuccio e agitare vigorosamente la bomboletta

Erogatore nuovo: Almeno due erogazioni prima del suo utilizzo

Inalatore a 10 cm dalla bocca (aperta) oppure boccaglio fra le labbra (oltrepassando la regione incisale)

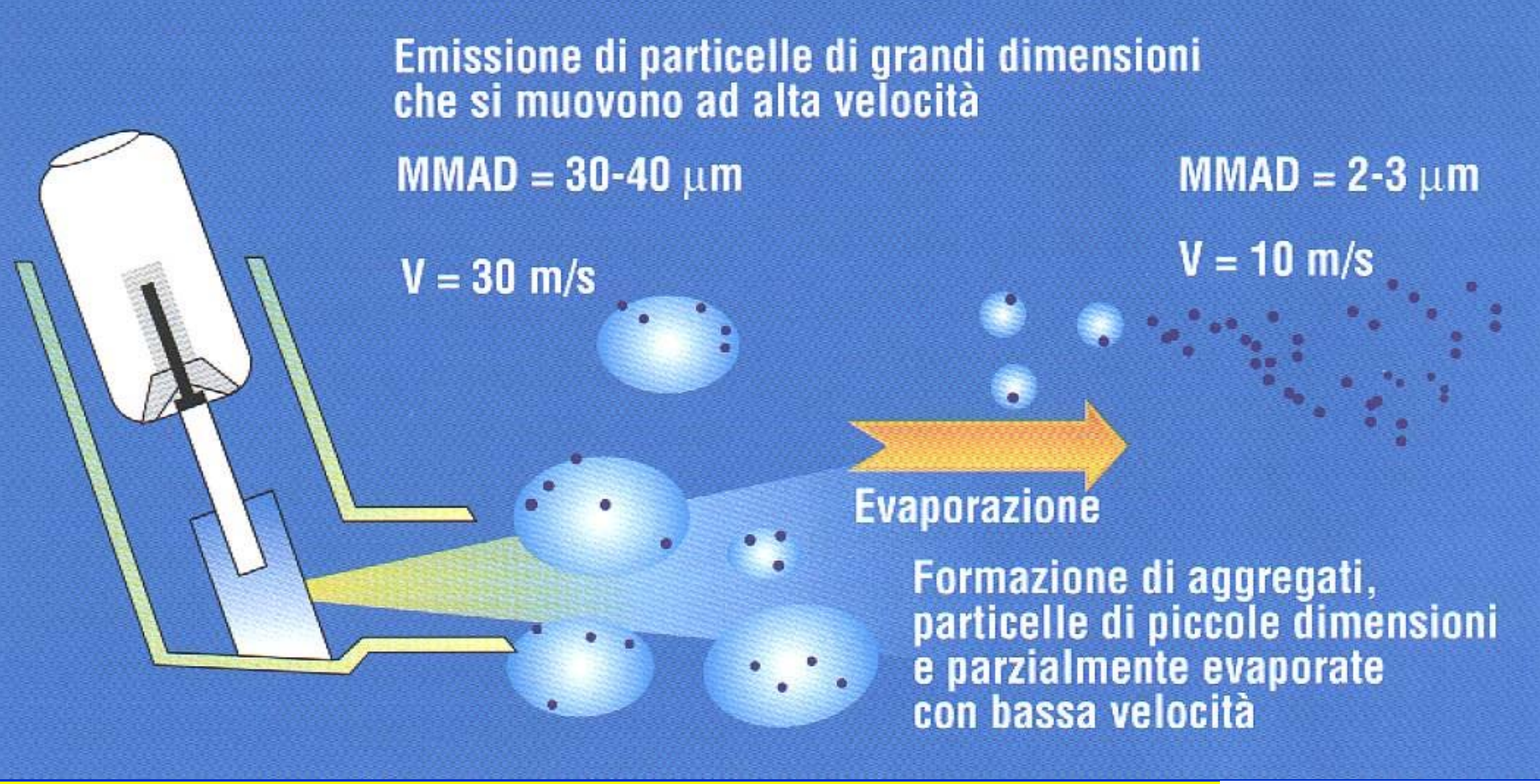
Attivare l'erogatore e, contemporaneamente,inspirare lentamente e profondamente per circa 5-7 secondi

