"Questo volumetto costituisce un contributo fondamentale per il presente ed il futuro della terapia aerosolica. In esso, grazie ad alcune osservazioni rigorosamente sperimentali, l'autore è in grado di fornire alcune considerazioni pratiche di rilevanza immediata: quanto farmaco rimane nell'ampolla dopo una seduta di aerosol, quanto ne viene nebulizzato nel tempo, le caratteristiche granulometriche ed il rapporto Ti/Ttot. Mediante questi parametri sarà possibile determinare il dosaggio dei farmaci e/o i tempi di esposizione dei pazienti."

Alfonso Angrisano
Divisione di Pediatria
Presidio Ospedaliero "M.Melloni"- Milano

Luigi Di Berardino medico ricercatore, libero professionista.

Negli anni 70 si occupa in laboratorio, dell'interferenza dei farmaci sul sistema immunitario.
Negli anni 80 è pediatra presso l'Ospedale di Bollate, dove coordina l'attività del centro di allergologia pediatrica.
Negli anni 90 è responsabile medico di industrie operanti nel settore allergologico e medicale.
È autore di 4 libri e di oltre 90 pubblicazioni.

ISBN 88-87205-00-0

~~£ 20.000~~
OMAGGIO

Una nuova proposta per la terapia aerosolica

Una nuova proposta per la terapia aerosolica

Una nuova proposta per la terapia aerosolica

Luigi Di Berardino

SYNTAGMA EDIZIONI

ISBN 88-87205-00-0
"Una nuova proposta per la terapia aerosolica"

© 1997 Syntagma s.r.l.
Piazza Borromeo 14, 20123 Milano

Tutti i diritti di riproduzione,
traduzione e adattamento parziale o totale,
con qualunque mezzo, sono riservati.

Prima edizione: settembre 1997

SYNTAGMA EDIZIONI

PRESENTAZIONE

In uso da oltre 40 anni, l'aerosolterapia ha assunto oggi un ruolo di primaria importanza nella cura delle malattie broncopolmonari.
In campo pediatrico, possiamo addirittura sostenere che l'aerosol costituisce la vera e propria novità terapeutica dell'ultimo decennio; questa metodica, infatti si è imposta all'attenzione di tutti per l'efficacia, la rapidità di azione, la relativa facilità d'uso, l'apparente assenza di effetti collaterali ed ha radicalmente modificato le strategie terapeutiche delle malattie respiratorie nell'infanzia.
Inizialmente, l'utilizzo della via aerosolica per la somministrazione topica dei farmaci è stato caratterizzato dal più assoluto empirismo.
Solo successivamente il medico ed in particolare il pediatra ha imparato a conoscere meglio non solo le caratteristiche dei farmaci disponibili, ma anche i vari dispositivi ed apparecchi erogatori proposti dal mercato.
Così nei nostri ambulatori e nelle nostre corsie si è iniziato a parlare di dimensioni delle particelle aerosoliche, di distanziatori, di apparecchi ad ultrasuoni, di osmolarità dei farmaci e così via: primi importanti passi avanti verso una razionalizzazione della terapia topica delle vie aeree mediante aerosol che siamo ancora molto lontani dall'aver raggiunto.
In questo contesto si inserisce questo volumetto che , come potrà' facilmente verificare il lettore costituisce, al di là della retorica, un contributo fondamentale, oltre che del tutto originale, per il presente ed il futuro della terapia aerosolica.
In esso l'autore è in grado di fornire alcune considerazioni pratiche di rilevanza immediata grazie ad alcune osservazioni rigorosamente sperimentali: quanto farmaco rimane nell'ampolla dopo una seduta di aerosol, quanto ne viene nebulizzato nel tempo, le caratteristiche granulometriche ed il rapporto Ti/Ttot. Mediante questi parametri sarà possibile determinare il dosaggio dei farmaci e/o i tempi di esposizione dei pazienti. Non è poco!
Un'opera quindi che espone con chiarezza alcuni concetti che, benchè di non sempre facile comprensione per la loro complessità, sono fodamentali ed innovativi e che lascia ampio spazio alle osservazioni ed alle ricerche personali.

Un importante e bel lavoro che non solo colma alcune lacune delle nostre conoscenze e offre parecchi spunti di approfondimento, ma può aiutare tutti noi a razionalizzare l'utilizzo di una terapia che il numero di prescrizioni dimostra avere sempre più rilevanza nella pratica quotidiana di assistenza ai malati.

