

La realizzazione di questo manuale  
è stata possibile con il supporto  
economico di



ALESSANDRO ZANASI, ALICE MORELLI, ROSSELLA BOLDRINI

# Terapia Inalatoria



EDIZIONI SCRIPTA MANENT

## **Alessandro Zanasi**

Specialista in Pneumologica e Farmacologia Clinica, è responsabile del “Centro Antifumo e Malattie Respiratorie Ambiente Correlate” presso l’Azienda Ospedaliera Universitaria S. Orsola Malpighi di Bologna.

Presidente dell’Associazione Italiana per lo Studio della Tosse (AIST) vanta una ragguardevole serie di pubblicazioni, avendo già dato alle stampe numerosi volumi, fra i quali: *Terapia ragionata delle malattie dell’apparato respiratorio*, Edimes-Pavia; *Le tecniche biottiche nella diagnosi delle malattie dell’apparato respiratorio*, Minerva Medica; *Diagnosi e terapia delle malattie dell’apparato respiratorio*, Edimes-Pavia; *La tosse*, Excerpta Medica; *La Tosse: eziopatogenesi, protocolli diagnostici, approccio terapeutico*, Edi\_AIPO; *La secrezione bronchiale*, Alecomn srl. A questi si aggiungono una vasta produzione di articoli scientifici originali pubblicati su riviste nazionali ed estere.

# Indice

## 1 L'aerosolterapia

- 1.1 La deposizione delle particelle
- 1.2 Fattori soggettivi
- 1.3 Fattori tecnici

## 2 Nebulizzatori e altri tipi di erogatori

- 2.1 Inalatori predosati a pressione (MDI)
  - 2.1.1 I propellenti
  - 2.1.2 Gli spaziatori
- 2.2 Erogatori di polveri secche (DPI)
- 2.3 Nebulizzatori
  - 2.3.1 Nebulizzatori pneumatici (jet nebulizers)
  - 2.3.2 Nebulizzatori open vent
  - 2.3.3 Nebulizzatori respiro-assistiti
  - 2.3.4 Nebulizzatori ultrasuoni
- 2.4 Docce nasali
- 2.5 Tecniche inalatorie termali
- 2.6 Caratteristiche di un buon sistema di nebulizzazione

## 3 Nebulizzatore: quali farmaci?

- 3.1 Soluzioni o sospensioni
- 3.2 Agenti anti-infettivi
  - 3.2.1 Aminoglicosidi
  - 3.2.2 Polimixine
  - 3.2.3 Beta-lattamici
  - 3.2.4 Antifungini
  - 3.2.5 Antiprotozoari
- 3.3 Mucoattivi
  - 3.3.1 Espettoranti
  - 3.3.2 Mucolitici
  - 3.3.3 Agenti mucocinetici
  - 3.3.4 Mucoregolatori
- 3.4 Corticosteroidi
  - 3.4.1 Beclometasone
  - 3.4.2 Fluticasone
  - 3.4.3 Ciclesonide
  - 3.4.4 Budesonide
  - 3.4.5 Flunisolide
- 3.5 Broncodilatatori
  - 3.5.1 Anticolinergici
  - 3.5.2  $\beta$ 2-agonisti
- 3.6 Adrenalina

## 4 Uso clinico della terapia inalatoria

- 4.1 Rinosinusite
- 4.2 Croup e pseudocroup
- 4.3 Infezioni delle alte vie respiratorie
- 4.4 Bronchite
- 4.5 Bronchiolite
- 4.6 BPCO e asma bronchiale
- 4.7 Fibrosi cistica
- 4.8 Uso dei nebulizzatori nel trattamento dell'ipertensione polmonare

## 5 Corretto uso degli inalatori

- 5.1 Nebulizzatori
- 5.2 Inalatori predosati (pMDI)
- 5.3 Inalatori di polvere secca (DPI)
  - 5.3.1 Principali errori nella tecnica di utilizzo dei DPI
  - 5.3.2 Buona manutenzione degli erogatori

## Bibliografia

---

# Presentazione

Il libro di Zanasi e Collaboratori ci descrive in maniera completa ma semplice, la fisiologia, le modalità e le applicazioni cliniche dell'aerosolterapia.

Mi piace però cominciare questa prefazione pensando che il termine aerosol identifica fenomeni naturali a volte straordinari e a volte ordinari, che ci fanno però riscoprire il bello e forse il senso della vita.

Le nuvole, la nebbia (esteso e pesante addensamento di minuscole gocce d'acqua), la foschia (addensamento leggero di minuscole gocce d'acqua) e il pulviscolo atmosferico sono solo esempi di aerosol naturali

Avete mai pensato che il composto di particelle e corpuscoli in sospensione all'interno dell'atmosfera è un aerosol che può essere veicolato dall'azione dei venti sui deserti con conseguente trasporto di sabbie sottilissime, oppure sugli oceani con la manifestazione delle schiume e spruzzi marini ?

L'aerosol in medicina è una forma di somministrazione del farmaco nota da tempo e largamente impiegata, anche in maniera a volte un po' troppo *naïve*, su cui però esiste forse poca conoscenza "scientifica" anche ahimè da parte degli specialisti (per esempio Pneumologi in primis e gli Otorini).

L'idea di questo libro breve, e pertanto schematico e essenziale è stata quella di mettere un po' di ordine e razionalità ad un tema che molti pensano forse, troppo "immediato" e "semplice" nella comprensione dei suoi meccanismi e dei suoi campi di applicazione.

L'aerosolterapia è una scienza con una sua dignità, dati fondati sulla cosiddetta medicina basata sull'evidenza, che gli Autori hanno avuto il merito di illustrare in modo comprensibile ed in questo caso realmente "immediato".

Il libro è ricco pertanto di tabelle, illustrazioni e soprattutto corredato alla fine di ogni capitolo di quello che gli Anglosassoni definiscono il "take home message", cioè i punti essenziali da non dimenticare.

Complimenti quindi all'amico Alessandro e le sue giovani e promettenti co-Autrici (molto meglio di collaboratrici !) per un manuale utile non solo agli specialisti, ma anche ai medici di medicina generale.

E grazie ancora per averci fatto ricordare che dentro ai più belli spettacoli della natura esiste spesso una forza meccanica e propulsiva, a volte misteriosa, che ce li rende dinamici ed imprevedibili e per questo ancora più belli.

Stefano Nava



# L'aerosolterapia

Per **aerosol** si intende una *sospensione di particelle liquide (o solide) disperse in un mezzo aereo*. All'interno di queste particelle, che per poter essere inalate devono risultare sufficientemente piccole da rimanere stabilmente sospese, può essere veicolata una serie di farmaci.

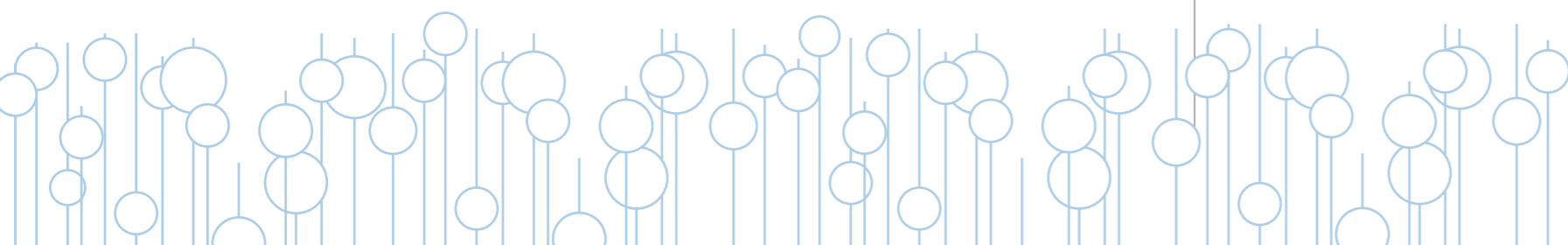
È convinzione universalmente condivisa che, nel *trattamento delle patologie respiratorie, la via inalatoria rappresenti la modalità più razionale per la somministrazione dei farmaci* poiché consente di trattare direttamente l'organo bersaglio, evitando la somministrazione sistemica e i problemi legati all'assorbimento gastrico e/o alla funzionalità epato-renale. [1] [2]

Le ragioni che inducono a somministrare una sostanza per via aereosolica sono quindi essenzialmente due:

- **ottenere rapidamente elevate concentrazioni del farmaco nelle vie aeree**
- **ottimizzare il rapporto tra effetto clinico ed effetto sistemico**

	PARENTERALE	ORALE	INALATORIA
FACILITÀ DI SOMMINISTRAZIONE (+ difficile, +++ facile)	+	+++	++
EFFETTI COLLATERALI (+ pochi, +++ molti)	+++	+++	+
DOSE TERAPEUTICA EFFICACE (+ piccola, +++ molta)	+	+++	+
RAPIDITÀ D'AZIONE (+ lento, +++ veloce)	+++	+	+++
COSTO (+ economico, +++ costoso)	+++	+	+

Confronto delle modalità di somministrazione dei farmaci



Rispetto alle altre vie di somministrazione l'aerosolterapia ha dimostrato di avere un'**attività terapeutica assai rapida** in quanto il farmaco viene assorbito velocemente direttamente dalla mucosa respiratoria.

L'efficacia terapeutica di tale metodica è pertanto ottenuta con l'impiego di **basse dosi di farmaco** che permettono di raggiungere comunque **alte concentrazioni locali**, mantenendo **bassi livelli sistemici** e determinando di conseguenza, una minor incidenza degli effetti collaterali.

I beta2agonisti, ad esempio, possono determinare tremori tachicardia e irritabilità; questi effetti si riducono notevolmente con la somministrazione per via inalatoria, così come si riducono gli effetti sistemici dose-dipendenti dei glicocorticoidi.

I principali svantaggi che limitano l'uso della somministrazione inalatoria sono:

- **la difficoltà a stabilire la dose reale di farmaco che si deposita nelle vie aeree**
- **la scarsa conoscenza da parte dei pazienti, ma a volte anche del personale sanitario, riguardo l'uso di inalatori e nebulizzatori**
- **la mancanza di un'informazione tecnica standardizzata**

VANTAGGI
Elevate concentrazioni locali di farmaco
Ridotte concentrazioni sistemiche di farmaco
Ridotti effetti collaterali
Rapidità di azione
Superamento di problemi di assorbimento gastroenterico
Dose non dipendente dalla funzionalità epatica e renale
SVANTAGGI
Il deposito nei polmoni è una frazione relativamente bassa della dose totale di aerosol
Una serie di variabili (corretto utilizzo dei dispositivi, pattern respiratorio...) influiscono sul deposito nei polmoni e sulla riproducibilità della dose.
Mancata conoscenza dell'ottimale e corretto uso dei dispositivi per aerosol
Il numero e la variabilità dei dispositivi confondono i pazienti e i clinici
Mancanza di un'informazione tecnica standardizzata per i clinici

### Vantaggi e svantaggi della terapia inalatoria

## 1.1 La deposizione delle particelle

La deposizione delle particelle nelle vie aeree segue precise leggi della dinamica fisica, che fanno sì che queste si localizzino nelle diverse parti dell'albero respiratorio in funzione delle loro dimensioni. Sono stati individuati tre modelli cinetici di interazione tra particelle dell'aerosol e vie aeree:

- l'impatto inerziale
- la sedimentazione gravitazionale
- la diffusione

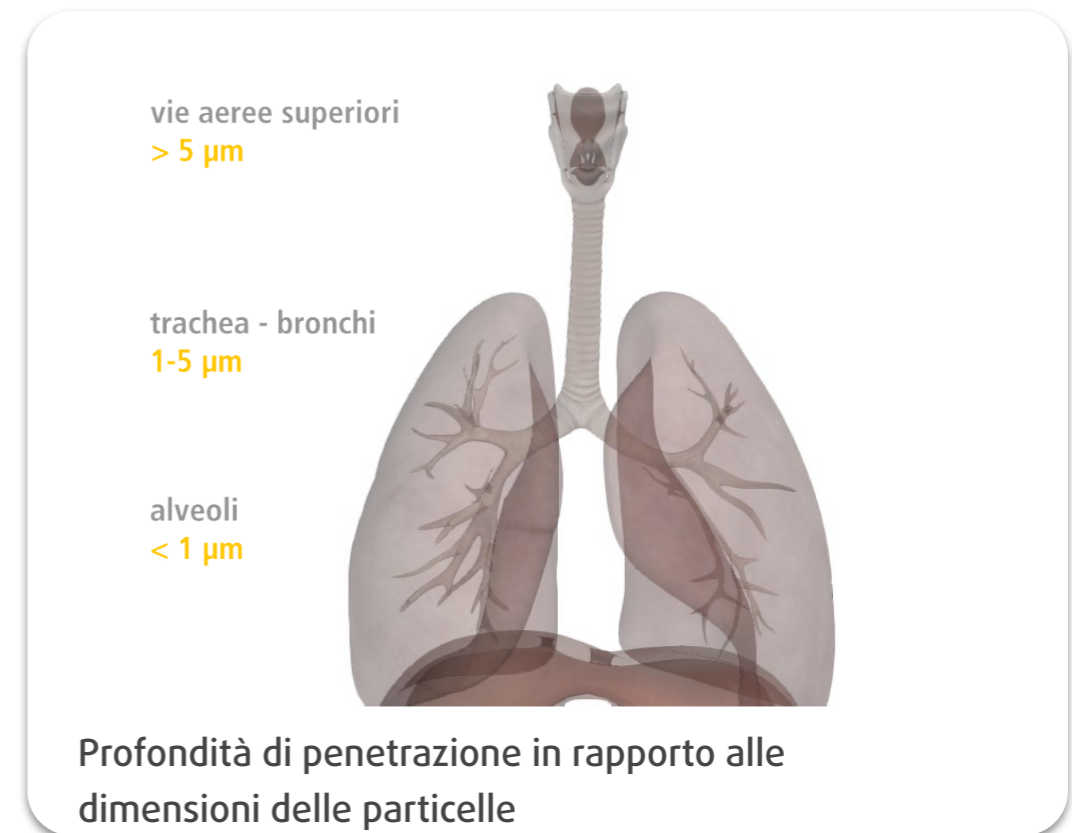
L'**impatto inerziale** si verifica con le particelle più grandi ( $> 8 \mu\text{m}$ ) che viaggiano a velocità elevata. In presenza di rapide modificazioni della conformazione anatomica (come può accadere nelle cavità nasali) queste proseguono il loro moto rettilineo e impattano sulla superficie della mucosa per inerzia.