Trattenere il respiro per non meno di 4 sec. (preferibilmente 10)

Espirare

Attendere un minuto ed, eventualmente, ripetere l'operazione

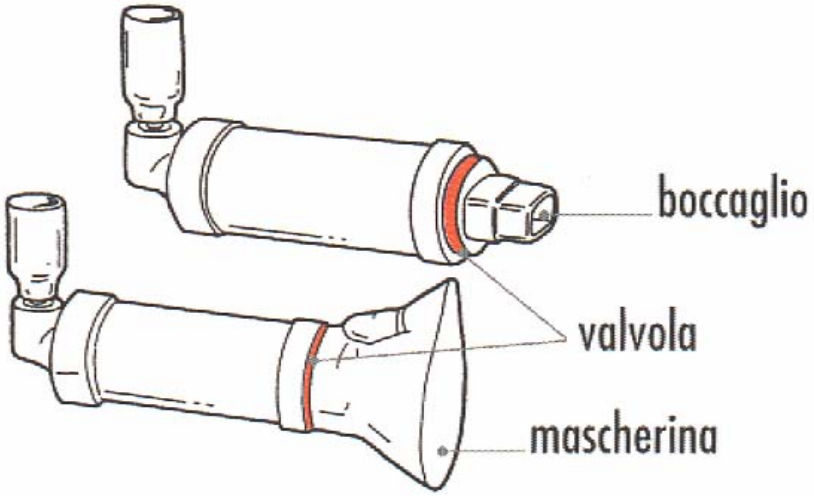
Pulire con uno spazzolino il foro di erogazione ogni 10 puff circa, scartando due puff prima della inalazione successiva



Per tal motivo la SIAM consiglia di utilizzare l'aerosol dosato con la tecnica a bocca aperta, a 10 cm di distanza, anzicchè trattenuto tra i denti a labbra chiuse

DISTANZIATORE

E' un tubo che si raccorda da una parte alla bomboletta, dall'altra alla bocca del paziente



- **Le particelle di diametro più elevato si depositano sulla parete del distanziatore con riduzione della quota destinata all'orofaringe e al tratto prossimale delle vie aeree inferiori. Ciò riduce gli effetti collaterali locali (candidosi orofaringea, disfonia, raucedine) e sistemici (effetti cardiovascolari, inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene)**

COME USARE UN MDI + DISTANZIATORE

- **Agitare vigorosamente l'inalatore (MDI) ed inserirlo nel distanziatore**

- **Espirare al di fuori del distanziatore, se sprovvisto di valvola**

- **Posizionare il boccaglio fra le labbra, oltrepassando la regione degli incisivi**

- **Mettere il distanziatore in posizione orizzontale e premere con il pollice sul fondo della bomboletta erogando una sola dose di farmaco**

COME USARE UN MDI + DISTANZIATORE

- **Inspirare lentamente e profondamente per circa 5-7 sec**
- **Trattenere il respiro per circa 10 secondi**
- **Espirare ed inspirare nuovamente senza premere la bomboletta in quanto si raccoglie ancora un po' di farmaco in sospensione**
- **Attendere 1 minuto prima di assumere una nuova dose, 3-4 minuti per i broncodilatatori.**
- **Si consiglia di sostituire il distanziatore dopo circa 7 mesi di utilizzo**