Alfonso Angrisano
Divisione di Pediatria
Presidio Ospedaliero " M. Melloni" -Milano

PREFAZIONE DELL' AUTORE

Uno dei principali obiettivi terapeutici è quello di limitare l'intervento all'organo malato per ottenere il massimo beneficio al minor costo.
L'aerosolterapia da sempre costituisce la risposta a questa necessità nel trattamento delle patologie dell'apparato respiratorio.
Ancora oggi ciò che limita l'uso dell'aerosolterapia sono i lunghi tempi di esecuzione e, soprattutto, l'impossibilità di definire con precisione il dosaggio somministrato.
Lo sviluppo tecnologico ha permesso di ridurre i tempi di somministrazione del farmaco dandoci l'opportunità di trovare una soluzione al problema del dosaggio.
Questo libretto contiene i risultati del lavoro svolto e le nuove proposte per un aerosolterapia rapida e quantificabile. Tali risultati potrebbero rappresentare la premessa per raggiungere l'ulteriore obiettivo di effettuare la terapia a dosaggi effettivi e predefiniti. Si consiglia di verificare prima della prescrizione, tutte le informazioni relative ai farmaci riportate in questo volume. Nel testo, se non altrimenti specificato, si fa riferimento al soggetto adulto. Chiedo venia per eventuali omissioni.

L'autore ringrazia il Dr. Fabrizio Della Torre, il Dr. Valentino Gaffuri Riva della divisione di pneumologia dell'INRCA-IRCCS di Casatenovo (LC) e Federica Di Berardino per la loro disponibilità e l'attiva collaborazione.

INDICE

1. Considerazioni sulla produzione e sulla diffusione di un aerosol nelle vie aeree ..... pag. 6

2. Sistemi di terapie inalatorie in uso ..... pag. 9

3. Ottimizzazione della terapia aerosolica ..... pag. 15

4. Calcolo della quantità di farmaco che si deposita nell'albero tracheobronchiale mediante uno studio granulometrico e la quantificazione del farmaco che la macchina nebulizza nel tempo
   - 4.a Studio granulometrico ..... pag. 17
   - 4.b Determinazione della quantità di farmaco nebulizzato nel tempo ..... pag. 21

5. Calcolo del dosaggio terapeutico: una nuova proposta
   - 5.a Considerazioni introduttive ..... pag. 23
   - 5.b Calcolo ..... pag. 26
   - 5.c Considerazioni conclusive ..... pag. 27

1. Considerazioni sulla produzione e sulla diffusione di un aerosol nelle vie aeree

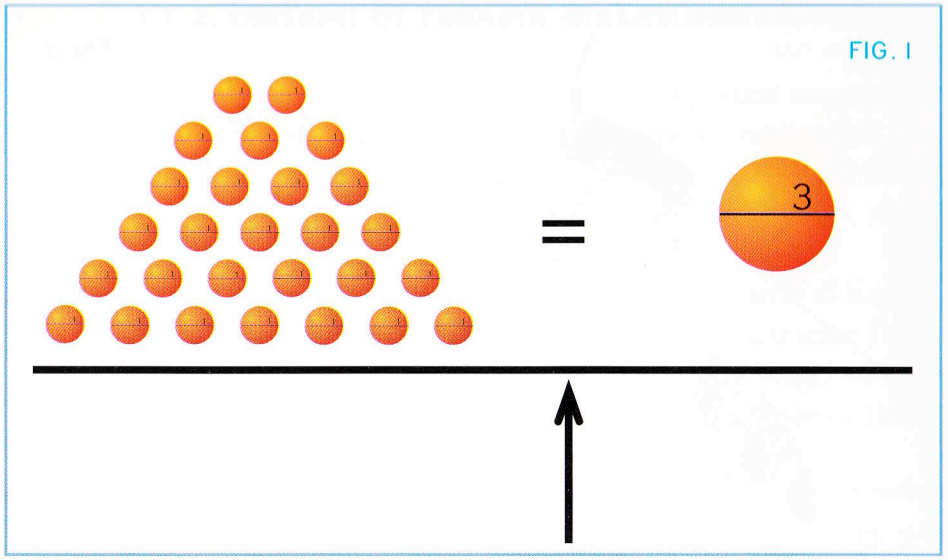
L'aerosol è una sospensione di particelle liquide o solide nell'aria che può essere respirata a scopo terapeutico.

Gli aerosol terapeutici prodotti da tutti i mezzi finora utilizzati sono costituiti da particelle di grandezza variabile e sono pertanto detti eterodispersi.

Il parametro più utilizzato per valutare la distribuzione delle particelle prodotte da un aerosol è il diametro aerodinamico mediano della massa (MMAD - Mass Median Aerodynamic Diameter) che esprime una percentuale.
Ad esempio MMAD 2µm significa che il 50% delle particelle ha un diametro inferiore ai 2µm e il rimanente 50% superiore. Possiamo immaginare due piatti della bilancia riempiti con diverse quantità di particelle che si mantengono in equilibrio.

La massa delle particelle prodotte è di fondamentale importanza in quanto esprime la grandezza delle stesse e quindi la sostanza in esse contenuta.
Il volume di massa aumenta in proporzione cubica rispetto al diametro, infatti 1 particella grande 3µm di diametro contiene una quantità di sostanza pari a quella presente in 27 particelle da 1µm (fig.1). Ne consegue che la quasi totalità dei farmaci somministrati sono trasportati dalle particelle più grandi.
Gli studi granulometrici indicano che la quasi totalità dei farmaci nebulizzati sono trasportati da particelle di grandezza variabile fra 0.5 e 5µm.