Nella **sedimentazione gravitazionale** le particelle di minor diametro (**tra 1 e 8  $\mu\text{m}$** ) sospese in un flusso aereo laminare a bassa velocità si depositano per effetto di gravità. Possono così raggiungere le vie aeree di grosso, medio e piccolo calibro. La sedimentazione delle particelle è condizionata dalla loro dimensione. Tanto minore è la

grandezza delle particelle tanto maggiore è la loro capacità penetrativa nell'albero bronchiale

La **diffusione** si verifica con le particelle **più piccole di 1  $\mu\text{m}$** , che possono giungere a livello dei bronchioli respiratori e degli alveoli. [2]

Esiste una **proporzionalità inversa** tra dimensioni delle particelle e profondità di penetrazione nelle vie respiratorie. La frazione di aerosol terapeuticamente utile per il trattamento delle **vie aeree superiori** è quindi quella con particelle superiori a **5  $\mu\text{m}$** , mentre quella che ha come obiettivo la terapia delle **vie aeree distali**, definita anche frazione respirabile, deve avere particelle comprese **tra 0,5 e 5  $\mu\text{m}$** . Particelle con diametro inferiore a 0,5  $\mu\text{m}$  hanno scarsa importanza terapeutica.



Quando si parla di terapia inalatoria è importante avere chiaro il concetto di **diametro mediano aerodinamico di massa (MMAD)**. Questo può essere definito come *il valore al di sopra e al di sotto del quale è contenuto il 50% delle particelle*. Quindi più grande è il MMAD più grande è il diametro delle particelle.

È importante considerare come la **massa di una particella di aerosol** sia proporzionale al cubo del suo diametro. Ciò significa che particelle più grandi trasportano una quantità di farmaco superiore rispetto a particelle più piccole: ad esempio se 999/1000 hanno un diametro di 1  $\mu\text{m}$  e solo una ha un diametro di 10  $\mu\text{m}$ , la quantità di farmaco trasportata in quest'ultima è uguale a quella contenuta in tutte le altre 999. La dose nominale di un principio attivo da somministrare per via inalatoria indica la quantità di farmaco inizialmente contenuta nel sistema di erogazione, qualunque esso sia. Questa dose è diversa da quella rilasciata dal sistema di erogazione, che è a sua volta diversa dalla dose che arriva alla bocca, che è infine diversa dalla dose che si deposita nelle vie aeree inferiori: quest'ultima può variare enormemente da 1 al 57% della dose iniziale.

**È la quantità del farmaco che si deposita lungo le vie aeree** e non quella inizialmente presente nell'apparecchio che condiziona, come detto in precedenza, l'effetto clinico e quindi l'indice terapeutico.

A livello pratico i fattori che influenzano l'efficacia della terapia inalatoria possono essere distinti in due grandi categorie:

- **fattori soggettivi**
- **fattori tecnici**

## 1.2 Fattori soggettivi

Questi fattori comprendono essenzialmente:

- A) pattern respiratorio in rapporto al device**
- B) alcuni parametri respiratori**
- C) calibro delle vie aeree**
- D) compliance del paziente**

### A) Pattern respiratorio in rapporto al device

Ogni tipo di inalatore necessita, per ottenere una resa ottimale, di un particolare pattern respiratorio: nel caso in cui si utilizzino i nebulizzatori classici (pneumatici/ultrasuoni) o gli erogatori spray [MDI] il paziente deve inspirare lentamente e in modo profondo.

Nel caso vengano impiegati degli inalatori di polveri secche [DPI], invece, il paziente deve effettuare un'inspirazione rapida ed energica con un picco di flusso inspiratorio (PIF) sufficiente ad attivare correttamente l'inalatore. Quest'ultima modalità inspiratoria è svantaggiosa quando, per trattare le vie aeree inferiori, si utilizzino i classici nebulizzatori (pneumatici o ultrasuoni), in quanto comporta

una ridotta deposizione del farmaco a livello polmonare e una concentrazione limitata nelle vie aeree centrali.

### B) Parametri respiratori

È stato osservato che la deposizione nelle vie aeree inferiori di una sostanza inalata è correlata al tipo di flusso inspiratorio applicato. Ad esempio, a parità di volume corrente un aumento della frequenza respiratoria comporta un maggiore accumulo di particelle a livello dell'orofaringe e una minore deposizione distale del farmaco: la massima deposizione distale si ottiene con una FR a 12-14 atti/min. Una pausa tele-inspiratoria di 6 secondi, dopo l'inalazione attraverso MDI o PDI, consente una maggior deposizione di farmaco a livello polmonare.

### C) Calibro delle vie aeree

Determinanti sono le caratteristiche anatomiche delle vie respiratorie del paziente.

Nei primi cinque anni di vita le vie aeree sono notevolmente ridotte di diametro, soprattutto per quanto riguarda le vie più periferiche oltre la sedicesima generazione: ciò comporta un aumento delle resistenze.

Gli alveoli, invece, aumentano progressivamente di numero dalla nascita in poi. Ne consegue una variazione dei volumi polmonari in funzione dell'età che condiziona la deposizione delle particelle. È necessario, inoltre, considerare che le caratteristiche anatomiche delle

vie respiratorie si modificano in corso di patologie come asma e [BPCO] in cui il lume bronchiale risulta di diametro ridotto per la broncocostrizione e/o la presenza di edema e secrezioni.

#### **D) Compliance**

Da non trascurare, infine, è la capacità del paziente a utilizzare i vari tipi di inalatori. Il fallimento della terapia potrebbe derivare dalla scarsa efficacia del farmaco utilizzato, ma anche dall'assunzione di dosi inferiori a quelle prescritte, a causa di una errata tecnica di inalazione.

## 1.3 Fattori tecnici

I fattori tecnici sono legati principalmente alle caratteristiche di:

- A) farmaco**
- B) erogatore**

**A)** Le caratteristiche del **farmaco** che possono influenzare la deposizione delle particelle nell'apparato respiratorio sono essenzialmente da ricollegare alla sua:

- solubilità
- igroscopicità
- temperatura
- carica elettrostatica

**Solubilità:** maggiore è la liposolubilità, minore è l'idrosolubilità. Un farmaco più liposolubile avrà meno difficoltà ad attraversare le membrane biologiche, perché potrà passare con facilità attraverso il doppio strato fosfolipidico, e quindi verrà meglio assorbito attraverso la mucosa bronchiale; al contrario, una sostanza molto idrosolubile tenderà a rimanere nell'ambiente acquoso e non passerà con facilità le membrane, dovendosi servire di meccanismi di diffusione facilitata, di trasporto attivo o di endocitosi. Tuttavia la diminuzione della solubilità in acqua implica che la miscela che si forma sia una dispersione disomogenea, con le molecole di farmaco avvolte dall'acqua. Questo processo comporta che il farmaco sia contenuto prevalentemente in particelle disomogenee di grande diametro. Le particelle di maggior diametro che contengono il farmaco non vengono erogate in quanto queste tendono a scontrarsi con il deflettore "baffle" del nebulizzatore e così tali particelle ricircolano dentro l'ampolla mentre quelle di diametro più piccolo, che contengono poco farmaco, vengono erogate. Si comprende come per garantire una buona efficacia un farmaco debba conciliare queste due esigenze.

**Igroscopicità:** le particelle prodotte dagli aerosol appena inalate sono esposte all'umidità relativa delle vie aeree, il che provoca un incremento delle loro dimensioni e aumenta la deposizione nelle vie aeree prossimali. Il fenomeno assume particolare importanza con l'uso di erogatori in polvere per la possibile formazione di microaggregati che si depositano soprattutto a livello dell'orofaringe.

**Temperatura:** variazioni della temperatura dell'aerosol, come per esempio si verifica con l'uso di nebulizzatori a ultrasuoni, comportano un'ulteriore modificazione della deposizione di farmaco. In particolare, l'energia prodotta per formare l'aerosol viene in gran parte convertita in calore che viene poi trasmesso alla soluzione da nebulizzare; questo fenomeno può alterare la struttura molecolare di molti farmaci, soprattutto corticosteroidi.

**Carica elettrostatica:** le particelle inalate cariche elettricamente possono essere attratte dalla superficie epiteliale, anche delle vie aeree prossimali, aumentandone la deposizione. Dato che il lato extracellulare della membrana cellulare è carico positivamente questo fenomeno si verifica prevalentemente con micelle anioniche.

Un'analogia attrazione elettrostatica può verificarsi, nel caso in cui si utilizzino [MDI] con camera, tra le pareti del distanziatore e le particelle, riducendo sensibilmente la quantità di farmaco disponibile per essere inalato.

**B)** Per quanto riguarda gli **erogatori**, i più comuni sistemi per produrre aerosol (inalatori per uso medico) sono:

**inalatori predosati pressurizzati [MDI]**

**erogatori di polveri secche [DPI]**

**nebulizzatori (pneumatici e/o a ultrasuoni)**

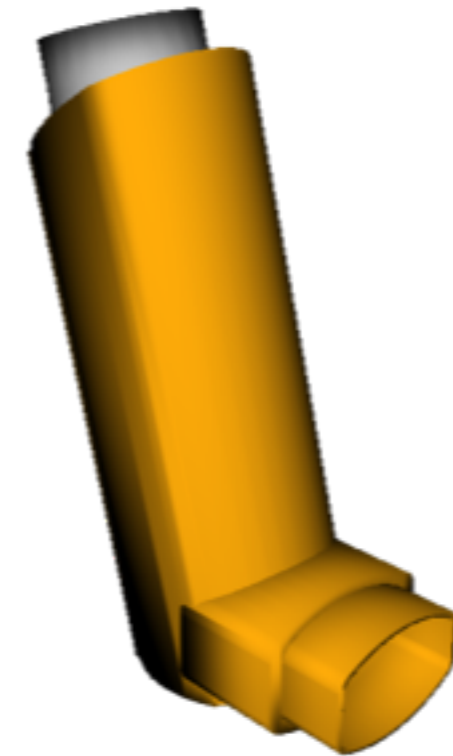
La scelta del sistema inalatorio da utilizzare va sempre personalizzato in base alle caratteristiche del paziente e al tipo di patologia da trattare.



# Nebulizzatori e altri tipi di erogatori

L'efficacia della terapia inalatoria dipende da una serie di variabili, in primis la scelta del giusto sistema di erogazione. [1]

Gli inalatori predosati pressurizzati [MDI] e gli erogatori di polveri secche [DPI] trovano largo impiego nel trattamento delle patologie croniche ostruttive polmonari. Mentre in ambito pneumologico i nebulizzatori (pneumatici/ultrasuoni) hanno una loro elettiva indicazione nella fibrosi cistica, nei trattamenti di durata limitata, nei bambini piccoli e in tutti i casi di mancanza o difficoltà di coordinamento (erogazione/inspirazione). I nebulizzatori (pneumatici/ultrasuoni) rappresentano, da un punto di vista tecnico, gli erogatori più adatti per il trattamento di patologie infiammatorie o distrofiche, acute o croniche del distretto ORL. A tutt'oggi non esistono studi prospettici su larghe popolazioni che documentino in modo inequivocabile la superiorità di un dispositivo rispetto a un altro. [3]



Modello 3D di inalatore predosato a pressione (MDI)

## 2.1

### Inalatori predosati a pressione (MDI)

Gli inalatori predosati pressurizzati, i cosiddetti “spray” sono sicuramente il sistema più noto e utilizzato per il trattamento cronico di pazienti portatori di patologie ostruttive broncopolmonari (asma e [BPCO]), soprattutto per la loro facilità di utilizzo e di trasporto.

Questi apparecchi sono costituiti da tre principali componenti:

- un serbatoio
- una valvola
- un interruttore per rilasciare lo “spruzzo”

Comprendono poi:

un **propellente** (clorofluorocarburi, idrofluoroalcani) che ha la funzione di fornire l'energia necessaria per espellere il farmaco dalla valvola e per formare goccioline che evaporano facilmente; un **surfattante** che serve a migliorare la dispersione del farmaco o a dissolvere farmaci parzialmente solubili, oltre che a lubrificare il meccanismo a valvola.

Quando il paziente attiva tale inalatore mette in comunicazione l'ambiente interno alla bomboletta, ad alta pressione, con quello

esterno. La pressione del propellente si equilibra a quella atmosferica e questo consente al gas compresso di uscire in modo esplosivo, passando rapidamente dallo stato liquido a quello gassoso, formando una nuvola di aerosol.



La dimensione delle particelle in uscita dall'ugello della bomboletta è di circa 30-40  $\mu\text{m}$  e la velocità di circa 30-50 metri/secondo; dopo

aver percorso circa 10 cm la dimensione delle particelle è ridotta a 1,5-2,5 µm.

Si tratta di device **pratici, economici e multidose**; tuttavia, richiedono una serie di accorgimenti che possono interferire sulla reale efficienza: **devono essere agitati** perché il propellente e il farmaco tendono a separarsi nel tempo, richiedono un'**inspirazione profonda** e una **pausa tele-inspiratoria di almeno 6 secondi**, e soprattutto necessitano di una **buona coordinazione erogazione- inspirazione**.

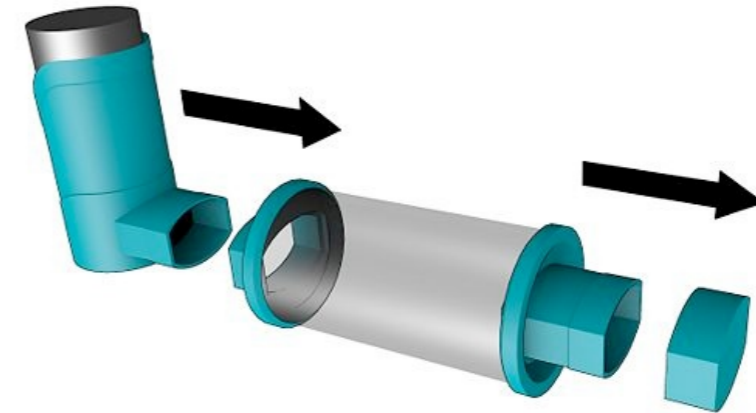
VANTAGGI
Sono piccoli e facilmente trasportabili
Notevolmente più economici dei nebulizzatori
Non richiedono manutenzione o sterilizzazione
Multidose
SVANTAGGI
Difficoltà di impiego: coordinazione ventilo-motoria (mano-polmone)
Elevata deposizione oro-faringea
Alcuni contengono come propellente il CFC, il cui uso è dannoso all'ambiente e sarà bandito definitivamente tra alcuni anni
Anche gli HFA sono dannosi per l'ambiente, anche se in misura notevolmente inferiore ai CFC
Possibilità che si verifichino reazioni broncostruttive paradosse

Vantaggi e svantaggi degli inalatori predosati a pressione (MDI)

## I propellenti

I clorofluorocarburi (CFC) sono stati estesamente utilizzati come propellenti degli [MDI] per la loro stabilità clinica e assenza di tossicità polmonare. Tuttavia il loro uso contribuisce all'assottigliamento della fascia di ozono. Per l'accordo di Montreal i CFC dovranno essere rapidamente sostituiti con nuovi propellenti idrofluoroalcani (HFA-134, HFA-227) che sono meno lesivi per l'ambiente (di circa il 30%). [1] [3]

## Gli spaziatori



Si tratta di strumenti che si interpongono fra l'erogatore pre-dosato [MDI] e la bocca del paziente costituendo una camera di espansione.