TIPI DI SPACERS E HOLDING CHAMBERS

	MATERIALE	NOME COMMERCIALE	MANIFATTURA	VOLUME (ML)
Holding chambers	Plastica	Volumatic	GlaxoWellcome, UK	750
	Plastica	Babyhaler	GlaxoWellcome, UK	350
	Plastica	Aerochamber	Monaghan Medical, USA	145
	Plastica	Nebuhaler	Astra Draco, Sweden	700
Non electrostatic holding chambers	Metallo	NebuChamber	Astra Draco, Sweden	250
	Terlux TM	Fluspacer	Menarini, Italy	305
A tubo aperto	Plastica	Aerovent	Monaghan Medical, USA	145
	Plastica	BI	Boehringer Ingelheim, GR	50
	Plastica	Jet	Chiesi, Italy	103
A flusso inverso	Plastica	Ace	DHD, USA	170
	Plastica	Inspirease	Shering Corporation, USA	750
	Plastica	Optihaler	HealthScan, USA	45

Fattori che influenzano la performance dei distanziatori

Caratteristiche della valvola

Carica elettrostatica

Volume della camera

Spazio morto

Volume 750 ml

Materiale plastico che può caricarsi elettrostaticamente

Valvola unidirezionale

Consigliato nel ragazzo e nell’adulto

Volume 250 ml

In metallo

Poco diffuso in commercio

Molto efficiente

Maschera facciale dotata di valvola inspiratoria ed espiratoria

Spazio morto molto limitato

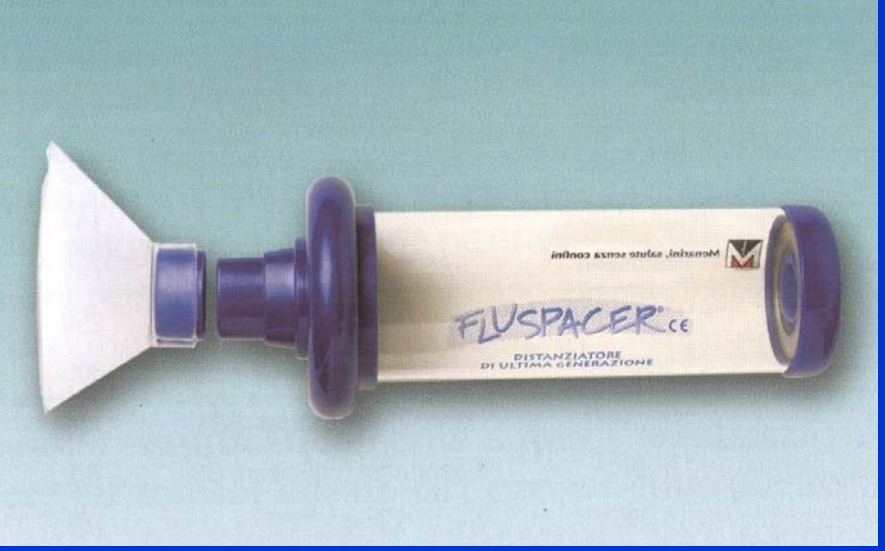
SPAZIO MORTO

Può ridurre la dose di farmaco disponibile

Es. Spazio morto di 30 ml

La prima inalazione inizia con un aerosol pari a 30 ml privo di farmaco

Il successivo atto espiratorio disperderà 30 ml di aerosol con farmaco



Volume 305 ml

Materiale plastico (Terlux) che non ha carica elettrostatica

Maschera in gomma flessibile

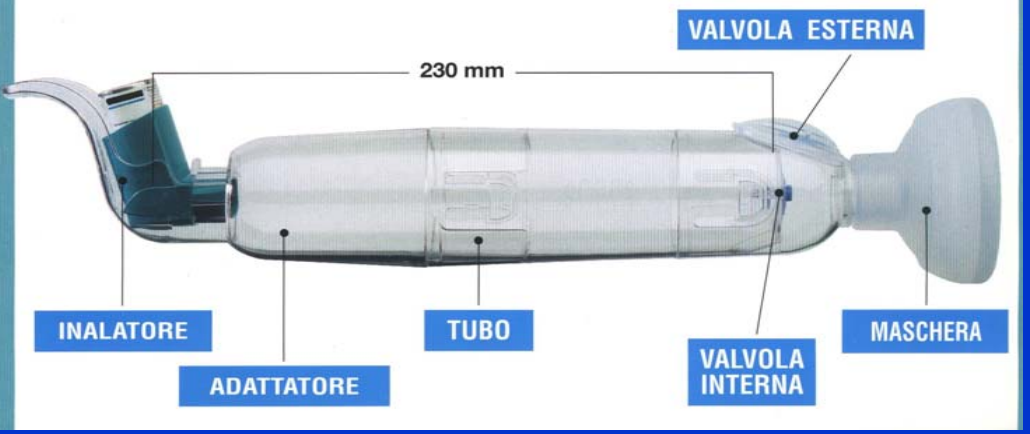
Spazio morto molto limitato

Valvola inspiratoria ed espiratoria

Volume 145 ml

Valvola inspiratoria

Alcuni orifizi inseriti nella maschera fungono da valvola espiratoria