Per non aumentare l'impatto inerziale il flusso di nebulizzazione in uscita dovrebbe essere uguale e non superiore al flusso d'inspirazione del paziente (20 - 40 l/min.).
Le particelle più veloci non riescono a cambiare, durante l'inalazione, la direzione di volo e si depositano nell'orofaringe.



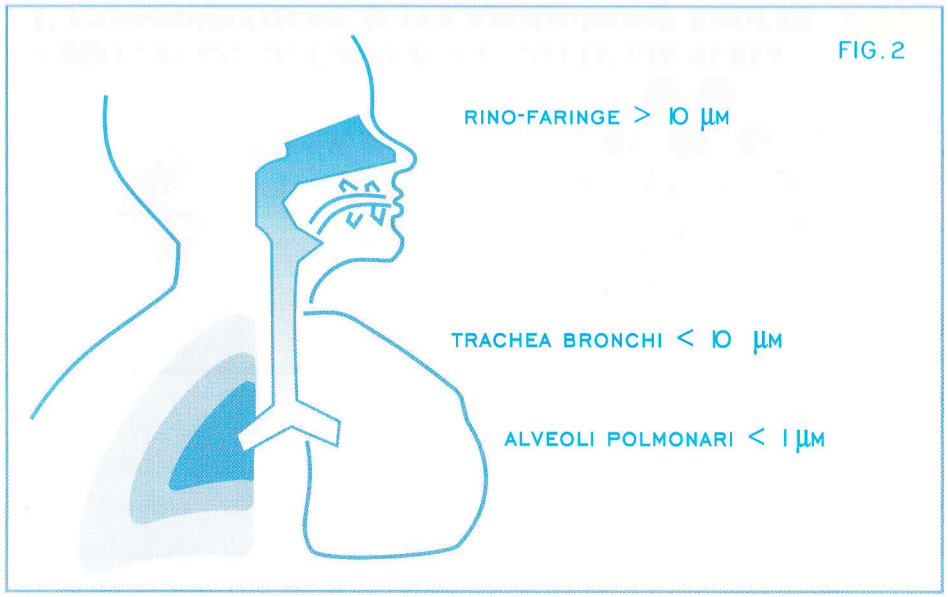
La quantità di sostanza che diffonde nelle vie aeree deve essere considerata non globalmente ma per distretti: rinolaringeo, tracheobronchiale e polmonare. Esiste un rapporto fra la dimensione delle particelle e la loro capacità di penetrare nelle vie aeree.
In linea di massima può essere così schematizzato (fig.2):

> 10 µm rino-faringe,
< 10 µm trachea - bronchi
< 1 µm alveoli polmonari
< 0,5 µm rimangono in sospensione e sono espulse durante l'espirazione.

Gli aerosol destinati al trattamento dell'apparato tracheobronchiale dovrebbero:

1. essere inalati per via buccale,
2. essere costituiti prevalentemente da particelle di grandezza compresa fra 0,5 e 5 µm definita "frazione respirabile".

È necessario che i farmaci in sospensione (insolubili) abbiano un particolato iniziale molto piccolo (inferiore ad un 1µm) poichè un particolato di grandezza maggiore non può essere nebulizzato a granulometria terapeutica.



Il flusso di respirazione nasale è per sua natura turbolento, in quanto il naso è un organo morfologicamente strutturato per la depurazione dell'aria, mentre il flusso tracheo bronchiale tende a essere laminare. La respirazione nasale di un aerosol lascia nel naso gran parte delle particelle che successivamente scendono nel rino-faringe e quindi sono deglutite (canale alimentare).

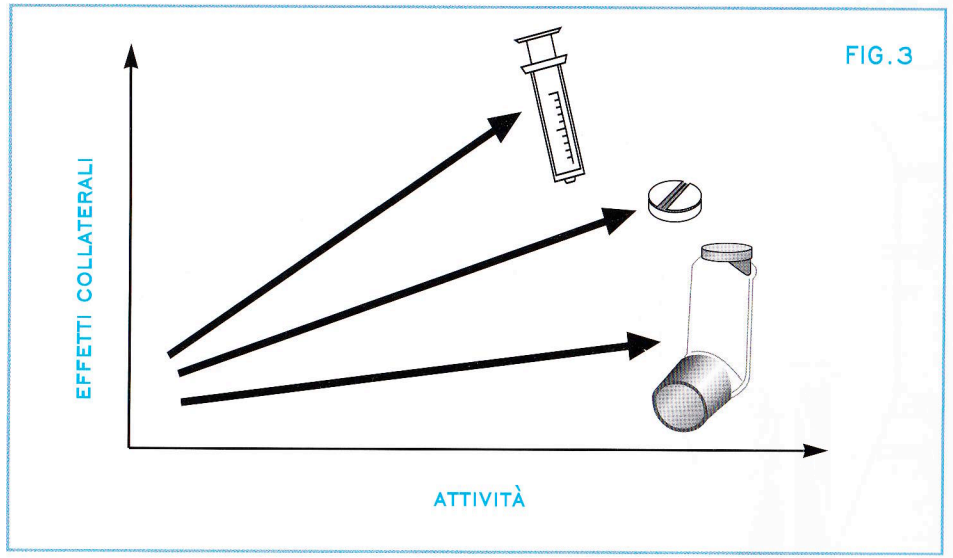
La clearance mucociliare genera un trasporto discendente dal naso ed uno ascendente dai bronchi.