Il farmaco viene dapprima spruzzato all'interno del dispositivo e, successivamente, inalato dal paziente: in questo modo non è necessaria una fine coordinazione e il tempo utile per l'inalazione aumenta; inoltre, si consente al propellente di evaporare, facilitando il rimpicciolimento delle particelle disponibili dell'aerosol (si riduce il diametro aeromediano di massa, MMAD) che possono raggiungere così più facilmente le vie aeree inferiori. Nella camera, le particelle stesse subiscono poi un rallentamento della loro velocità e quelle di volume più grosso finiscono con il depositarsi sulle pareti del distanziatore, determinando un miglior rapporto deposizione polmonare/deposizione orofaringea con minor rischio di assorbimento

sistemico del farmaco e di effetti collaterali e un aumento della frazione respirabile della dose erogata. [3] [4]

Gli spaziatori sono utili soprattutto per i bambini; la disponibilità di mascherine facciali da utilizzare con queste camere ha aumentato in modo rilevante le opportunità di trattamento di bambini molto piccoli.

Nella scelta dello spaziatore, il paziente deve tenere conto del volume e della forma, della presenza di cariche elettrostatiche sulla parete, dell'entità dello spazio morto, dell'uso della mascherina e naturalmente dei costi.

**Volume:** apparecchi più piccoli (< 200 ml) sono comodi e facilmente trasportabili, ma in essi si verifica una maggior deposizione del farmaco sulle pareti con conseguente riduzione della dose di farmaco disponibile (il volume ideale è 500-750 ml).

**Valvole:** esistono dispositivi dotati di valvola unidirezionale o di due valvole separate. La loro presenza è utile per evitare la ri-immissione dell'aria nell'apparecchio e per trattenere una maggior quantità di particelle (> 5 µm) responsabili della deposizione oro-faringea.

**Spazio morto:** rappresenta quella parte del distanziatore comune alla linea inspiratoria ed espiratoria. Tanto maggiore è lo spazio morto tanto maggiore è la perdita di farmaco per atto respiratorio. Cariche elettrostatiche: quando si usa uno spaziatore costruito in materiale non conduttore come la plastica, bisogna essere consapevoli che la presenza di cariche elettrostatiche può ridurre la quantità di farmaco inalata e rendere di volta in volta variabile la quota somministrata.

È possibile ovviare al problema seguendo alcuni accorgimenti, come immergere lo spaziatore in acqua con poche gocce di un detergente.

Anche la tecnica inalatoria è importante, la migliore è quella di inalare lentamente (< 30 L/min.) e di trattenere il respiro 10 secondi dopo l'inspirazione. [4]

VANTAGGI
Riducono la velocità delle particelle del farmaco
Consentono l'aumento della dose inalata da 2 a 4 volte rispetto al solo MDI
Permettono la completa evaporazione del propellente prima che il paziente inali l'aerosol stesso
Contribuiscono a ridurre considerevolmente la richiesta di coordinazione fra l'erogazione e la contemporanea inspirazione dell'aerosol
Contribuiscono a evitare lo spreco di farmaco conseguente al cattivo uso delle bombolette
Consentono una notevole riduzione degli effetti collaterali locali o da assorbimento generalizzato conseguenti alla deposizione di elevate percentuali di farmaco in bocca e nel faringe
SVANTAGGI
Sono grandi e scomodi rispetto al solo MDI
Risultano più costosi e ingombranti rispetto al solo MDI
Possono richiedere qualche operazione di assemblaggio
Il paziente può erroneamente erogare più puff per volta nella camera prima di inalare e/o ritardare l'inspirazione dopo l'erogazione del puff

### Vantaggi e svantaggi dell'uso degli spaziatori

## 2.2

### Erogatori di polveri secche (DPI)

Gli erogatori di polveri secche non dispongono di un propellente per generare l'aerosol, il flusso inspiratorio è prodotto direttamente dal paziente quando inspira nell'inalatore. I [DPI], pertanto, sono più facili da usare: risolvono il problema della coordinazione ventilo-motoria, l'inalazione può partire dalla capacità funzionale residua o dal volume residuo e non è strettamente necessario trattenere il respiro dopo l'inspirazione.

È tuttavia indispensabile generare flussi inspiratori sufficientemente elevati per consentire l'attivazione del [DPI]. Ogni inalatore ha una propria resistenza intrinseca: [DPI] dotati di una resistenza particolarmente elevata sono utilizzati con difficoltà da pazienti in grado di effettuare solo un modesto sforzo inspiratorio (PIF) come bambini, anziani e pazienti severamente ostruiti. Inoltre, la polverizzazione del farmaco richiede di solito un eccipiente che ne permetta la dispersione (ad esempio, lattosio: cautela nei pazienti diabetici). [1] [3]



Un tipo di inalatore a polveri secche (Diskus)



## 2.3 Nebulizzatori

Il nebulizzatore (esistono diverse tipologie) può essere banalmente definito come un dispositivo in grado di convertire un liquido in un aerosol di goccioline adatto all'inalazione da parte del paziente. I più diffusi sono quelli che impiegano l'aria compressa per l'atomizzazione, tuttavia in alcuni casi viene usata l'energia ultrasonica.

In Italia rappresentano un sistema molto diffuso nel trattamento inalatorio delle affezioni acute e subacute delle vie aeree in quanto facili da usare.

Trovano un razionale impiego nella terapia domiciliare, soprattutto quando è necessario somministrare ampie dosi di farmaco, quando i pazienti non riescono a coordinare l'erogazione del farmaco con l'atto inspiratorio, nei bambini, se gli altri sistemi di inalazione non sono validi, quando i farmaci non sono disponibili in altre formulazioni. [5]  
[6]

Presentano tuttavia anche alcuni svantaggi: hanno bisogno di un sistema complesso per l'erogazione, sono abbastanza ingombranti e costosi, necessitano di elettricità e sono rumorosi.

Lo sviluppo di nuovi nebulizzatori di ridotte dimensioni, che funzionano a batteria, in tempi più brevi e con una resa superiore sta cambiando l'uso di questi apparecchi nella pratica clinica. [2]



Un moderno nebulizzatore compatto

VANTAGGI
Facili da usare (paziente non collaborante)
Possibilità di somministrare più farmaci
Possibilità di somministrare più farmaci
SVANTAGGI
Necessitano di elettricità
Tempo di somministrazione lungo. Facilità di contaminazione
Costosi e ingombranti

Vantaggi e svantaggi dei nebulizzatori

## Nebulizzatori pneumatici (jet nebulizers)

Sono costituiti da un compressore esterno collegato da un tubo in plastica a un'ampolla. L'aerosol si forma per effetto Venturi nell'ampolla in cui è stata posta la soluzione del farmaco. Il gas (aria o ossigeno) che deve nebulizzare il liquido viene sospinto, grazie all'attività della pompa, attraverso un piccolo orifizio all'interno del nebulizzatore. La corrente d'aria raggiunge un'elevata velocità e genera una depressione che per effetto Venturi richiama l'aria dall'ambiente e aspira il farmaco dal serbatoio dell'ampolla, portando la miscela di gas e liquido a urtare contro la sfera di frammentazione, scomponendola in goccioline. Quelle più piccole, con diametro inferiore ai 5  $\mu\text{m}$ , rimangono in sospensione nell'aria e vengono respirate, mentre la maggior parte (quelle con diametro  $> 5 \mu\text{m}$ ) ricadono nell'ampolla e vengono nuovamente nebulizzate, producendo così un aerosol continuo. Il liquido non può essere completamente rilasciato, determinando così un piccolo volume residuo.

Si definisce *OUT-PUT* la quantità di farmaco nebulizzato nell'unità di tempo.

I **fattori** che influenzano l'efficienza e la granulometria dell'aerosol prodotto sono:

- **flusso di gas e pressione:** i nebulizzatori jet sono progettati per funzionare con vari livelli di flusso e pressione di gas compresso. Ogni modello di nebulizzatore lavora al meglio con uno specifico flusso, variabile da 2 a 8 l/min. Se utilizzato a flussi o pressioni



inferiori aumenterà la grandezza delle particelle. Il flusso di gas naturalmente è inversamente proporzionale al tempo di somministrazione, per cui più alto è il flusso, minore è il tempo di somministrazione;

- **volume di riempimento e volume residuo:** il volume di riempimento di ogni nebulizzatore deve essere superiore al volume residuo. Quest'ultimo può variare da 0,5 a 2 ml, naturalmente, maggiore è il volume morto, minore è la quantità di farmaco nebulizzato. Si consiglia pertanto di utilizzare un volume di riempimento di almeno 4-5 ml; logicamente maggiore è questo volume, maggiore è il tempo di somministrazione;
- **densità del gas:** a parità di condizioni la densità del gas utilizzato influenza l'output del nebulizzatore e la grandezza delle particelle. Ad esempio, l'utilizzo di Heliox può aumentare la deposizione nelle vie aeree del 50%;
- **interfaccia:** le principali interfacce utilizzate durante aerosolterapia comprendono boccaglio, maschera e forcina nasale. Per raggiungere le basse vie aeree sarebbe meglio utilizzare un boccaglio in quanto il naso tende a filtrare l'aerosol più della bocca. Nei più piccoli è bene propendere verso l'uso della maschera anche se può aumentare la quantità di farmaco che si deposita sul viso e negli occhi. La forcina nasale è specifica per il comparto rinosinusale.

## Nebulizzatori Open Vent

I nebulizzatori jet tradizionali sono poco efficienti dal momento che gran parte dell'aerosol viene perso con l'esalazione o trattenuto nella camera. Sono state quindi apportate modifiche che ne hanno notevolmente aumentato le prestazioni. Inserendo un'apertura (vent) nel sistema si aumenta il flusso di aria nella camera e più particelle vengono convogliate verso il paziente nella fase di inspirazione riducendo il tempo di nebulizzazione. Resta il problema della quota di aerosol persa durante l'espiazione. L'uso di interruttori manuali permette di ottenere una nebulizzazione intermittente, limitandola alla fase inspiratoria e riducendo in questo modo lo spreco di farmaco.

## Nebulizzatori respiro-assistiti

Per limitare lo spreco di farmaco nella fase espiratoria sono stati sviluppati nebulizzatori attivati dal respiro. Durante l'inspirazione si apre una valvola che permette di aumentare il passaggio di aria attraverso il nebulizzatore e quindi di aumentare l'emissione di farmaco. L'espiazione chiude la valvola diminuendo il flusso di aria attraverso la camera a quella del solo compressore.

Lo svantaggio è che per funzionare bene dipendono dal flusso inspiratorio che il paziente riesce a garantire.

## Nebulizzatori ultrasuoni

I nebulizzatori a ultrasuoni utilizzano un cristallo piezoelettrico che vibra ad alte frequenze, le vibrazioni trasmesse direttamente alla soluzione o indirettamente attraverso un liquido di accoppiamento (acqua distillata) rompono i legami di coesione delle molecole del liquido trasformandole in nebbia aerosolica. Sono silenziosi e producono una gran massa di aerosol riducendo i tempi di nebulizzazione, ma di solito producono particelle con diametro medio di massa più grande di quello prodotto dai nebulizzatori pneumatici. Il cristallo piezoelettrico può riscaldare le soluzioni e modificare in alcuni casi la struttura dei farmaci. Inoltre, bisogna ricordare che non andrebbero usati con farmaci in sospensione.

## 2.4 Docce nasali

La doccia nasale è un accessorio specifico per il lavaggio e il trattamento delle cavità nasali e tube di Eustachio e si adatta ai più comuni apparecchi per aerosol di tipo pneumatico. I benefici derivanti dal suo impiego sono secondari a:

- **rimozione meccanica delle secrezioni, di irritanti e/o germi**
- **azione antiedemigena/decongestionante (soprattutto se si usano soluzioni ipertoniche)**
- **umidificazione**
- **stimolazione della clearance mucociliare**

Il lavaggio può essere effettuato con una varietà notevole di prodotti, ma la soluzione ideale per lavaggi nasali è la soluzione salina iperosmolare NaCl 7% poiché l'effetto ciliostatico è stato osservato essere reversibile.

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

Indipendentemente dal tipo di soluzione utilizzata è la pratica stessa, eseguita in modo regolare 2-3 volte al giorno, che fornisce i principali vantaggi terapeutici.

Ne è stata provata l'efficacia nel trattamento post operatorio sia a breve che a lungo termine dopo chirurgia endoscopica naso-sinusale. Inoltre, favorendo il ripristino delle fisiologiche funzioni nasali ha un effetto benefico indiretto anche sui distretti vicini (seni paranasali, orecchio, faringe, laringe). Una specifica ampolla è stata realizzata per migliorare la qualità e l'efficacia della terapia aerosolica delle alte vie aeree (cavità nasali, rinofaringe e orofaringe). Nebulizza rapidamente (5 ml/min a flusso continuo) e produce una nebbia con particelle di grandezza idonea ( $> 10 \mu\text{m}$ ) per il trattamento del distretto nasale; rimuove, inoltre, le secrezioni e le raccoglie in un'apposita camera. [6] [7]

Indicazioni al lavaggio nasale:

- **rinopatie, sinusiti, faringiti, tubariti e otite media**
- **tosse (sindrome rinobronchiale)**
- **cefalee rinogene**
- **nei russatori per favorire la respirazione e il sonno**
- **prima e dopo interventi chirurgici al naso e ai seni paranasali**
- **prima di svolgere attività sportiva**

## 2.5

### Tecniche inalatorie termali

La terapia inalatoria con acque termali viene definita crenoterapia. La sua efficacia nelle affezioni delle vie aeree, soprattutto in quelle croniche e cronico recidivanti delle vie aeree superiori (VAS), è supportata ampiamente più dalla pratica clinica che da evidenze scientifiche.