Volume 350 ml

Policarbonato

Maschera facciale

Valvola inspiratoria ed espiratoria

Spazio morto di 40 ml

Lo spazio morto elevato ne sconsiglia l'uso nei bambini piccoli

Volume 103 ml

Unico inconveniente è l'assenza di valvola

Flusso vorticoso

Riduzione della velocità delle particelle

Riduzione del volume delle particelle con evaporazione del propellente

Impatto delle particelle più grandi che sono trattenute

ATS 2001 AMERICAN THORACIC SOCIETY

(San Francisco 18-24 Maggio 2001)

MANUTENZIONE DEI DISTANZIATORI

- Corretta pulizia almeno due volte alla settimana
- Smontare l'apparecchio e lavare le parti costitutive in acqua calda
- Bagnare le pareti interne con Citrosil soluzione (benzalconio cloruro)
- Lasciare colare senza risciacquare
- Lasciare asciugare a temperatura ambiente.
  Non usare strofinacci
- Ricostituire il distanziatore
- Conservare l'apparecchio in un sacchetto richiudibile di plastica
- Cambiare il distanziatore ogni 7-8 mesi per un uso regolare

INALATORI A POLVERE SECCA
(DPI, Dry Powder Inhaler)

VANTAGGI	SVANTAGGI
• Sono attivati direttamente dal respiro del paziente • Il farmaco è inalato nello stesso momento in cui il paziente inspira • Non richiedono propellenti e sulfattanti	• La polvere è igroscopica per cui le particelle tendono ad aggregarsi con incremento del MMAD • Richiedono flussi inspiratori elevati. Alcuni sono efficaci a flussi inspiratori di 30 litri/min.

TURBOHALER

200 dosi di farmaco in polvere (budesonide o terbutalina)

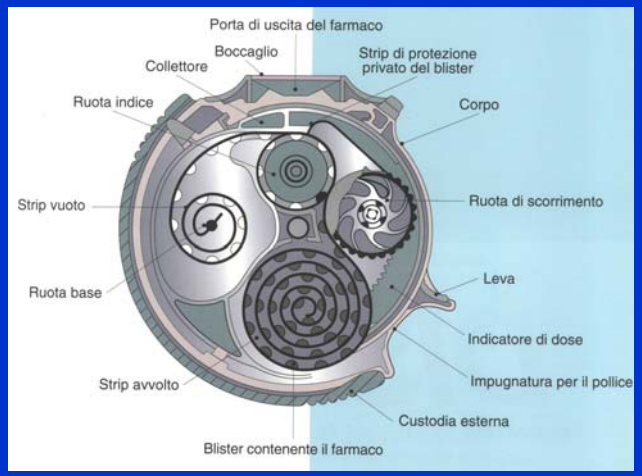
Il flusso inspiratorio necessario per far passare il farmaco attraverso una serie di canali a spirale è di circa 30 l/min.