Da queste considerazioni preliminari possiamo dedurre che, per poter far utilizzare correttamente la terapia aerosolica, è necessario conoscere:

1. *le caratteristiche tecniche del sistema nebulizzatore*
2. *le caratteristiche fisico-chimiche del farmaco utilizzato*
3. *come il sistema nebulizza il farmaco prescelto*
4. *le caratteristiche antropometriche del paziente.*

2. Sistemi di terapia inalatoria in uso

L'obiettivo della terapia inalatoria è quello di portare una concentrazione nota di farmaco in un distretto delle vie respiratorie, evitando il più possibile che si depositi in altre sedi. Se l'obiettivo è raggiunto i vantaggi di questa terapia sono indiscutibili : massima efficienza al minor costo farmacologico.
Pertanto il razionale d'uso della via inalatoria è quello di limitare l'azione dei medicamenti all'organo bersaglio (solitamente l'albero tracheobronchiale) poichè ciò comporta: una maggiore rapidità d'azione, l'impiego di dosaggi minori e conseguenti ridotti effetti collaterali.



La terapia inalatoria costituisce senza dubbio uno dei presidi terapeutici più utilizzati, soprattutto in età pediatrica, per la terapia delle affezioni comuni delle vie aeree.
Recentemente la terapia inalatoria ha trovato una importanza specifica ed un suo ruolo più preciso nelle affezioni bronchiali ed in particolare nell'asma da quando è stato possibile nebulizzare farmaci ad attività broncodilatatoria ed antinfiammatoria.
L'uso frequente di tale terapia è probabilmente dovuto alla rilevanza dell'eziopatogenesi atopica nei pazienti che soffrono di

patologie respiratorie ricorrenti e alle recenti acquisizioni sugli aspetti peculiari della flogosi allergica, sui suoi meccanismi d'insorgenza, di mantenimento e di cronicizzazione.

Da oltre venti anni sono disponibili per la terapia inalatoria cinque sistemi diversi:

1 gli apparecchi nebulizzatori pneumatici (fig.4)
2 gli apparecchi nebulizzatori ad ultrasuoni (fig.5)
3 gli aerosol dosati MDI (Metered Dose Inhaler) (fig.6)
4 gli aerosol dosati BAI (Breath Actuated Inhaler)
5 gli aerosol dosati DPI (Dry Powder Inhaler)

1 GLI APPARECCHI NEBULIZZATORI PNEUMATICI

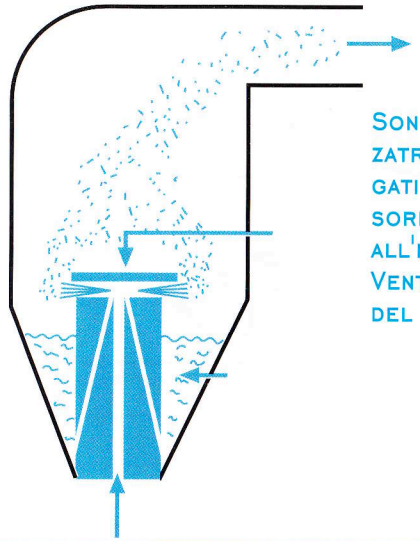


FIG. 4

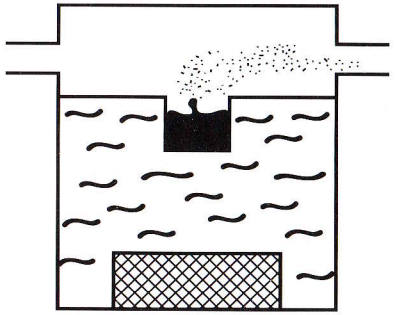
SONO COSTITUITI DA UN'AMPOLLA NEBULIZZATRICE E DA UN COMPRESSORE COLLEGATI TRA LORO DA UN TUBO. IL COMPRESSORE EROGA L'ARIA NECESSARIA PERCHÈ ALL'INTERNO DELL'AMPOLLA, PER EFFETTO VENTURI, SI PRODUCA LA NEBULIZZAZIONE DEL FARMACO.