Le principali tecniche utilizzate per introdurre nelle vie respiratorie le acque minerali sono:

- **inalazioni caldo umide:** questa metodica impiega apparecchi in grado di frammentare l'acqua minerale in particelle di circa 100  $\mu\text{m}$ , formando un getto di vapore che viene inalato dal paziente;
- **aerosol:** gli apparecchi non si discostano da quelli sopra descritti, il loro impiego è rivolto principalmente al trattamento delle basse vie aeree, producono infatti micelle inferiori a 5  $\mu\text{m}$  di diametro;
- **nebulizzazioni:** si tratta di una terapia inalatoria collettiva, i pazienti soggiornano in un ambiente nel quale le acque minerali sono trasformate in nebbia di particelle acquose di varie dimensioni (da pochi micron fino a 60  $\mu\text{m}$ ) e mescolati con gli eventuali gas liberati dalle acque minerali;

- **humage:** questa metodica inalatoria impiega quasi esclusivamente i gas che si sviluppano spontaneamente dalle acque minerali (ad esempio, idrogeno solforato dalle acque sulfuree) ed è utilizzata per la terapia delle affezioni croniche di tutti i distretti del tratto respiratorio.

Specifici per le cure rino-sinuso-tubariche sono:

- **i lavaggi endonarinali**
- **gli aerosol sonici con eventuale cateterismo del seno**
- **il politzer crenoterapico**
- **le insufflazioni tubariche**

## 2.6

# Caratteristiche di un buon sistema di nebulizzazione (pneumatico o ultrasuoni)

I vari sistemi di nebulizzazione presentano differenze consistenti nelle caratteristiche intrinseche degli aerosol emessi, per cui la deposizione polmonare del farmaco non è costante ma può variare, a seconda delle situazioni, anche di 10 volte! Mediamente, in condizioni ottimali la deposizione polmonare di farmaco determinata da un nebulizzatore (pneumatico/ultrasuoni) varia fra l'8% e il 25%.

La principale caratteristica che un buon sistema di nebulizzazione deve rispettare, per trattare adeguatamente le vie aeree inferiori, è quella di produrre la massima quantità di aerosol "utile" (goccioline di 0,5-5  $\mu\text{m}$ ) nel minor tempo possibile (8-10 min). Secondo le linee guida della Società Europea Respiratoria sull'uso dei nebulizzatori, un buon sistema deve avere le seguenti caratteristiche:

- **alta velocità di nebulizzazione, in modo tale che la maggior parte dell'aerosol nebulizzato sia potenzialmente disponibile per il paziente nel periodo di tempo dato**
- **perdita minima del farmaco aerosolizzato, in modo che la massima quota dell'aerosol rilasciato sia somministrata al paziente e non persa nell'ambiente**

- **basso volume residuo: ciò implica che la maggior parte del volume di riempimento sia rilasciata sotto forma di aerosol**
- **distribuzione delle dimensioni delle goccioline omogenea e ben definita**

La scarsa resa della terapia inalatoria impone strategie correttive, specie in pediatria, quali un'accurata scelta del nebulizzatore in considerazione della poca compliance. [1] [2]

Per la scelta di un buon nebulizzatore sono da tener presenti 10 elementi fondamentali.

### 1. Marchio di Conformità Europeo (CE) e International Standards Organization (ISO)

La casa produttrice deve esporre il marchio CE o ISO sia per quanto riguarda le componenti elettriche, sia per i compressori e le ampolle. Questi marchi certificano la sicurezza, la conformità a quanto dichiarato e il corretto accoppiamento fra compressore e nebulizzatore.

### 2. Granulometria

Il diametro mediano di massa (MMAD) è un importantissimo criterio di scelta dell'apparecchio. Conoscendo il volume delle particelle è possibile stabilire se un apparecchio è adatto o no per trattare la sede interessata.

MMAD	ALTE VIE	BRONCHI	POLMONE PROFONDO
> 10	sì	no	no
10 - 7	sì	no	no
6- 4	+/-	sì	no
3- 2	no	sì	+/-
1	no	no	sì

Caratteristiche dei nebulizzatori per le alte vie, bronchi e polmone profondo

### 3. Il compressore

La fonte energetica può essere costituita da un compressore pneumatico o dall'aria compressa. La pressione e il flusso devono essere variati per modificare il volume delle particelle prodotte.

### 4. Farmaco

Uno dei vantaggi dell'utilizzo dei nebulizzatori è la possibilità di usare più farmaci nella stessa seduta. Questo tuttavia è possibile se e quando sono disponibili dati sulla loro compatibilità. L'industria che produce il farmaco dovrebbe, infatti, fornire informazioni sulla natura fisico-chimica del prodotto (soluzione, sospensione, emulsione), la possibile sensibilità al calore, la stabilità del prodotto quando diluito, la compatibilità con altri prodotti, tutti gli eccipienti, il pH, l'osmolarità e il tipo di nebulizzatore compatibile con il farmaco.

### 5. Il paziente

Il paziente deve essere correttamente istruito all'utilizzo dell'apparecchio e delle diverse interfacce (ad esempio, se viene utilizzato il boccaglio il paziente non deve respirare con il naso, non

deve mettere la lingua davanti al boccaglio, dovrebbe respirare a volume corrente e se possibile trattenere il respiro per qualche secondo a ogni inspirazione).

### 6. Luogo della nebulizzazione

In ospedale tutto il personale del pronto soccorso e del reparto (medici e infermieri) deve essere istruito a un corretto utilizzo dei nebulizzatori. Lo stesso deve essere per paziente e parenti quando questo viene prescritto a domicilio.

### 7. Durata della nebulizzazione

La durata della nebulizzazione non deve superare gli 8-10 minuti.

### 8. Uso per cicli brevi o lunghi

Se si prevede un uso prolungato dell'apparecchio, oltre alle informazioni sull'uso, vanno fornite anche quelle relative alla conservazione e alla sterilizzazione. Inoltre, devono essere consigliati apparecchi che garantiscano una più lunga durata.

### 9. Costo

In questo campo, spesso un basso costo è sinonimo di scarsa efficacia. Dovrà essere cura del medico consigliare l'apparecchio ideale al paziente in base alle considerazioni finora espresse (sede da medicare, età del paziente, compliance, situazione socioeconomica, durata del trattamento ecc.).

### 10. Malattia

La malattia condiziona la scelta di un nebulizzatore, in virtù della zona che dobbiamo medicare (alte o basse vie aeree).

In base alle caratteristiche del nebulizzatore, Dautzenberg e Nikander hanno proposto dei criteri di scelta che tengono conto della malattia da trattare, della compliance del paziente e delle caratteristiche del farmaco. Secondo questi autori, solo i nebulizzatori appartenenti alle categorie A o B (sotto riportate) possono essere accettati nella pratica clinica (*Choice of a device for each disease and medicine*, Eur Respir Rev. 2000; 10: 545-48).

**Nebulizzatori perfettamente disegnati per la malattia, il paziente e il farmaco (Sì)**

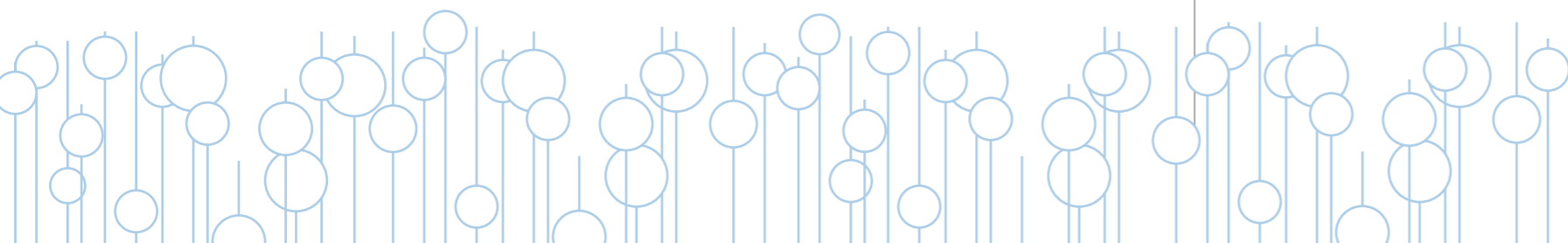
**Nebulizzatori accettabili per la malattia, il paziente e il farmaco (+/-)**

**Nebulizzatori inaccettabili per la malattia, il paziente e il farmaco (NO)**

# Nebulizzatore: quali farmaci?

Per quanto riguarda [\[MDI\]](#) e PDI non si pone il problema del farmaco, trattandosi di device dove il binomio farmaco/erogatore è stato accuratamente studiato, il discorso cambia radicalmente per i nebulizzatori (pneumatici/ultrasuoni).

Dopo aver valutato l'appropriatezza dell'impiego del nebulizzatore, il medico prescrittore deve porre la sua attenzione alla formulazione del farmaco che si vuole utilizzare, alla sua efficacia e ai possibili effetti indesiderati (ad esempio, broncospasmo paradossale). A tal proposito le cause della possibile insorgenza di broncospasmo indotto sono state identificate nella osmolarità non ottimale, nel pH eccessivamente basso (< 3-4) delle soluzioni nebulizzate e nell'uso di additivi dotati di attività antimicrobica quali solfiti (liberano anidride solforosa). [\[2\]](#)





## 3.1 Soluzioni o sospensioni

La **soluzione** è una formulazione in cui il principio attivo è completamente dissolto nel solvente al punto da costituire un unico liquido omogeneo.

Le **sospensioni** sono sistemi eterogenei nei quali si può individuare una fase dispersa di particelle solide insolubili di principio attivo e una fase continua di solvente.

Per un'efficace nebulizzazione è consigliabile l'uso di **soluzioni**. Nel caso di sospensioni infatti le particelle del farmaco acquisiscono un involucro liquido che, a seconda del nebulizzatore usato, del volume e della forma delle particelle, fa sì che esse diventino troppo grosse per essere efficacemente nebulizzate, oppure che il farmaco venga rilasciato in grosse gocce (microaggregati) che vanno a impattare nelle prime vie aeree.

I farmaci in soluzione possiedono, invece, la caratteristica di non precipitare durante la nebulizzazione, mantengono costante nel tempo il MMAD ottimale delle particelle, sono semplici da usare (non devono essere agitati prima dell'uso), infine sono compatibili con molte altre molecole.

È bene ricordare come non vada **mai** utilizzata **acqua distillata** o la

comune **acqua potabile** per la diluizione dei farmaci, in quanto possibile causa di **broncospasmo**: come diluente va utilizzata esclusivamente **soluzione fisiologica**. **Non** è consigliabile usare nebulizzatori a **ultrasuoni** con farmaci in **sospensione** in quanto questi non vengono adeguatamente nebulizzati. [2]

La compatibilità dell'apparecchio con i vari farmaci deve essere dichiarata dal costruttore così come la conformità alle norme ISO 9000 e al Decreto Legislativo n. 46 del 24/02/97 pubblicato sul supplemento ordinario della Gazzetta Ufficiale del 03/03/97 (direttiva CEE 93/42).

soluzione	sospensione
Capacità di mantenere costante nel tempo il MMAD ottimale delle particelle erogate	Tendenza alla formazione di microaggregati e, quindi, all'erogazione di MMAD non ottimale
Elevata precisione di dosaggio grazie alla concentrazione costante	Formazione di precipitato durante l'aerosolizzazione con mancata erogazione da parte del principio attivo
Semplice utilizzo del farmaco (la soluzione non deve essere agitata prima dell'uso)	Minor praticità d'uso (la sospensione deve essere accuratamente agitata prima dell'uso)
Fine micronizzazione delle particelle erogate, con migliore veicolazione nelle vie aeree inferiori	Insufficiente micronizzazione delle particelle erogate, con conseguente ridotta veicolazione nelle vie aeree inferiori

Soluzione e sospensione: confronto tra le due formulazioni per nebulizzazione elettrica

# I farmaci

Le principali categorie di farmaci impiegate per via inalatoria comprendono:

- **antibiotici**
- **mucolitici**
- **corticosteroidi**
- **broncodilatatori**

Esistono poi farmaci utilizzati *esclusivamente* in selezionate categorie di pazienti (es. prostaglandine nei pazienti con ipertensione polmonare, rhDNAsi nei pazienti con fibrosi cistica).

## 3.2 Agenti anti-infettivi

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia della formulazione aerosolica degli antibiotici nei pazienti con fibrosi cistica (FC) e bronchiectasie, ma esistono evidenze della loro efficacia anche nel trattamento di polmoniti nosocomiali, polmoniti associate al ventilatore (VAP), aspergillosi polmonare invasiva e polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP).

L'osmolarità dell'aerosol, la sua composizione e il pH della soluzione possono essere causa di reazioni locali (irritazioni della mucosa) che hanno portato nel tempo a modifiche nella formulazione farmaceutica dei vari composti. Alcuni effetti locali come broncospasmo, senso di oppressione e tosse possono essere evitati semplicemente pretrattando i pazienti con  $\beta_2$ -agonisti. Anche antifungini e antivirali trovano un razionale impiego per via aerosolica in specifici gruppi di pazienti. [9]

## Aminoglicosidi

### *Tobramicina*

La tobramicina per via inalatoria, somministrata in maniera intermittente (28 giorni sì/28 giorni no) a dosaggio di 300 mg per 2 volte al giorno rappresenta un efficiente mezzo terapeutico nei pazienti con fibrosi cistica e colonizzazione cronica delle vie aeree da *Pseudomonas aeruginosa*. Nei pazienti con fibrosi cistica migliora la funzionalità polmonare e l'eradicazione di *Pseudomonas aeruginosa* senza gli effetti nefrotossici e ototossici tipicamente associati alla somministrazione parenterale di aminoglicosidi. [9] [11]

Alcuni studi hanno valutato anche la sua efficacia nel trattamento delle VAP: risultati migliori sono stati riscontrati con la tobramicina inalatoria rispetto alla sua somministrazione per via endovenosa. [11]

### *Gentamicina*

Al fine di eradicare colonizzazioni di *Pseudomonas aeruginosa* (in pazienti con FC), la gentamicina è stata utilizzata per via inalatoria al dosaggio di 120 mg per 2 volte al giorno, per un periodo di 3 anni: questo ha consentito di prevenire la colonizzazione e le infezioni del tratto respiratorio, ha migliorato funzionalità respiratoria e il quadro radiografico rispetto a un gruppo di controllo.(12) Risultati positivi sono stati ottenuti anche con aerosol di gentamicina in pazienti con VAP da batteri gram-negativi (80 mg in 2 ml di soluzione fisiologica, ogni 8 ore). [13]

# Polimixine

## *Polimixina E (colistina)*

La colistina (conosciuta anche con il nome di polimixina E) interagendo fortemente con i fosfolipidi della membrana batterica, ne altera la struttura. L'attività antibatterica delle polimixine e della colistina è simile ed è rivolta principalmente ai germi gram-negativi. La maggior parte dei ceppi di *P. aeruginosa*, il principale germe patogeno in fibrosi cistica, sono inibiti dal farmaco.