Per ottenere una fine micronizzazione sono necessari 60 l/min

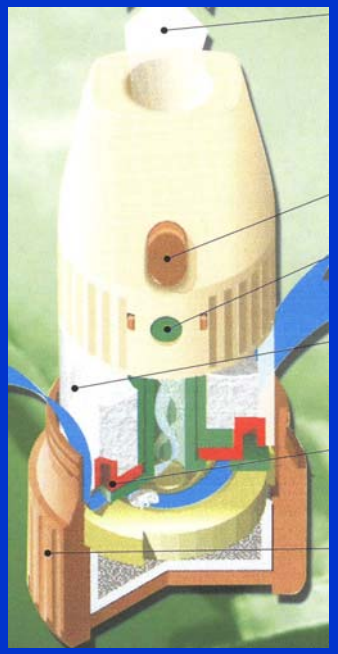
→ **Difficilmente raggiungibili dai bambini**

60 dosi di salmeterolo (50 µg) e/o di fluticasone (100,250,500 µg) veicolati da particelle di lattosio

Dotato di un sistema indicante il numero di dosi inalate



Ciascuna dose è igienicamente protetta e accuratamente misurata



100 dosi di beclometasone (100, 200, 400 µg) miscelato con un carrier a base di lattosio

Pulsante di sicurezza

Semaforo rosso-verde per riconoscere le fasi di riposo-caricamento

Segnalatore (rosso) delle ultime dosi

Trasparente per rendere visibili le dosi residue

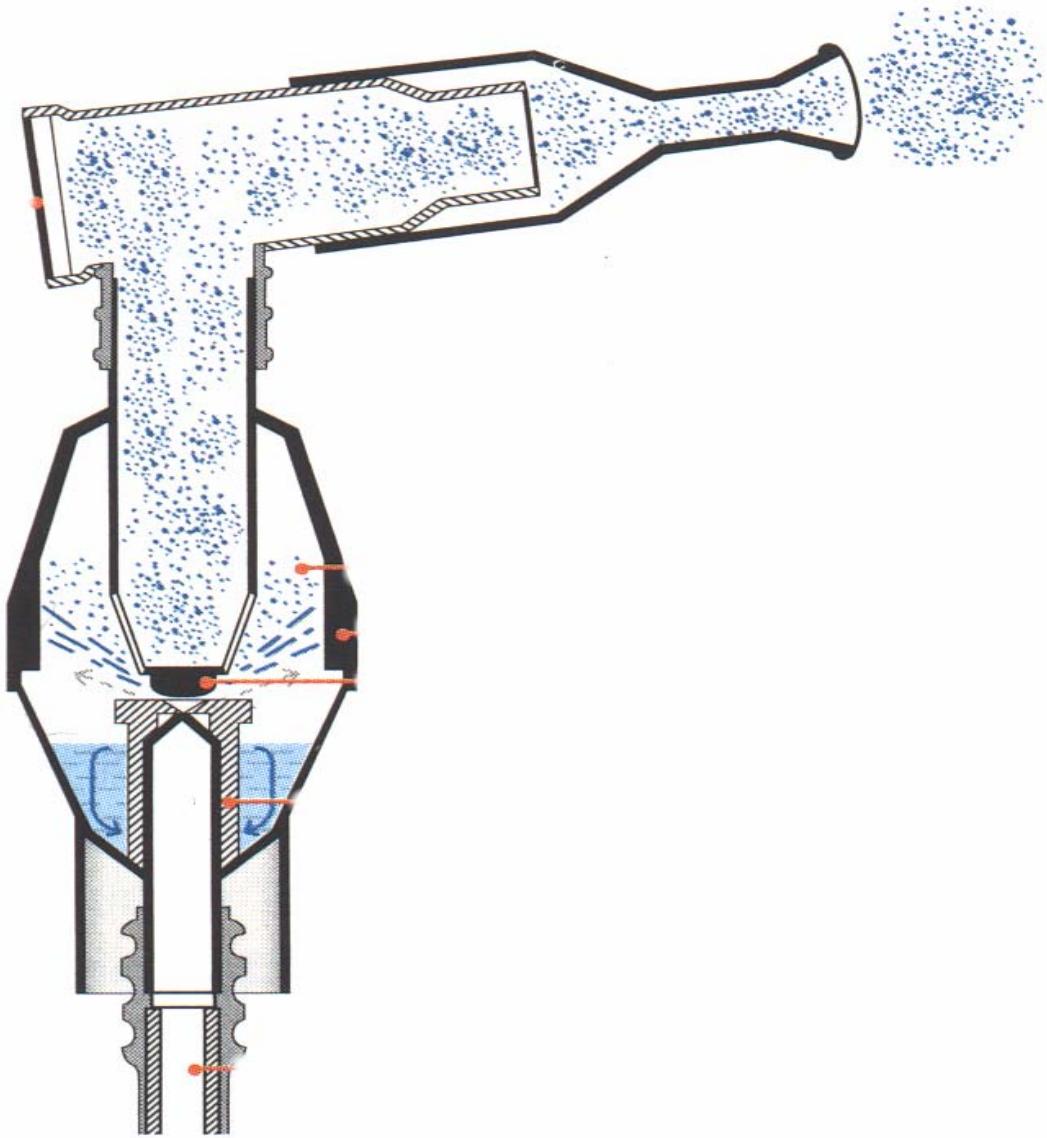
NEBULIZZATORI

- PNEUMATICO
- Ad ULTRASUONI

Sono gli apparecchi più facili da usare

Consentono di inalare il farmaco respirando a volume corrente

NEBULIZZATORE PNEUMATICO



Nebulizzatore	MMAD (μm)
PARI IS2	1.5
Nebula Nuovo	1.7
Artsana (ampolle Sidestream)	1.8
Wright	1.6
Pari Inhalierboy/Own	6.5
Aeroneb Standard	10.2
De Vilbis 645	2.1
De Vilbis 65	6.5
Porta-Neb 50	4.7
Medix 2000	4.0
PARI Turbo Boy	3.8
PARI Junior Boy	4.6
PARI Boy	4.1
Heier Sirius O.	3.2
Pulmo-Aide	5.9
Nebu-Pump	4.7
Pulmosonic	6.4
Inspiron	6.8
Novair II/Cirrus	4.5
Monaghan 670	5.2
Aeroneb High Power	10.0

PRESTAZIONI DEL NEBULIZZATORE

PRESSIONE DINAMICA DI ALIMENTAZIONE

(Pressione effettiva all'ampolla)

Non deve essere inferiore a 0.5 atmosfere

(6 litri/minuto)