I fattori attuali che condizionano negativamente il buon utilizzo terapeutico dei nebulizzatori pneumatici sono:

1 il tempo (preparazione, esecuzione e lavaggio troppo lunghi),
2 il dosaggio terapeutico effettivo (difficile da quantificare).
3 la concentrazione del soluto nel tempo.

2 GLI APPARECCHI NEBULIZZATORI AD ULTRASUONI

FIG. 5



SONO COSTITUITI DA TRASDUTTORE DI ULTRASUONI E DA UNA VASCHETTA DI AEROSOLIZZAZIONE. LE VIBRAZIONI ULTRASONICHE TRASMESSE ATTRAVERSO IL LIQUIDO DI CONDUZIONE ALLA VASCHETTA CONTENENTE IL FARMACO GENERANO LA NEBULIZZAZIONE DELLO STESSO.

I fattori che condizionano negativamente il buon utilizzo terapeutico dei nebulizzatori ad ultrasuoni sono:

1 il tempo, anche se mediamente inferiore alla durata d'impiego dei nebulizzatori pneumatici (preparazione, esecuzione e lavaggio comunque troppo lunghi),
2 il dosaggio terapeutico effettivo (difficile da quantificare).
3 la frammentazione (impiegano la stessa frequenza di oscillazione per prodotti diversi alcuni farmaci potrebbero non essere completamente nebulizzati),
4 l'incremento di temperatura,
5 la concentrazione del soluto nel tempo.

3 GLI AEROSOL DOSATI (MDI, METERED DOSE INHALER).

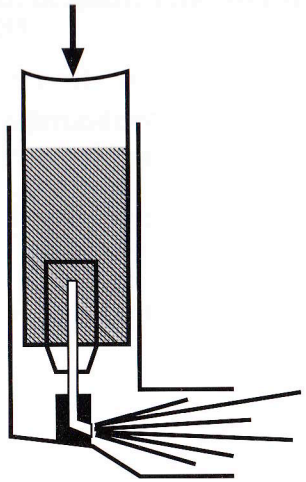


FIG. 6

SONO COSTITUITI DA BOMBOLETTE PRESSURIZZATE CHE CONTENGONO IL FARMACO UNITAMENTE AL GAS PROPELLENTE. AD OGNI ATTIVAZIONE GENERANO UNA QUANTITÀ NOTA DI FARMACO.

Fattori che condizionano negativamente il buon utilizzo terapeutico degli MDI sono:

1 Inadeguatezza per la terapia del bambino piccolo e del paziente non collaborante,
2 la terapia è affidata e limitata ad uno o a pochi atti inspiratori,
3 la coordinazione temporale è inefficiente o spesso manca,
4 la necessità di associare un distanziatore, è da ritenersi quasi obbligata poiché la velocità delle particelle in uscita è molto elevata (a 8 cm dal boccaglio 10 m/sec) (fig. 7),

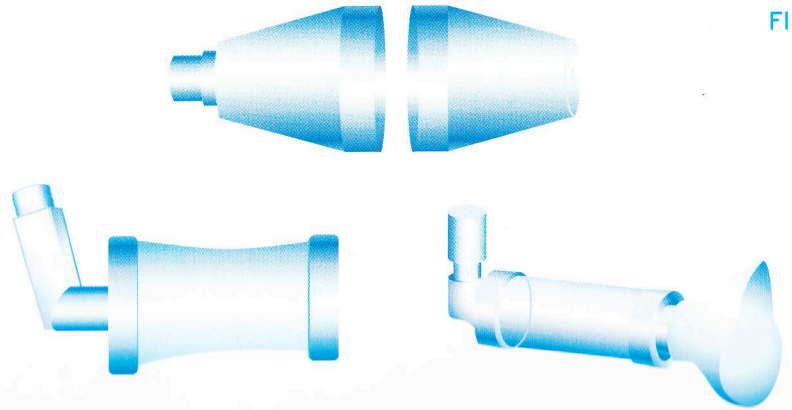


FIG. 7

5 la difficoltà di trattare le vie aeree più piccole in quanto la prima aria inspirata è priva di farmaco,
6 la possibilità di creare una dipendenza psichica.

4 GLI AEROSOL DOSATI (BAI, BREATH ACTUATED INHALER).

Fattori che condizionano negativamente il buon utilizzo terapeutico degli MDI di seconda generazione (BAI, breath actuated inhaler) sono:

1 Inadeguatezza per la terapia del bambino piccolo,
2 non sono disponibili per molti farmaci,
3 la terapia affidata e limitata ad uno o a pochi atti inspiratori,
4 la difficoltà di trattare le vie aeree più piccole in quanto la prima aria inspirata è priva di farmaco,
5 la possibilità di creare dipendenza psichica.