L'esperienza clinica sull'uso del colistimetato di sodio, un pro-farmaco che viene idrolizzato in vivo a colistina e la possibilità che il farmaco venga nebulizzato con uno specifico apparecchio per aerosol di ultima generazione, estremamente rapido ed efficiente, appare particolarmente attraente. Il colistimetato ha costituito e può continuare a costituire un valido baluardo nei confronti dell'infezione da parte di *P. aeruginosa* ed è usato come terapia cronica di mantenimento per via inalatoria nell'infezione cronica. Secondo le linee Guida europee e quelle del Regno Unito, dovrebbe essere offerto a pazienti infettati cronicamente da *P. aeruginosa* avendo una convincente attività nel ridurre la carica batterica nell'espettorato in pazienti affetti da FC. [14]

## *Polimixina B*

Anche questa polimixina è stata utilizzata con successo nel trattamento di polmoniti e/o tracheo-bronchiti da batteri gram-negativi multi resistenti.

# Beta-lattamici

## *Aztreonam*

Aztreonam lysine è un altro antibiotico utilizzato per via aerosolica nei pazienti con fibrosi cistica. È attivo contro batteri gram-negativi specie *Pseudomonas aeruginosa*. La concentrazione antibiotica nell'espettorato rimane al di sopra di MIC 50 per almeno 4 ore dopo la somministrazione, mentre i livelli sistemici sono bassi. L'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di aztreonam per via inalatoria è stata valutata in diversi trial per dosaggi di 75 mg per 2 o 3 volte al giorno e 150 o 225 mg per 2 volte al giorno. [15]

# Antifungini

## *Amfotericina*

In recenti studi randomizzati, placebo-controllati, è stato dimostrato che l'inalazione profilattica di amfotericina B riduce significativamente l'incidenza di aspergilloso polmonare invasiva in pazienti ad alto rischio con malattie ematologiche e/o immunodepressione secondaria ad uso di chemioterapici e trapianto polmonare.

Tuttavia i dati disponibili rimangono inconcludenti circa l'efficacia clinica di questo approccio terapeutico, principalmente a causa della mancanza di un metodo standardizzato di somministrazione e dose. Pertanto attualmente il suo uso a questo fine è limitato a trial clinici.

[9]

# Antiprotozoari

## *Pentamidina*

La polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP) rimane la principale "causa di malattia" in pazienti con AIDS e la principale causa di morte. Nei pazienti che non ricevono un trattamento antiretrovirale il rischio annuo di sviluppare PCP è del 60-70% in quelli con precedente PCP e del 40-50% in quelli con conta CD4 cell > 100 cell/ $\mu$ l. La profilassi riduce la mortalità dovuta a PCP nei pazienti con AIDS. La pentamidina per aerosol è un'opzione terapeutica per la profilassi in questi pazienti (la sua efficacia è minore nei pazienti con conta CD4 < 100 cell/ $\mu$ l).

La dose raccomandata è di 300 mg al mese in 6 ml di soluzione fisiologica al flusso di 6 l/min fin quando l'ampolla è vuota (45 min). L'effetto di pentamidina aerosolica è solo locale e i lobi superiori risultano difficilmente protetti da questo trattamento. I principali effetti collaterali sono broncocostrizione e tosse, facilmente evitabili attraverso l'uso di b2-agonisti inalatori prima di iniziare il trattamento.

[9]

## 3.3 Mucoattivi

La categoria dei farmaci mucoattivi comprende numerose molecole con differenti meccanismi d'azione: tutte comunque hanno la stessa finalità, quella di *riportare alla normalità l'attività secretoria e la motilità ciliare*. È possibile classificarli suddividendoli in: **espettoranti** (aumentano il volume e l'idratazione del muco), **mucolitici classici** (depolimerizzano i filamenti che compongono il muco), **agenti mucocinetici** (agendo sul sistema mucociliare, ne aumentano la clearance), **agenti mucoregolatori** (regolano il volume delle secrezioni).

Il meccanismo d'azione dei mucoattivi è oggi oggetto di approfondimenti per quanto riguarda azioni accessorie, tra queste rivestono particolare interesse l'**attività antiossidante** e la capacità di **modificare l'adesione batterica all'epitelio bronchiale** (biofilm).[\[16\]](#) [\[18\]](#)

Nonostante il diffuso impiego di questa categoria di farmaci, vi sono comunque pochi studi ben condotti e pochi dati per sostenere o non sostenere il loro indirizzo terapeutico. Recentemente le ultime linee guida GOLD hanno inserito i farmaci mucoattivi, come evidenza B, nella riduzione delle riacutizzazioni della [\[BPCO\]](#). L'impiego dei farmaci mucolitici è da **evitare** nei bambini di età **inferiore ai 2 anni**. [\[16\]](#)

## Espettoranti

Per via aerosolica vengono comunemente utilizzate soluzioni saline ipertoniche (a una concentrazione del 7%); questa concentrazione salina, per effetto osmotico, aumenta il fluido della superficie bronchiale, con conseguente idratazione e maggior facilità di rimozione del muco bronchiale. [\[18\]](#) [\[21\]](#)

## Mucolitici

La molecola più studiata di questa categoria è certamente la NAC (N-acetilcisteina). I benefici clinici osservati nei pazienti con [\[BPCO\]](#) sono probabilmente riconducibili anche al suo effetto antiossidante, essendo la NAC deacetilata in cisterna importante precursore del sistema glutatione. Nei pazienti asmatici la via aerosolica di questa molecola va usata con cautela per il possibile insorgere di broncospasmo. [\[22\]](#)

Tra i mucolitici peptidici l'unico ammesso in commercio per il trattamento dei pazienti con FC è la dornase alfa, prodotto mediante ingegneria genetica, analogo dell'enzima umano presente in natura e in grado di indurre la frammentazione del DNA extracellulare. Diversi studi hanno dimostrato che dornase alfa per via aerosolica riduce la viscosità e l'adesività dell'espettorato in vitro e migliora la funzionalità polmonare (FEV1) dei pazienti in trattamento in vivo. La dose raccomandata è di 2,5 mg (corrispondenti a 2500 U) di deossiribonucleasi I, da assumersi una volta al giorno per inalazione del contenuto di una fiala da 2,5 ml di soluzione non diluita, mediante l'uso di un compressore volumetrico per aerosol. [\[23\]](#)

## Agenti mucocinetici

In questa categoria rientrano farmaci che migliorano la clearance muco ciliare in genere agendo sull'epitelio ciliato. Il surfattante per aerosol è in grado di ridurre l'adesività dell'espettorato e migliorare la performance ciliare. Uno studio randomizzato controllato eseguito in pazienti con bronchite cronica ha mostrato che una terapia regolare con surfattante per via aerosolica aumenta l'eliminazione del muco e migliora FEV1 e FVC di circa il 10%, riducendo l'intrappolamento aereo. [\[24\]](#)

# Mucoregolatori

I mucoregolatori modificano la composizione del muco, ad esempio riducendo o alterando il contenuto di mucine o aumentando il contenuto di acqua. Tali alterazioni rendono il muco maggiormente fluido e facilitano quindi l'espettorazione. Generalmente questa azione favorisce anche il ripristino del battito mucociliare, ridotto dall'accumulo di secrezioni.

Il grado di evidenza dell'efficacia di questa categoria di farmaci nei soggetti con bronchite cronica e nella prevenzione delle sue riacutizzazioni è stata avvalorata da una recente Cochrane review che ha evidenziato come mucoregolatori e altri composti mucoattivi siano in grado di ridurre le riacutizzazioni e il numero totale di giorni di malattia. [25]

Non è ancora chiaro con quale meccanismo mucoregolatori e altri mucoattivi riescano a ridurre il numero di riacutizzazioni, sicuramente contribuiscono all'azione di liberazione delle vie aeree, che facilita la successiva somministrazione per via inalatoria di farmaci che hanno come bersaglio la mucosa delle vie aeree (antinfiammatori e antibiotici) o i muscoli lisci bronchiali (b2-agonisti e anticolinergici).

Alcuni farmaci mucoattivi sono, inoltre, dotati di attività antiradicalica. L'attività antiradicalica è nota per carbocisteina e N-acetilcisteina; recentemente è stata caratterizzata anche per il sobrerolo, molecola in grado di modificare la componente biochimica e cellulare del muco, aumentando così la velocità del battito ciliare. In particolare, è stata dimostrata la capacità del sobrerolo di inattivare il radicale idrossile

(·OH), ritenuto una delle più dannose tra le specie reattive dell'ossigeno. [26]

Per poter esercitare la loro azione antiradicalica, queste molecole devono entrare a contatto con la mucosa respiratoria. Per questo motivo, la somministrazione per via inalatoria è da preferirsi se si desidera sfruttare la loro attività antiossidante.



## 3.4 Corticosteroidi

Si tratta dei farmaci **più utilizzati** in assoluto per **via aerosolica**. Ampiamente impiegati in ambito ORL, rappresentano il presidio farmacologico più efficace per la terapia dell'**asma** e della **rinite allergica**. Somministrati per via inalatoria consentono la riduzione dello stato flogistico locale e degli effetti collaterali rispetto agli steroidi somministrati per via sistemica. [27]

Gli **effetti indesiderati locali** (*candidosi oro-faringea, raucedine e tosse*) sono in gran parte evitabili sciacquandosi la bocca dopo l'inalazione. Gli effetti sistemici sono praticamente assenti alle dosi **consigliate**.

Studi recenti, pur riconoscendo la loro importanza terapeutica, ne segnalano un uso eccessivo, spesso improprio, soprattutto in ambito pediatrico. [28]

Le principali molecole steroidee somministrate per via aerosolica sono: **beclometasone dipropionato, fluticasone propionato, ciclesonide, budesonide, flunisolide**.

## Beclometasone

È stato il primo steroide inalatorio a essere utilizzato con successo. Subito dopo la somministrazione il beclometasone dipropionato viene de-esterificato a beclometasone-17-mo-nopropionato, un composto 30 volte più potente. Questo processo di attivazione del farmaco oltre ad aumentare la sua potenza locale ne determina anche un aumento nella durata d'azione a livello della mucosa nasale e bronchiale. La quota di farmaco che viene assorbita attraverso la mucosa delle vie respiratorie viene inattivata nel plasma ad opera di una esterasi. La quota che viene invece deglutita durante l'aerosol subisce due processi di inattivazione, a livello intestinale ed epatico. Il beclometasone dipropionato esercita la sua azione solo a livello della mucosa nasale e bronchiale ed è pressoché privo di effetti collaterali sistemici. [29] [30]

## Fluticasone

È un glucocorticoide sintetico con elevata affinità recettoriale. Anch'esso ha una biodisponibilità, dopo somministrazione orale, di trascurabile entità in virtù sia di un modesto assorbimento gastrointestinale, sia di un notevole metabolismo epatico di primo passaggio. L'87-100% della dose assunta per via orale viene escreto con le feci; in relazione con la quantità somministrata, fino al 75% di tale dose viene escreto come principio attivo non assorbito. L'emivita di eliminazione plasmatica è approssimativamente di 7 ore e il volume di distribuzione di 250 litri. [\[29\]](#) [\[30\]](#)

## Ciclesonide

Questo farmaco evidenzia bassa affinità di legame con il recettore per i glucocorticoidi. Dopo inalazione, la ciclesonide viene convertita enzimaticamente a livello polmonare nel metabolita principale (C21-des-metilpropionil-ciclesonide) che ha invece una pronunciata attività antinfiammatoria ed è pertanto considerato il metabolita attivo. La biodisponibilità orale sia di ciclesonide sia del metabolita attivo è trascurabile (< 0,5% per la ciclesonide, < 1% per il metabolita). Essendo la biodisponibilità orale per il metabolita attivo < 1%, la porzione deglutita della ciclesonide inalata non è rilevante per l'assorbimento sistemico. La sua deposizione polmonare in soggetti sani è del 52%. [\[29\]](#) [\[31\]](#)

## Budesonide

Questo farmaco ha una biodisponibilità dopo somministrazione della sospensione da nebulizzare attraverso un nebulizzatore jet, pari a circa il 15% della dose nominale. La budesonide ha un volume di distribuzione di circa 3 l/kg. Il legame alle proteine plasmatiche è pari, in media, a 85-90%. Al primo passaggio epatico viene rapidamente metabolizzata in elevata percentuale (> 90%) in metaboliti caratterizzati da una scarsa attività glucocorticosteroidica. Il metabolismo di budesonide è mediato principalmente dall'isoenzima CYP3A4, appartenente al citocromo P450. [\[29\]](#) [\[30\]](#)

## Flunisolide

È un corticosteroide con potente azione antinfiammatoria locale. La sua biodisponibilità orale è bassa (6.7%). Dopo il suo assorbimento a livello polmonare e/o gastrointestinale viene rapidamente metabolizzato a un composto dealogenato e idrossilato: il 6-beta-idrossi-flunisolide, privo di attività corticoide. L'emivita di flunisolide è pari a 1.8 ore, mentre l'emivita del 6-beta-idrossi-flunisolide raggiunge le 3.9 - 4.6 ore. [\[29\]](#) [\[30\]](#)

	<b>IDROSOLUBILITÀ (MM / ML)</b>	<b>TEMPO DI DISSOLUZIONE NEL LIQUIDO BRONCHIALE</b>
<b>BDP/BMP</b>	0.13/15.5	> 5 ore
<b>BUDESONIDE</b>	16	6 minuti
<b>FLUTICASONE</b>	0.14	> 8 ore
<b>FLUNISOLIDE</b>	140	< 2 minuti

Idrosolubilità dei principali corticosteroidi.

Tutti gli steroidi sono **liposolubili**, quindi la loro solubilità in acqua è ridotta e cambia a seconda della molecola. La diminuzione della solubilità in acqua implica che la miscela che si forma sia comunque una dispersione disomogenea, con le molecole di farmaco avvolte dall'acqua. Questo processo comporta che il farmaco sia contenuto esclusivamente in **particelle disomogenee di grande diametro**. Gli steroidi con aumentata solubilità in acqua formano una "quasi" soluzione e tale fenomeno favorisce l'erogabilità del farmaco. Diverso è il caso per gli steroidi con scarsa solubilità (elevata lipofilia) dove questo processo è in parte ostacolato. D'altro canto i composti altamente lipofili sono assorbiti più rapidamente ed estesamente dalla mucosa respiratoria e vengono mantenuti a lungo nel tessuto, aumentando l'esposizione a recettori con incremento dell'attività. [29] [30]

## 3.5 Broncodilatatori

Le due categorie di broncodilatatori che vengono normalmente somministrate per via inalatoria sono:

- gli anticolinergici (inibiscono i recettori muscarinici),
- i  $\beta_2$ -agonisti (stimolano i recettori  $\beta_2$ )

## Anticolinergici

Gli anticolinergici impiegati in ambito clinico sono:

- ipratropio
- oxitropio
- tiotropio

Dopo somministrazione per via inalatoria sotto forma di aerosol, l'ipratropio ha effetto massimale nel giro di 30-60 minuti e si mantiene per 4-6 ore, rendendo necessaria la sua somministrazione 3-4 volte al giorno.