Pressione dinamica di alimentazione
8 litri/minuto

Output 0.3 ml/min

MMAD 1.7 µ

Pressione dinamica di alimentazione
12 litri/minuto

Output 0.7 ml/min

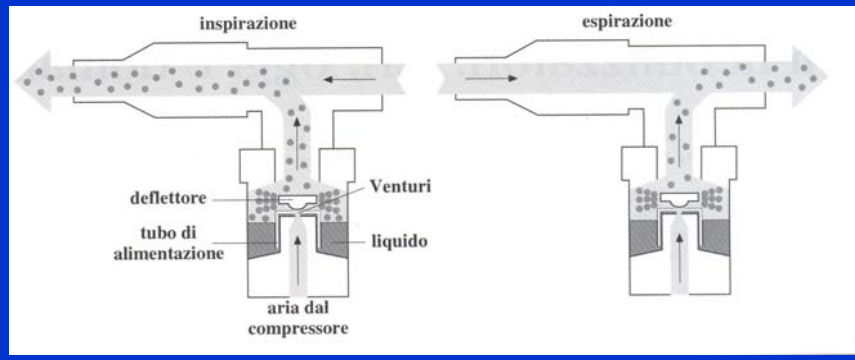
MMAD 1.85 µ

Compatto

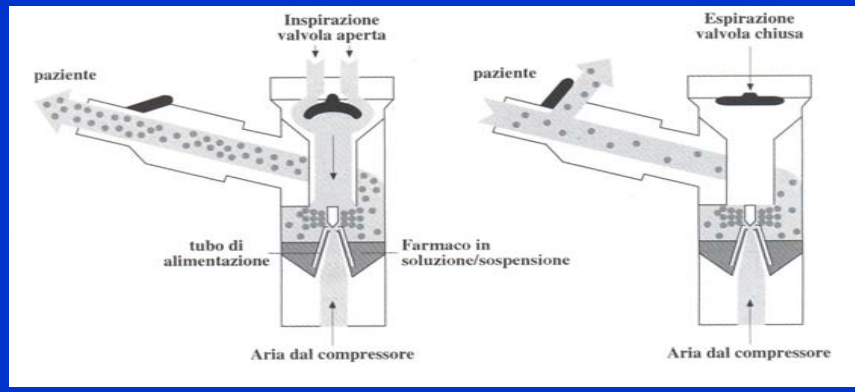
Silenzioso

Output 0.3 ml/min.

MMAD 2.1 µ



E' dotato di una valvola che si chiude durante l'espirazione impedendo la perdita d'aerosol che si verifica durante questa fase del respiro con i nebulizzatori convenzionali.



La variabilità degli apparecchi in commercio è da considerare un vantaggio

A patto che il medico conosca le caratteristiche degli stessi in modo da saper consigliare quello giusto per quel paziente

Modalità d’uso del NEBULIZZATORE PNEUMATICO

- **Porre la soluzione preparata nell’ampolla (3-4 ml)**

- **Collegare l’ampolla al compressore attraverso l’apposito tubo di raccordo**

- **Nebulizzare il farmaco per almeno 15 secondi, per saturare le pareti dell’ampolla e favorire l’inalazione di particelle di diametro più piccolo**

- **Scegliere l’accessorio (boccaglio, maschera o forcella nasale). Il boccaglio, da preferire, nella terapia inalatoria delle vie aeree inferiori, va trattenuto tra i denti a bocca chiusa.**

La maschera deve aderire bene al volto

Modalità d'uso del NEBULIZZATORE PNEUMATICO

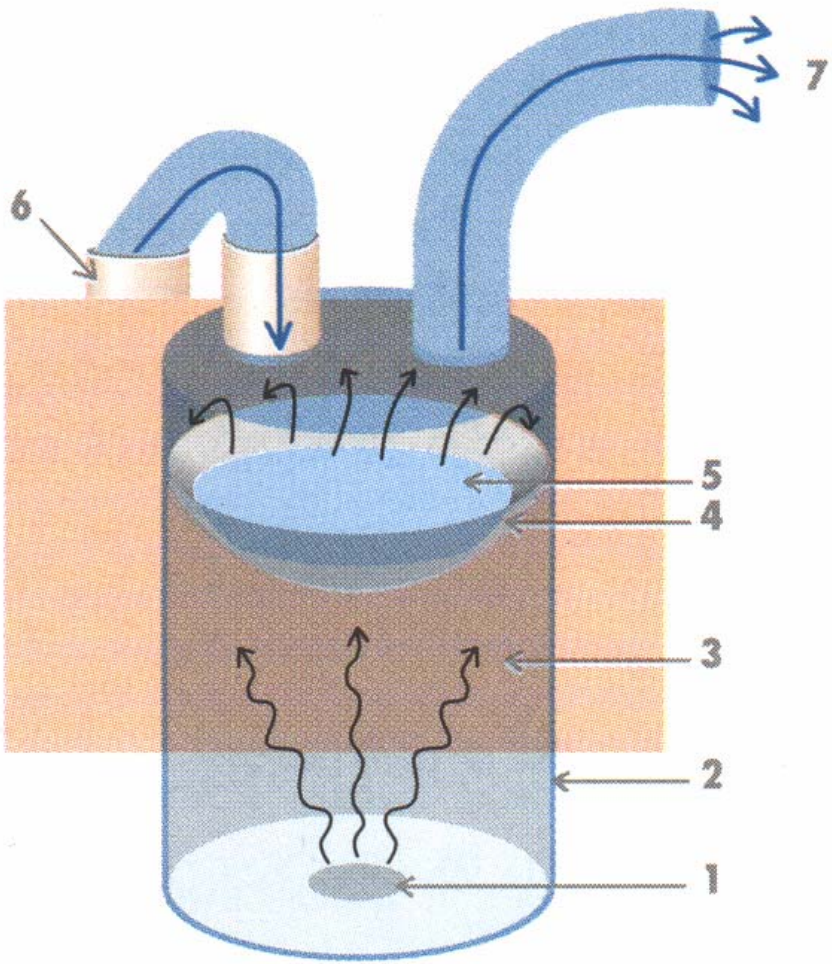
- **Inspirare lentamente con una pausa finale di 5-10 secondi ed espirare rapidamente**