5 GLI AEROSOL DOSATI (DPI, DRY POWDER INHALER).

Fattori che condizionano negativamente il buon utilizzo terapeutico dei DPI sono:

1 Inadeguatezza per la terapia del bambino piccolo e del paziente non collaborante,
2 richiesta generalmente di un alto flusso inspiratorio (superiore a 40 - 60 l/min.),
3 l'inalazione di povere può indurre fenomeni irritativi (tosse e broncospasmo),
4 la presenza di particelle agglomerate dovute all'alta igroscopia della polvere,
5 non sono disponibili per molti farmaci,
6 la terapia è affidata e limitata ad uno o a pochi atti inspiratori,
7 la difficoltà di trattare le vie aeree più piccole in quanto la prima aria inspirata è priva di farmaco,
8 la possibilità di creare dipendenza psichica.

Da queste osservazioni e considerando che molto spesso il paziente sottoposto alla terapia inalatoria ha un età pediatrica, possiamo evincere che la nebulizzazione tradizionale mediante apparecchi pneumatici possa dare dei vantaggi rispetto agli altri sistemi di erogazione.

La terapia aerosolica mediante tali apparecchi deve tuttavia essere resa più semplice e veloce per ottenere una maggior aderenza alla prescrizione e una migliore accettazione da parte del paziente.
Il paziente spesso non ha il tempo per sottoporsi a lunghe terapie soprattutto quando la malattia non è così grave da alterare la qualità della vita.

Attualmente una terapia aerosolica viene effettuata in 5 - 15 minuti, durante i quali il paziente compie circa 15 - 25 atti inspiratori al minuto che trasportano il farmaco. Se consideriamo la possibilità di raggiungere l'obiettivo terapeutico anche medicando con gli MDI, una sola inspirazione, è probabile che pochi minuti di aerosol siano più che sufficienti a garantire che una quantità personalizzata di farmaco si distribuisca in modo omogeneo nel tratto respiratorio desiderato.

La terapia aerosolica prevede l'interazione di due sistemi: il paziente e la macchina nebulizzatrice. In questi ultimi anni abbiamo osservato il tentativo continuo di perfezionare le macchine poiché, essendo automi a stati definiti, possono essere studiati in tutti i dettagli e migliorati secondo le necessità. Al contrario il paziente, automa a stati non definiti, presenta sostanziali variazioni che spesso sono sconosciute e imprevedibili.

Ed allora? è inutile speculare sugli aspetti che comportano irrilevanti differenze quali-quantitative ma è necessario conoscere quanto farmaco il paziente inala con un atto inspiratorio. E' fondamentale sapere le caratteristiche tecniche dell'apparecchio prescelto e soprattutto come nebulizza il farmaco che si intende somministrare. Infatti sistemi di nebulizzazione diversi possono nebulizzare lo stesso farmaco in modo diverso producendo risultati terapeutici differenti.
Pertanto la conoscenza di come l'apparecchio nebulizza il farmaco nel tempo (output) è una condizione necessaria per calcolare la quantità di farmaco somministrata, conoscenze che consentiranno al medico di personalizzare e di adeguare la prescrizione alla realtà fisica clinica del suo paziente.

3. Ottimizzazione della terapia aerosolica

Per raggiungere una prescrizione ottimale e personalizzata è opportuno analizzare i seguenti parametri:

Relativi alla macchina

- definire la grandezza delle particelle ed i relativi volumi trasportati,
- calcolare i volumi aerosolizzati nel tempo,
- definire la quantità di farmaco nebulizzata nel tempo (output nei primi minuti)
- conoscere l'eventuale quantità di farmaco che rimane legata alle pareti dell'ampolla,

Relativi al paziente

- conoscere le caratteristiche antropometriche,
- definire i parametri ventilatori.

Relativi ai farmaci

- conoscere le caratteristiche chimico fisiche ed in particolare l'osmolarità in quanto le soluzioni impiegate per l'aerosol terapia devono essere isotoniche.

E' noto che il contatto con le mucose tracheo bronchiali di soluzioni, sia ipo che ipertoniche, possano determinare una ostruzione bronchiale. In tabella 1 e 2, sono riportati i corticosteroidi e i β-2agonisti attualmente disponibili in commercio. In tabella 3 sono segnalati i valori osmolari di alcuni prodotti.

Tabella 1 corticosteroidi

molecola	nome comm.le	sol. o sosp.	quantità
Beclometasone dip.	Clenil-a	sosp.	400 µg/ml
	Becotide	sosp.	200 µg/ml
Flunisolide	Lunibron-A	sol.	1 mg/ml
	Syntaris br.	sol.	1 mg/ml
	Nisolid	sol.	1 mg/ml
Betametasone	Fluororinil *	sosp.	5 mg/ml

* Consigliato per aerosol nasale.