L'oxitropio ha effetti farmacologici simili all'ipratropio e una maggior durata d'azione, può essere somministrato ogni 8 ore. Il tiotropio, un anticolinergico a lunga durata d'azione, necessita di 1 sola somministrazione giornaliera: trova elettiva indicazione nella terapia della [BPCO]. Recenti evidenze mostrano come questa categoria di farmaci possa presentare interessanti possibilità di impiego nella tosse di origine post-infettiva. [32]

Per il loro scarso assorbimento gli anticolinergici somministrati per via inalatoria hanno raramente effetti collaterali sistemici e sono generalmente ben tollerati. Possibili effetti collaterali sono xerostomia, nausea, stipsi. Dovrebbero essere prescritti con cautela nei pazienti con glaucoma, ipertrofia prostatica e ritenzione urinaria. [33]

## $\beta_2$ -agonisti

Vengono generalmente somministrati per via inalatoria a dosi solitamente più basse di quelle che consentirebbero l'effetto broncodilatatore massimo; dosi più alte infatti comporterebbero effetti indesiderati come tachifilassi, tremore, tachicardia, ipokaliemia. È possibile classificarli in  $\beta$  stimolanti a breve durata d'azione (inizio rapido, effetto massimo in pochi minuti e durata d'azione 4-6 ore) e a lunga durata d'azione (durata d'azione media 12-24 ore, in relazione a un legame più stabile con il recettore).

I  $\beta$  stimolanti a breve durata d'azione utilizzati nella pratica clinica sono:

- salbutamolo
- fenoterolo
- terbutalina

Sono impiegati per la risoluzione della sintomatologia dispnoica acuta e per la prevenzione della dispnea da sforzo, mentre non sono indicati nella terapia di mantenimento di asma e [BPCO]. La loro assunzione 5 minuti prima dell'inalazione di un corticosteroide o anticolinergico consente di migliorare la successiva penetrazione lungo l'albero bronchiale dell'altro farmaco. [32]

I principali  $\beta$  stimolanti a lunga durata d'azione sono:

- salmeterolo
- formoterolo
- indacaterolo

Hanno un inizio d'azione relativamente più lento, ma presentano una maggior durata d'azione: dopo una singola dose di salmeterolo la broncodilatazione si avverte, in genere, dopo 10-20 minuti, raggiunge il picco entro 3-4 ore e persiste almeno 12 ore. L'effetto del formoterolo e dell'indacaterolo è leggermente più rapido.

## 3.6 Adrenalina

Numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato l'efficacia dell'adrenalina per via inalatoria nel trattamento di croup e bronchiolite. Nel croup la nebulizzazione di adrenalina (diluata 1:1000) + steroide inalatorio determina la riduzione del tasso di ospedalizzazione e un miglioramento dello score clinico.[\[34\]](#)

Il dosaggio suggerito in ambito pediatrico è di 0,1 mg/kg max 3 mg, anche se la letteratura indica fino a 0,5 mg/kg max 5 mg. La grande variabilità osservata dipende essenzialmente dall'apparecchio utilizzato, la dose di 0,1 mg/kg è 10 volte la dose iniettiva, ma di fatto la dose inalata è circa un decimo di quella erogata dal nebulizzatore. Anche nella bronchiolite diversi studi ne sostengono l'uso, i dosaggi vanno però raddoppiati. [\[35\]](#)

# Uso clinico della terapia inalatoria

Le innovazioni tecniche dei moderni dispositivi in grado di erogare aerosol rivestono oggi un ruolo sempre più importante nel trattamento delle vie aeree. Gli apparecchi di più recente generazione sono in grado di produrre un nebulizzato con una granulometria selettiva specifica sia per il comparto polmonare sia per quello rinosinusale: il diametro mediano di massa ottenuto con questi nuovi dispositivi di somministrazione assicura, infatti, una distribuzione mirata.

Mentre l'efficacia della terapia inalatoria è ampiamente supportata da linee guida (GOLD e GINA) nel trattamento delle patologie cronico ostruttive polmonari (asma e [\[BPCO\]](#)), il suo impiego in molte altre patologie delle alte e basse vie aeree è frutto di controversie. Questo dipende essenzialmente dal fatto che ci sono pochi studi randomizzati di qualità e scarsi dati per sostenerne o non sostenerne l'uso. Nell'elenco sono raggruppate le principali affezioni delle vie aeree superiori e inferiori nelle quali viene comunemente utilizzata terapia inalatoria:

**Rinite**

**Sinusite**

**Croup e pseudocroup**

**Sindrome rinobronchiale**

**Infezioni delle alte vie respiratorie**

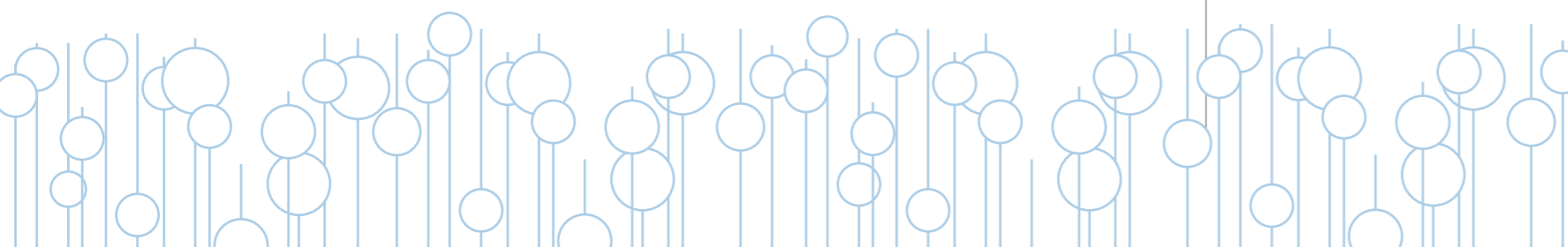
**Bronchite**

**Bronchiolite**

**Asma bronchiale**

**Fibrosi cistica**

**Discinesia ciliare primitiva**





## Rinosinusite

La rinosinusite è un'infezione dei seni paranasali e delle fosse nasali molto diffusa, può determinare dolore e senso di peso alla testa, naso chiuso, aumento delle secrezioni, tosse notturna, incapacità di percepire odori e sapori. Inoltre, sostenendo direttamente o indirettamente lo stato di flogosi delle vie aeree inferiori può facilmente associarsi ad asma.

Le principali eziologie sono da ricondurre a infezioni virali, batteriche e a fenomeni allergici; l'inquinamento atmosferico (in-out door) o un ambiente eccessivamente umido, secco o freddo (attenti all'aria condizionata) possono aggravarne i sintomi o favorirne l'insorgenza. La terapia inalatoria, nella pratica clinica, viene comunemente impiegata in tutte le flogosi acute, croniche riacutizzate e ricorrenti interessanti il distretto rinosinufaringeo (in associazione o meno a terapie sistemiche), sebbene per ora ci siano limitati dati controllati per supportare tale uso (Grado C).[\[36\]](#) [\[38\]](#)

Negli ultimi anni vi è stato un aumento di interesse sull'utilizzo dell'antibioticoterapia per via inalatoria nel trattamento della rinosinusite. Alcuni studi, non controllati, svolti in adulti con rinosinusite cronica hanno dimostrato beneficio. [\[39\]](#) [\[41\]](#)

Non vi sono dati pediatrici e non vi sono studi randomizzati controllati su questo argomento.

## Croup e pseudocroup

Per croup s'intende una laringotracheite di origine virale che colpisce principalmente i bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 3 anni generalmente nel periodo freddo. L'esordio è brusco con febbre, tosse abbaiente, stridore inspiratorio, dispnea, tachipnea e stato di agitazione. Tipicamente insorge di notte. Lo pseudocroup o laringite spasmodica notturna si presenta con sintomatologia molto simile, generalmente in apiressia e senza stagionalità. La terapia comprende somministrazione di ossigeno umidificato, la nebulizzazione di soluzione fisiologica associata a corticosteroidi topici e adrenalina, nelle forme più gravi cortisone per via sistemica. Da ricordare che l'effetto dell'adrenalina per via aerosolica è rapido ma transitorio, con possibilità di ricomparsa della sintomatologia dopo un paio di ore.[\[42\]](#)

## Infezioni delle alte vie respiratorie

Il più delle volte è sostenuta da infezioni virali di lieve entità e breve durata, tali da non richiedere alcun trattamento. In alcuni casi selezionati può essere utile una terapia inalatoria di supporto con cortisonici, antibiotici, mucolitici e anticolinergici.

## Bronchite

Dovuta a infezioni dell'albero bronchiale di natura virale o batterica che si manifestano con tosse solitamente produttiva accompagnata o meno da febbre. La terapia inalatoria di supporto prevede l'umidificazione delle vie aeree mediante l'inalazione di soluzione fisiologica eventualmente associata a broncodilatatori e cortisonici.

## Bronchiolite

Si tratta di un'infezione delle basse vie respiratorie, causata generalmente nel bambino dal virus respiratorio sinciziale. L'insorgenza è acuta con dispnea, tachipnea e respiro sibilante. Il trattamento prevede la somministrazione di ossigeno umidificato e nei casi più gravi adrenalina e farmaci anti-virali somministrabili anch'essi per via aerosolica.

## BPCO e asma bronchiale

In ambito ospedaliero i nebulizzatori sono usati diffusamente per comodità, tuttavia dato che i [MDI] e [DPI], rispetto ai nebulizzatori, sono di più semplice impiego e di minor costo dovrebbero rappresentare i device di prima scelta quando i pazienti necessitano di una terapia inalatoria continuativa. Secondo le principali linee guida (GOLD, BTS) le indicazioni all'impiego di nebulizzatori (pneumatici/ultrasuoni) vanno riservate a:

trattamento delle fasi di severa riacutizzazione dell'asma e della [BPCO];

somministrazione di elevate dosi di farmaci, in particolare broncodilatatori nella BPCO severa;

somministrazione di farmaci in formulazioni non presenti come [MDI] o [DPI];

trattamento inalatorio dei pazienti con scarsa coordinazione erogazione/inalazione e che non

riescono a trattenere il respiro per più di 4 secondi (anziani, bambini, severa ostruzione).

Sono numerosi gli studi che hanno dimostrato come sia possibile ottenere un effetto broncodilatatore equivalente a quello ottenuto dai sistemi di nebulizzazione attualmente disponibili usando somministrazioni ripetute con dispositivi portatili (Grado A).[43] [44] Asma cronico: 24 studi nell'adulto e 4 studi nel bambino dimostrano un'equivalenza nell'effetto clinico tra nebulizzatori e diversi tipi di inalatori per quanto riguarda funzione respiratoria, FEV1, sintomi e frequenza delle esacerbazioni. [45]

Asma acuto: 16 studi raffrontano l'efficacia dei nebulizzatori verso pMDI + spacer per la somministrazione dei b2-agonisti nel trattamento delle esacerbazioni lievi-moderate senza poter dimostrare significative differenze fra loro. [46]

## Fibrosi cistica

Ampiamente documentata in questi pazienti l'efficacia della terapia inalatoria con nebulizzatori, che possono essere utilizzati per somministrare terapia broncodilatatrice, mucolitica o antibiotica. È importante prestare molta attenzione alla scelta di un sistema di nebulizzazione adeguato per quanto riguarda la qualità dell'aerosol prodotto e la compatibilità con il farmaco. A volte i pazienti potrebbero richiedere due tipi di nebulizzatori diversi per somministrare ad esempio rhDNAsi, antibiotici o broncodilatatori.

## Uso dei nebulizzatori nel trattamento dell'ipertensione polmonare

Alcuni studi clinici hanno dimostrato l'efficacia in termini di benefici clinici e fisiologici a lungo termine dell'uso di prostaciclina (iloprost) per aerosol. [47]

PATOLOGIA	SEDE INTERESSATA	GRANULOMETRIA	INTERFACCIA
Rinite	Fosse nasali	oltre 20-30 $\mu\text{m}$	Forcelle nasali o doccia nasale
Sinusite	Seni paranasali	20-30 $\mu\text{m}$	Forcelle nasali o doccia nasale
Croup e pseudocroup	Laringe	8-20 $\mu\text{m}$	Mascherina
Infezioni alte vie respiratorie	Trachea-bronchi	5-8 $\mu\text{m}$	Boccaglio/Mascherina
Bronchite	Bronchioli	1 $\mu\text{m}$	Boccaglio/Mascherina
Bronchiolite	Bronchioli	1 $\mu\text{m}$	Boccaglio/Mascherina
BPCO e asma	Bronchioli	1 $\mu\text{m}$	Boccaglio/Mascherina
Fibrosi cistica	Bronchioli	1 $\mu\text{m}$	Boccaglio/Mascherina

L'efficacia clinica della terapia inalatoria è ampiamente supportata da Linee guida (GOLD e GINA) per quanto concerne asma e BPCO, mentre in altre patologie delle alte e basse vie aeree, seppur ampiamente impiegata, ci sono pochi studi randomizzati di qualità e scarsi dati per sostenerne o non sostenerne l'uso.

# Corretto uso degli inalatori

È fondamentale educare il paziente all'uso corretto dei dispositivi per la terapia inalatoria, soprattutto per quanto concerne le patologie che riguardano le vie aeree inferiori.