- **Lavare l'ampolla e il boccaglio o la maschera in acqua calda, senza detersivi. Ogni giorno in caso di uso regolare o dopo ogni utilizzo in caso di uso saltuario**

- **Cambiare l'ampolla ogni 200 nebulizzazioni o ogni 3-4 mesi per un uso continuo. Utilizzare l'ampolla fornita con quel compressore.**

- **Sostituire i tubi di plastica, maschere e boccagli ogni 3-4 mesi**

NEBULIZZATORE A ULTRASUONI



1. Cristallo piezoelettrico.
2. Contenitore.
3. Liquido di accoppiamento (acqua distillata).
4. Vaschetta.
5. Farmaco in soluzione.
6. Ventola (flusso d'aria).
7. Nebbia ultrasonica.

Output superiore di 2-4 volte rispetto al nebulizzatore pneumatico

NEBULIZZATORE A ULTRASUONI

Ha il vantaggio di essere silenzioso

Può alterare la struttura dei farmaci inattivandoli per la frammentazione e l'incremento di temperatura che subisce la soluzione in seguito alle vibrazioni prodotte dal cristallo piezoelettrico

E' difficoltoso sterilizzarlo in modo efficace

SCELTA DEL SISTEMA DI SOMMINISTRAZIONE

- **Esigenze del paziente**

- **Vantaggi e svantaggi delle singole possibilità**

I DPI possono essere prescritti in bambini in grado di applicare un flusso inspiratorio ≥ 30 litri/min, in genere dopo i 6 anni

Auspicabili interventi legislativi che regolamentino il comportamento dell'industria a difesa di quanti impiegano l'aerosolterapia

Alla vendita dell'apparecchio dovrebbero essere fornite alcune informazioni indispensabili

PER I NEBULIZZATORI

- Capacità dell’apparecchio di nebulizzare i diversi farmaci senza che questi subiscano alterazioni molecolari
- Durata dell’utilizzo dell’ampolla
- Istruzioni per l’uso, la pulizia e la manutenzione dell’apparecchio e degli accessori
- Tempo di nebulizzazione (ml/minuto)
- Il volume consigliato e il volume residuo
- Le caratteristiche granulometriche dei farmaci utilizzabili con quell’apparecchio

PER MDI e DPI

Istruzioni precise circa la tecnica di inalazione

Caratteristiche granulometriche del farmaco erogato con l'MDI o del farmaco inalato ai diversi flussi inspiratori (a 30, 60 e 90 l/min.) con il DPI

Auspicabili interventi educazionali diretti non solo ai pazienti ma anche agli operatori sanitari (medici, infermieri, farmacisti)

I messaggi principali da dare sono:

- **Modalità di scelta della tecnica di inalazione più idonea al paziente**
- **Nozioni tecniche sull'utilizzo dei presidi**
- **Nozioni riguardanti la manutenzione degli apparecchi**
- **Azioni da intraprendere in caso di guasto dell'apparecchio**

Il pediatra di famiglia

Deve conoscere a fondo la materia nella sua complessità

Per poter prescrivere l'apparecchio più idoneo nel singolo caso

Per poter fornire consigli sulla manutenzione degli apparecchi

Per poter fornire consigli sugli interventi da attuare in caso di guasto