TABELLA 7 ADRENALINA

			MMAD		A	B	B-A
		5%	50%	95%	%< µm	%< 4.6µm	Deposito Tracheobr.
Adrenalina	1° min.	0,97µm	1,99µm	3,47µm	5,6053	99,885	94,2797
Adrenalina	3° min.	0,96µm	1,92µm	3,44µm	5,9318	99,885	93,9532

TABELLA 8 MUCOLITICI

			MMAD		A	B	B-A
		5%	50%	95%	%<1µm	%< 4.6µm	Deposito Tracheobr.
Sobrerolo	1° min.	0,77µm	1,67µm	2,90µm	13,416	100	86,58µm
	3° min.	0,72µm	1,58µm	2,95µm	16,586	100	83,41µm
Tiopranina	1° min.	1,06µm	2,19µm	3,8µm	3,768	99,517	95,749
	3° min.	1,14µm	2,38µm	4,33µm	2,603	97,501	94,898
Acetilcisteina	1° min.	1,16µm	2,29µm	3,82µm	2,28	99,566	97,286
	3° min.	1,13µm	2,27µm	4,02µm	2,6259	99,067	96,4411

TABELLA 9 ANTIBIOTICI

			MMAD		A	B	B-A
		5%	50%	95%	%<1µm	%< 4.6µm	Deposito Tracheobr.
Tiamfenicolo	1° min.	1,11µm	2,38µm	4,1µm	1,9523	98,86	96,9077
	3° min.	1,18µm	2,33µm	4,01µm	2,0803	99,102	97,0217
Ceftazidima p.	1° min.	1,29µm	2,68µm	4,33µm	0,8693	97,622	96,7527
	3° min.	1,2µm	2,68µm	4,65µm	2,1787	94,375	92,1963

4.B DETERMINAZIONE DELLA QUANTITÀ DI FARMACO NEBULIZZATO NEL TEMPO

Lo studio è stato effettuato con: beclometasone dipropionato, flunisolide e salbutamolo.
E' stato valutato l'eventuale legame del farmaco all'ampolla e la quantità di principio attivo nebulizzato nel tempo.
Questi dati sono stati ottenuti con la collaborazione delle aziende produttrici che hanno determinato il farmaco nei volumi residuati dopo l'aerosol mediante HPLC. "Ampolla" indica quanto farmaco resta nel sistema dopo un contatto di tre minuti. I volumi riportati indicano quanto farmaco è stato nebulizzato nelle prove seguite singolarmente ai tempi indicati.
Nelle tabelle e figure 10-12 sono riportati i volumi e la quantità di farmaco nebulizzato a 1, 2 e 3 minuti.

TABELLA 10 BECLOMETASONE DIPROPIONATO

Basale		ampolla	1 minuto		2 minuti		3 minuti	
ml	µg	µg	ml	µg	ml	µg	ml	µg
2	800	5,7	0,30	222	0,83	460	1,2	615

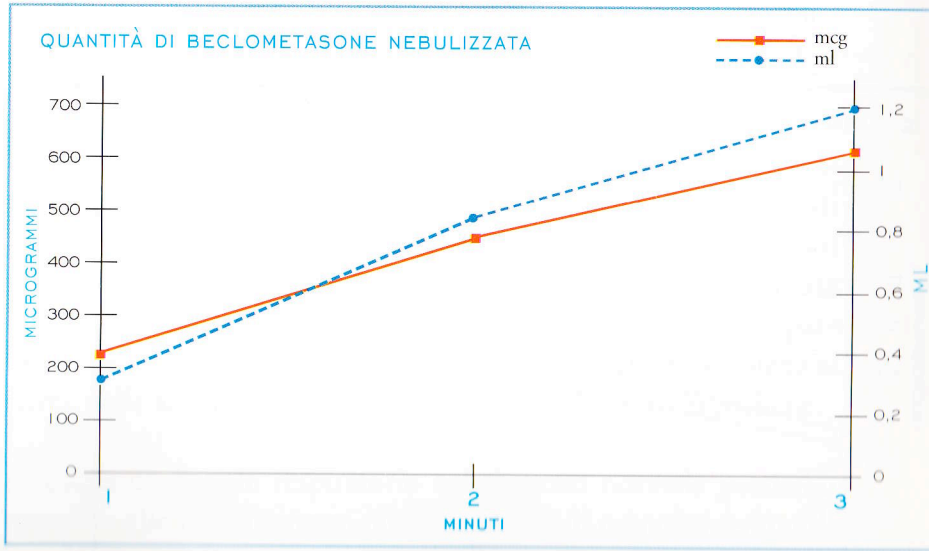


TABELLA 11 FLUNISOLIDE

Basale		ampolla	1 minuto		2 minuti		3 minuti	
ml	µg	µg	ml	µg	ml	µg	ml	µg
2	1000	0	0,35	298	0,84	433	1,16	593