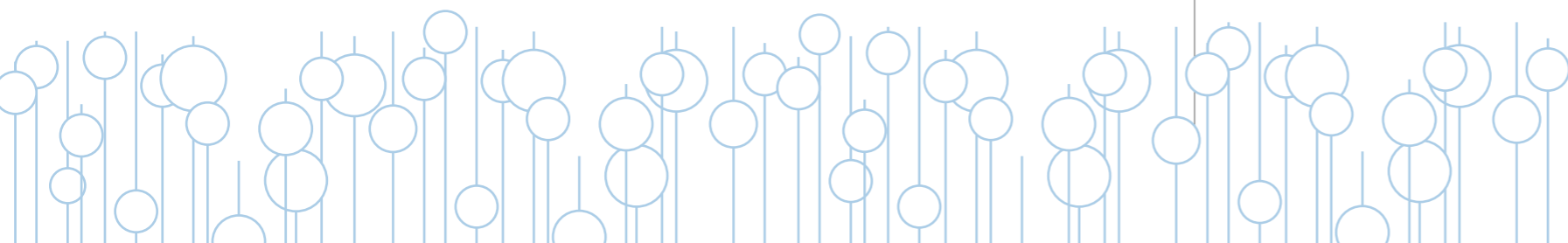
Di fronte ad un paziente con scarso controllo della patologia respiratoria una delle cause da escludere è proprio la poca aderenza alla terapia aerosolica prescritta e/o errori nell'utilizzo dei dispositivi per aerosol.

Un programma educativo validamente strutturato risolve spesso questi problemi migliorando significativamente la capacità del paziente di utilizzare la terapia inalatoria.

Le problematiche che è utile affrontare nel programma educativo comprendono:

- **motivazioni della scelta di tale via di somministrazione del farmaco**
- **descrizione del funzionamento del presidio e dell'utilizzo dei farmaci (dose e frequenza di somministrazione )**
- **nozioni basilari riguardanti la manutenzione quotidiana e ordinaria degli apparecchi per aerosolterapia**
- **azioni da intraprendere se il trattamento diventa meno efficace, incluse procedure di emergenza in caso di aggravamento dei sintomi della malattia**
- **azioni da intraprendere in caso di guasti all'apparecchio**

Il programma educativo dovrebbe poi coinvolgere non solo il paziente ma anche chi si prende cura di lui (genitori se si tratta di un bambino, familiari se si tratta un anziano) e all'interno delle strutture ospedaliere anche infermieri e personale sanitario.



## 5.1 Nebulizzatori

### Uso corretto

Quando si utilizza un nebulizzatore è necessario:

1. **Assemblare tubi, ampolla e boccaglio ( mascherina o forcilla nasale)**
2. **Mettere il farmaco nell'ampolla evitando di superare il volume indicato dal produttore**
3. **Sedersi con il tronco eretto**
4. **Collegare il nebulizzatore alla fonte di aria compressa**
5. **Respirare normalmente effettuando saltuariamente respiri profondi fino a quando non viene più prodotto aerosol.**
6. **Mantenere il nebulizzatore verticale durante la somministrazione**
7. **Sciacquare il nebulizzatore con acqua sterile o distillata e asciugare all'aria**

### Principali errori

**Assemblaggio scorretto del dispositivo**

**Perdita del farmaco inclinando alcuni nebulizzatori**

**Non tenere correttamente il boccaglio in bocca durante la nebulizzazione**

**Respirare con il naso**

**Scorretta manutenzione e disinfezione dell'apparecchio con possibilità di contaminazione batterica**

## 5.2

### Inalatori predosati (pMDI)

#### **Uso corretto**

il paziente dovrebbe essere istruito a:

1. **Scaldare la bomboletta fino a temperatura corporea**
2. **Rimuovere il cappuccio e agitare bene**
3. **Sedersi in posizione eretta o rimanere in piedi**
4. **Espirare profondamente**
5. **Posizionare il pMDI a circa 5 centimetri dalle labbra e assicurarsi che la lingua sia schiacciata sotto il boccaglio e non ostruisca il flusso**
6. **Iniziare una lenta inspirazione e subito dopo attivare l'erogatore**
7. **Trattenere il respiro per 10 sec**
8. **Riposizionare il cappuccio dopo ogni utilizzo**

**Se si utilizzano corticosteroidi bisognerebbe sciacquarsi la bocca dopo l'uso**

#### **Principali errori**

**Mancanza di coordinazione tra l'attivazione del pMDI e l'inalazione**

**Periodo di apnea dopo l'attivazione troppo breve**

**Flusso inspiratorio troppo rapido**

**Scuotimento inadeguato prima dell'uso**

**Brusca interruzione dell'inspirazione quando l'aerosol raggiunge la gola**

**Respirare con il naso**

**Uso del pMDI oltre il numero di dosi previsto (nei dispositivi che non hanno contadosi)**

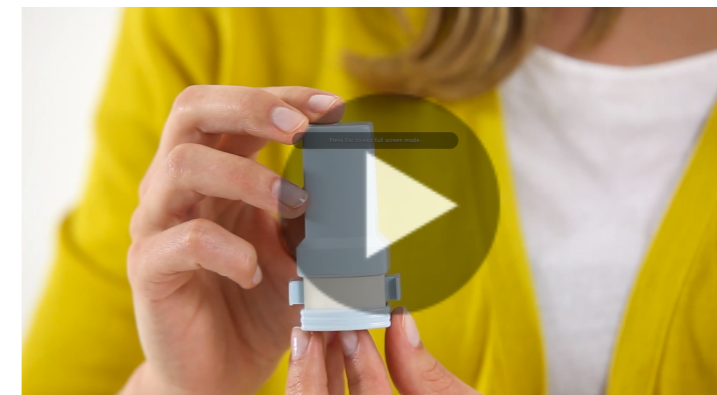
## 5.3 Inalatori di polvere secca (DPI)

I [DPI] possono essere classificati in tre categorie a seconda del modello del loro contenitore di dose:

- **DPI monodose:** funzionano rilasciando il farmaco in polvere da una capsula forata (es. Aerolizer, HandiHaler)
- **DPI a unità-dose multiple:** ogni confezione contiene 4 o 8 dosi di farmaco. Ogni capsula viene forata quando il coperchio viene sollevato permettendo al farmaco di essere assunto con la bocca (Diskhaler)
- **DPI multi-dose:** misurano la dose a partire da un reservoir di farmaco in polvere o erogano singole dosi attraverso blister premisurati (Twisthaler, Flexhaler, Diskus)

## Aerolizer

1. Rimuovere il cappuccio
2. Per aprire il boccaglio, tenere ferma la base ruotando il boccaglio in senso antiorario
3. Rimuovere la capsula dal blister
4. Posizionare la capsula nella camera alla base dell'inalatore
5. Per chiudere il boccaglio, tenere ferma la base ruotando il boccaglio in senso antiorario
6. Premere i pulsanti contemporaneamente per forare la capsula
7. Espirare lontano dall'inalatore
8. Posizionare il boccaglio in bocca e serrare bene le labbra attorno al boccaglio
9. Inspirare il più profondamente e rapidamente possibile
10. Allontanare il boccaglio dalla bocca e trattenere il respiro per 10 sec
11. Aprire la camera e controllare la capsula: se è ancora presente polvere ripetere la procedura di inalazione
12. Dopo l'uso rimuovere la capsula, chiudere il boccaglio e rimettere il cappuccio



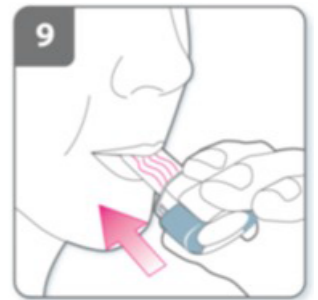


## Breezhaler

1. Togliere il cappuccio
2. Aprire l'inalatore: tenere saldamente la base dell'inalatore e sollevare il boccaglio. In questo modo si apre l'inalatore
3. Preparare la capsula: immediatamente prima dell'uso, con le mani asciutte, estrarre una capsula dal blister
4. Inserire la capsula nell'alloggiamento per la capsula. Non inserire mai la capsula direttamente nel boccaglio
5. Chiudere l'inalatore fino a sentire un "click"
6. Forare la capsula: tenere l'inalatore in posizione verticale con il boccaglio diretto verso l'alto. Forare la capsula premendo con decisione i due pulsanti laterali l'uno verso l'altro, contemporaneamente. Eseguire questa operazione una sola volta. Quando la capsula viene forata si deve sentire un "click"
7. Rilasciare completamente i pulsanti laterali
8. Espirare: prima di portare il boccaglio alla bocca espirare completamente. Non soffiare nel boccaglio
9. Inalare il medicinale profondamente il medicinale nelle vie aeree: tenere l'inalatore come mostrato nella figura. I pulsanti laterali devono trovarsi a destra e a sinistra. Non premere i pulsanti laterali. Portare il boccaglio alla bocca e chiudere

fermamente le labbra attorno al boccaglio.  
Inspirare rapidamente ma in modo deciso e il più profondamente possibile

10. Trattenere il respiro: dopo avere inalato il medicinale, trattenere il respiro per almeno 5-10 secondi o per un periodo di tempo sopportabile, rimuovendo l'inalatore dalla bocca. Respirare quindi liberamente
11. Aprire l'inalatore per verificare se è rimasta della polvere nella capsula. Se è rimasta polvere nella capsula: chiudere l'inalatore e ripetere i punti 8, 9, 10 e 11
12. Dopo avere preso il medicinale, aprire nuovamente il boccaglio e rimuovere la capsula capovolgendola fuori dall'alloggiamento. Mettere la capsula vuota nei rifiuti domestici. Chiudere l'inalatore e inserire il cappuccio. Non conservare le capsule nell'inalatore
13. Segnare la dose giornaliera sul promemoria: all'interno della confezione c'è un promemoria per annotare la dose giornaliera. Mettere un segno in corrispondenza della casella odierna, se questo aiuta a ricordare quando deve essere presa la dose successiva



## HandiHaler

1. **Aprire il cappuccio tirando verso l'alto**
2. **Aprire il boccaglio tirando sempre verso l'alto**
3. **Posizionare la capsula nella camera al centro della base**
4. **Chiudere il boccaglio fino a sentire un click**
5. **Premere il pulsante di foratura**
6. **Espirare lontano dall'inalatore**
7. **Posizionare il boccaglio in bocca e serrare bene le labbra attorno al boccaglio**
8. **Inspirare con la forza sufficiente a sentire vibrare la capsula**
9. **Allontanare il boccaglio dalla bocca e trattenere il respiro per 10 sec**
10. **Aprire la camera e controllare la capsula: se è ancora presente polvere ripetere la procedura di inalazione**
11. **Dopo l'uso rimuovere la capsula, chiudere il boccaglio e rimettere il cappuccio**



## TurboHaler

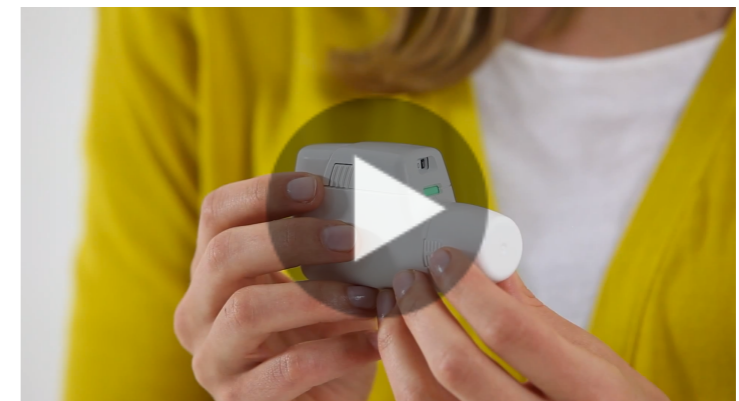
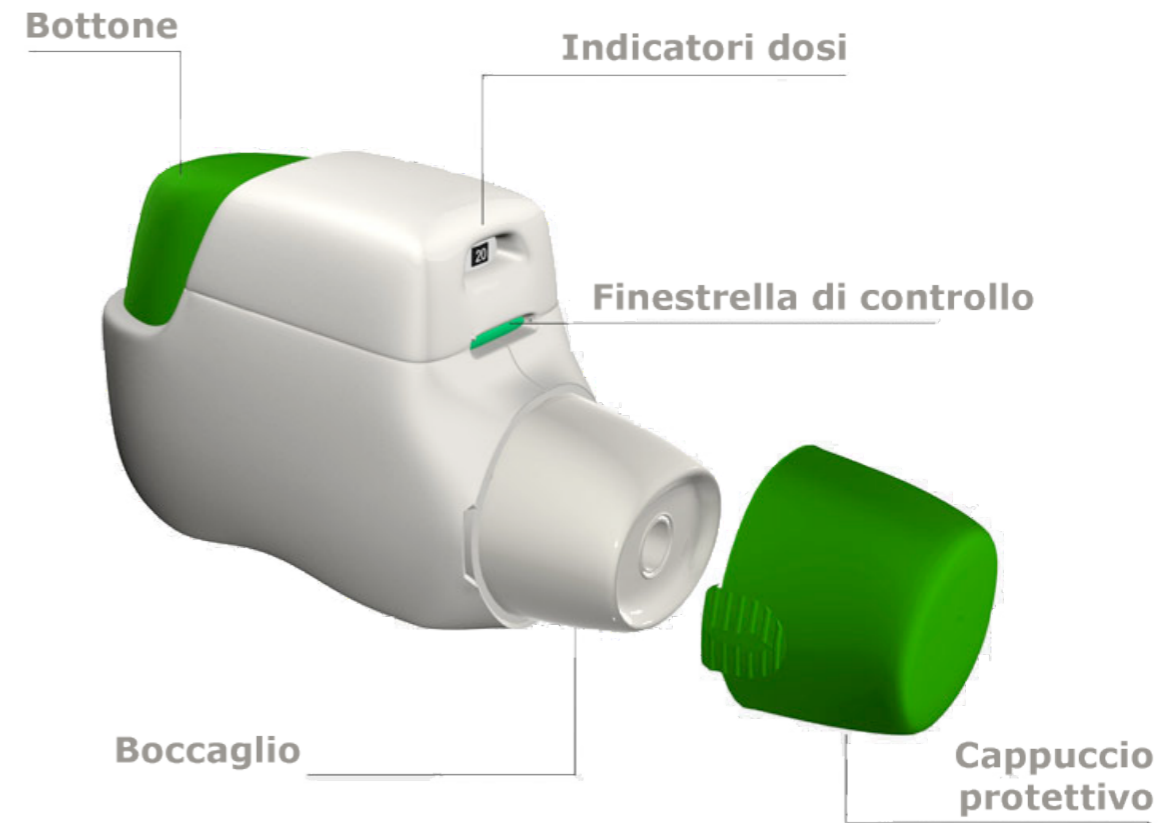
1. Svitare il cappuccio e rimuoverlo
2. Tenere l'inalatore verticale mentre si carica la dose (boccaglio verso l'alto)
3. Girare la base completamente fino a fondo corso, poi ruotare in senso contrario
4. Assicurarsi di sentire un click
5. Espirare lontano dall'inalatore
6. Posizionare il boccaglio in bocca e serrare bene le labbra attorno al boccaglio
7. Inspirare il più profondamente e rapidamente possibile
8. Allontanare il boccaglio dalla bocca e trattenere il respiro per 10 sec
9. Riposizionare il cappuccio e chiudere



## Genuair

Prima di usare l'inalatore, familiarizzare con Genuair (vd. immagine)

1. Premere e rilasciare il tasto verde ed espirare completamente lontano dall'inalatore
2. Afferrare saldamente il boccaglio con le labbra e inalare con forze e profondamente attraverso l'inalatore

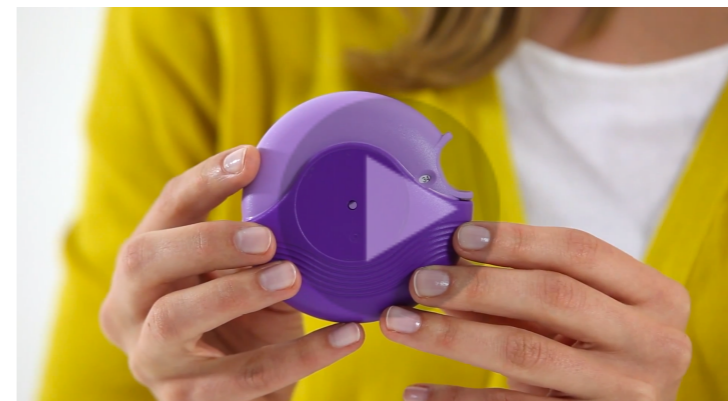


## Diskus

1. **Aprire il dispositivo**
2. **Far scorrere la leva da sinistra verso destra**
3. **Espirare lontano dall'inalatore**
4. **Posizionare il boccaglio in bocca e serrare bene le labbra attorno al boccaglio**
5. **Inspirare con flusso rapido e costante**
6. **Non espirare nel dispositivo**
7. **Allontanare il boccaglio dalla bocca e trattenere il respiro per 10 sec**
8. **Rimettere il cappuccio**



Un tipo di inalatore a polveri secche (Diskus)





## Respimat

1. **Mantenendo chiuso il cappuccio verde, premere il fermo di sicurezza e sfilare la base trasparente**
2. **Estrarre la cartuccia dalla scatola.**
3. **Inserire l'estremità stretta della cartuccia nell'inalatore e spingere finché non si senta un click**
4. **Reinserire la base trasparente.**
5. **Mantenere dritto l'inalatore, con il cappuccio verde chiuso. Ruotare la base nella direzione delle frecce rosse presenti sull'etichetta finché non si senta un clic (mezzo giro)**
6. **Far scattare il cappuccio verde ed aprirlo completamente**
7. **Espirare lentamente e completamente**
8. **Chiudere le labbra attorno alla parte terminale del boccaglio, senza coprire i fori di ventilazione. Rivolgere l'inalatore verso il fondo della gola**
9. **Inspirando lentamente e profondamente dalla bocca premere il bottone di erogazione della dose e continuare a inspirare lentamente quanto più a lungo possibile**
10. **Trattenere il respiro per 10 secondi**
11. **Estrarre il boccaglio dalla bocca e richiudere il cappuccio**



## Principali errori nella tecnica di utilizzo dei DPI

**Mancata foratura o apertura della dose**

**Mancata attivazione**

**Espirare nel boccaglio**

**Applicare un flusso inspiratorio troppo basso**

**Non espirare fino a volume residuo prima di inalare**

**Apnea inadeguata o inesistente**

**Non controllare il contatore per verificare se il device sia vuoto**

[\[50\]](#) [\[52\]](#)

È bene ricordare come sia buona norma sciacquare sempre la bocca dopo ogni erogazione per ridurre il rischio di irritazioni o candidosi del cavo orale.

## Buona manutenzione degli erogatori

Tutti i dispositivi inalatori possono essere colonizzati da patogeni provenienti dall'ambiente ed essere causa di infezione del tratto respiratorio del paziente, per tale ragione è necessario spiegare ai pazienti quanto sia importante l'igiene: pulire sempre gli erogatori dopo ogni trattamento e disinfettarli almeno 1 volta a settimana.

Particolare attenzione va posta alla gestione igienica dei nebulizzatori (pneumatici/ultrasuoni): la disinfezione dell'apparecchio va eseguita dopo ogni trattamento e soprattutto non va mai eseguito un uso promiscuo senza una sua corretta pulizia e disinfezione.

La pulizia può essere fatta utilizzando semplicemente acqua e sapone, i vari componenti vanno poi attentamente asciugati, poiché i batteri tendono a crescere dove è umido e bagnato, e richiusi in sacchetti di plastica con chiusura ermetica. L'asciugatura può essere migliorata collegando per qualche attimo il tubo del compressore al nebulizzatore dopo il risciacquo. [\[1\]](#)

Varie modalità di disinfezione:

**Far bollire i vari componenti del nebulizzatore per almeno 5 minuti (non è necessario il risciacquo)**

**Immergere i vari componenti in una soluzione costituita da candeggina e acqua in proporzioni 1:50 per almeno 3 minuti**

**Immergerli in alcool isopropilico per 5 minuti**

**Immergerli in perossido di idrogeno per 30 minuti**

**Immergerli in una soluzione di aceto bianco e acqua in proporzioni 1:3 per un'ora (da evitare nei pazienti con fibrosi cistica)**

Successivamente si procede al risciacquo con acqua sterile (ottenuta semplicemente facendo bollire per 5 minuti l'acqua del rubinetto) e all'asciugatura come sopra.

Si garantisce in questo modo non solo la mancata contaminazione ma anche il corretto funzionamento. È stato infatti descritto che la performance del nebulizzatore può modificarsi nel tempo a causa di procedure scorrette di pulizia e manutenzione e disinfezione. [\[1\]](#)



# Bibliografia

- 1 Arzu Ar, Dean Hess, Timothy R. Myers, Joseph L. Rau, PhD, : *Guida ai Dispositivi per l'Aerosolterapia per i Terapisti Respiratori*, 2a Edizione American Association for Respiratory Care 2009.
- 2 *European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers: Guidelines prepared by a European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers: Co-Chairmen of the Task Force: J. Boe, J.H. Dennis and B.R. O Driscoll. Eur Respir J 2001; 18: 228-242*
- 3 Ahmad Kantar, Assunta Santullo, Vincenzo Ragazzo: *Farmaco e device: un liaison importante*. Rivista della Società Italiana di Medicina Generale 2011.
- 4 *Linee guida pratiche basate sull'evidenza sull'uso dei distanziatori nel trattamento dell'asma bronchiale infantile*. Edizione 2008. Rivista di Immunologia e Allergologia pediatrica 01/2008:22-40
- 5 Bracci L.S., S. Aiolfi, Melani A.S. *Aerosolterapia con nebulizzatori a fini pneumologici. Revisione critica della letteratura: aspetti tecnici*. Rassegna di patologia dell'apparato respiratorio 2005;20;64-83.
- 6 Dean R., Hess PhD. *Nebulizers: Principles and Performance*. Respiratory Care, June 2000 Vol.45, n°6;pp. 609-622
- 7 Snidvongs K, Chaowanapanja P, Aeumjaturapat S, Chusakul S, Praweswararat P., *Does nasal irrigation enter paranasal sinuses in chronic rhinosinusitis?* Am J Rhinol. 2008 Sep-Oct;22(5):483-6.
- 8 Passàli D, Damiani V, Passàli FM, Passàli GC, Bellussi L., *Atomized nasal douche vs lavage in acute viral rhinitis*, Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 Sep;131(9):788-90
- 9 A.Michalopoulos E.Papadakis. *Inhaled Antiinfective Agents: Emphasis on Colisytin*. Infection 2010. 38:81-88
- 10 Susan M.Cheer, John Waugh, Stuart Noble: *Inhaled Tobramycin. A Review of its use in the management of pseudomonas aeruginosa infection in patient with Cystic Fibrosis*. Drugs 2003. 63:2501-2520.
- 11 Hallal A, Cohn SM, : *Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia. A pilot study*. Surg Infect 2007
- 12 Heinzl B, Eber E, Oberwaldner B, Haas G, Zach MS: *Effect of inhaled gentamicin prophylaxis on acquisition of Pseudomonas Aeruginosasin children with cystic fibrosis. A pilot study*. Pediatr Pulmonol 2002
- 13 Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, : *Aerosolized antibiotics and ventilator associated tracheobronchitis in the intensive care unit*. Crit care Med 2008
- 14 Falagas ME, Kasiakou SK: *Colistin :the revival of polymyxins for the management of multidrug resistant gram-negative bacterial infection*. Clin Infect Dis 2005
- 15 Stephen K, Kimberly N, Karen M: *Atreonam (for inhalation solution) for the treatment of chronic lung infection in patient with cystic fibrosis an evidence based review*. Care evidence 2011
- 16 Bruce K Rubin; *Mucolytics, Expectorants, and mucokinetic Medications*. Respir Care 2007;52(7):859-865.
- 17 Collin Wallis: *Mucolytic Therapy in cystic fibrosis*. J R Soc Med 2001;94:17-24.

- 18 Zhang L et al. *Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants*. Cochrane DatSyst Reviews 2008
- 19 Luo Z et al. *Nebulized hypertonic saline/salbutamol solution treatment in hospitalized children with mild to moderate bronchiolitis*. *Pediatr Int* 2009
- 20 Wark P. *Nebulized hypertonic saline for cystic fibrosis*. Cochrane Dat Syst Reviews 2009
- 21 Wills PJ et al. *Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis*. Cochrane Dat Syst Reviews 2006
- 22 Ross C Kory, S. Roger Hirsch: *Nebulization of N-Acetylcysteine Combined with a Bronchodilator in Patient with Chronic Bronchitis*. *Dis. Chest*, 54:6,
- 23 Jone AP. *Dornase alfa for cystic fibrosis*. Cochrane Dat Syst Review 2007
- 24 Anzueto A, Jubran A, Ohar OJ et al. *Effect of aerosolized surfactant in patient with stable chronic bronchitis*. *JAMA* 1997; 278(17):1426-1431).
- 25 Poole PJ Cochrane database System rev 2010:2 CD001287
- 26 Braga PC et al. *Giorn It Mal Tor* 2009; 63(4): suppl1-7
- 27 G.S.Gaude and S.Nadagouda: *Nebulized corticosteroids in the management of acute exacerbation of COPD*. *Lung India* 2010 Oct-Dec;27:230-235
- 28 Raissy HH, Blake K. *As Needed Use of Inhaled Corticosteroids for Management of Mild Persistent Asthma in Children*. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2011 Dec;24(4):231-233.
- 29 Hubner M et al.: *Comparative pharmacology, bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhaled glucocorticosteroids*. *Immunol Allergy Clin N Am* 2005; 25: 469–88.
- 30 Leach C et al. *Particle size of inhaled corticosteroids: dose it matter?* *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:S88-93.
- 31 Newman S et al. *High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma*. *Respir Med* 2006; 100: 375–84.
- 32 Dicipinigaitis PV : *Effect of tiotropium on cough reflex sensitivity in acute viral cough*. *Lung* 2008;186:369-74.
- 33 P.L.Paggiaro, B.Vagaggini,A.Di Franco, M.Zingoni,M.Fano,M.Biraghi:*Efficacy of nebulized Flunisolide combined with Salbutamol and Ipratropium Bromide in stable patient with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease*. *Respiration* 2006;73:603-609.
- 34 Zhang L, Sanguebsche LS. *The safety of nebulization with 3 to 5 ml of adrenaline (1:1000) in children: an evidence based review*]. *J Pediatr (Rio J)*. 2005 Jul-Aug;81(4):353; 353-4.
- 35 Sanchez I, De Koster J, Powell E, WolsteinR, Chernick V: *Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis*. *J Pediatr* 122, 145, 1993.
- 36 Ciprandi G, Varricchio A, Capasso M, et al. *Intranasal flunisolide treatment in children with adenoidal hypertrophy*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007;20:121-31.

- 37 Ciprandi G, Varricchio A, Capasso M, et al. *Hypertonic saline solution in children with adenoidal hypertrophy: preliminary evidence.* Eur J Inflamm 2007;5:1721-7.
- 38 Coticchia J, Zuliani G, Coleman C, et al. *Biofilm surface area in the pediatric nasopharynx: chronic rhinosinusitis vs. obstructive sleep apnea.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007;133:110-4.
- 39 Vaughan WC et al. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Dec; 127(6): 558-68
- 40 Vaughan WC, Carbalho G. *Use of nebulized antibiotics for acute infections in chronic sinusitis.* Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 127:558-568.
- 41 Scheinberg PA, Otsuji A. *Nebulized antibiotics for the treatment of acute exacerbations of chronic rhinosinusitis.* Ear Nose Throat J 2002; 81: 648-652
- 42 Waisman Y, Klein BL, Boenning DA, Young GM, Chamberlain J et al: *Prospective randomized double-blind study comparing Lefepinephrine and racemic epinephrine aerosols in the treatment of laryngotracheitis (croup).* Pediatrics 89, 302, 1992.
- 43 Sims MW: *Aerosol therapy for obstructive lung diseases: device selection and practice management issues.* Chest 2011 Sep;140(3): 781-8
- 44 Dhand R, Dolovich M, Chipps B, Myers TR, Restrepo R, Farrar JR. *The role of nebulized therapy in the management of COPD: evidence and recommendations.* COPD 2012 Feb; 9(1): 58-72
- 45 Wright et al. *Qual Saf Health Care* 2002;11:376-382
- 46 Cotes CJ: *Cochrane library Issue Oxford update* 2002
- 47 Ewert R, Gläser S, Bollmann T, Schäper C. *Inhaled iloprost for therapy in pulmonary arterial hypertension.* Expert Rev Respir Med. 2011 Apr;5(2):145-52.
- 48 Ari A, Fink JB.: *Guidelines for aerosol devices in infants, children and adults: which to choose, why and how to achieve effective aerosol therapy.* Expert Rev Respir Med 2011 Aug;5(4):561-72.
- 49 George CM, Howard-Thompson A, Schrock SD, *Inhalation therapy: help patients avoid these mistakes.* J Fam Pract 2011 Dec;60(12):714-21.
- 50 National Institute for Clinical Excellence (Nice). *Guidance on the use of inhaler systems (devices) in children under the age of 5 years with chronic asthma.* LG n. 10, 2000. www.nice.org
- 51 Sharon D Horner. *Review: various devices for delivery of aerosol treatment can be equally efficacious* Evid Based Nurs 2005 8: 106
- 52 Wright J., Brocklebank D., Ram F. *Inhaler devices for the treatment of asthma and chronic obstructive airways disease (COPD).* Qual Saf Health Care 2002; 11:376-382.