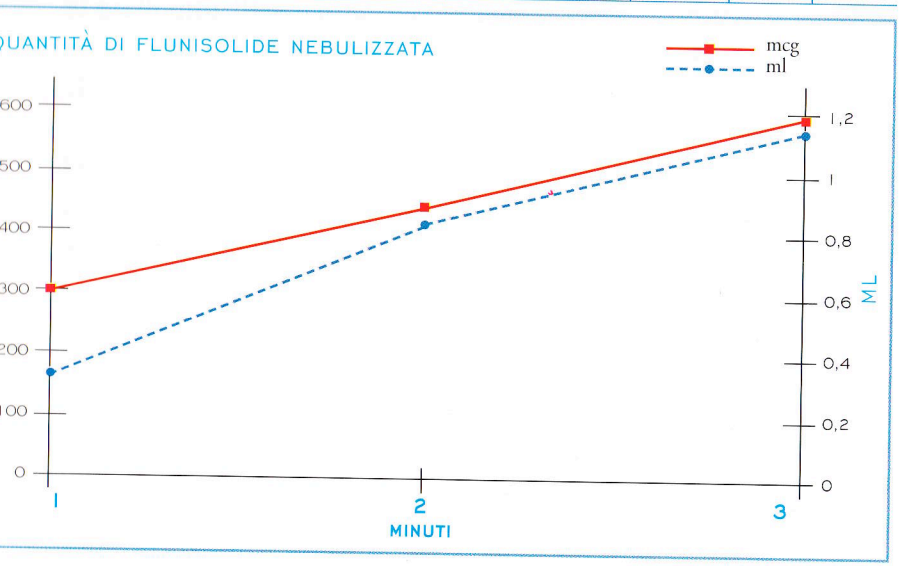
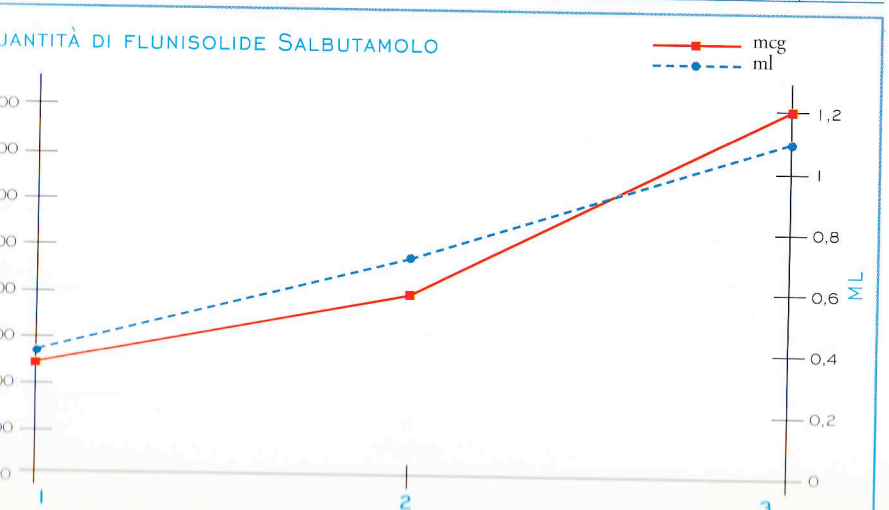


TABELLA 12 SALBUTAMOLO

Basale		ampolla	1 minuto		2 minuti		3 minuti	
ml	µg	µg	ml	µg	ml	µg	ml	µg
2	2500	0	0,4	245	0,74	419	1,1	796



Nella tabella 13 sono riportati i volumi nebulizzati nel tempo con gli altri farmaci utilizzati.

TABELLA 13

Farmaco	ml	mg/ml	ml al 1° min.	ml al 3° min.
Sol. Fisiologica	2	-	0,45	1,09
Adrenalina	2	1	0,43	1,09
Sobrerolo	3	13,3	0,43	0,97
Tiopramina	3	66,6	0,36	0,81
Acetilcisteina	3	100	0,40	0,88
Tiamfenicolo	5	100	0,47	1,11
Ceftazidima p.	3	333	0,30	0,73

I risultati indicano che i farmaci studiati non si legano alle pareti dell'apparecchio utilizzato e che la fuoriuscita dei principi attivi ha un andamento progressivo e lineare.

5. CALCOLO DEL DOSAGGIO TERAPEUTICO: UNA NUOVA PROPOSTA

5.A CONSIDERAZIONI INTRODUTTIVE

L'obiettivo prevalente dell'aerosol terapia è quello di trattare le malattie del distretto tracheobronchiale.

Conosciamo la percentuale di farmaco che si deposita nel distretto tracheobronchiale, ovvero quella inglobata nelle particelle di grandezza variabile fra 1 e 4,6 µm. Infatti la quantità di farmaco trasportata dalle particelle inferiori a 1µm può essere trascurata poiché è molto piccola (circa l'1%) mentre quella legata alle particelle maggiori di 4,6 µm non deve essere considerata poiché si ferma nelle alte vie aeree e non raggiunge il distretto bronchiale.

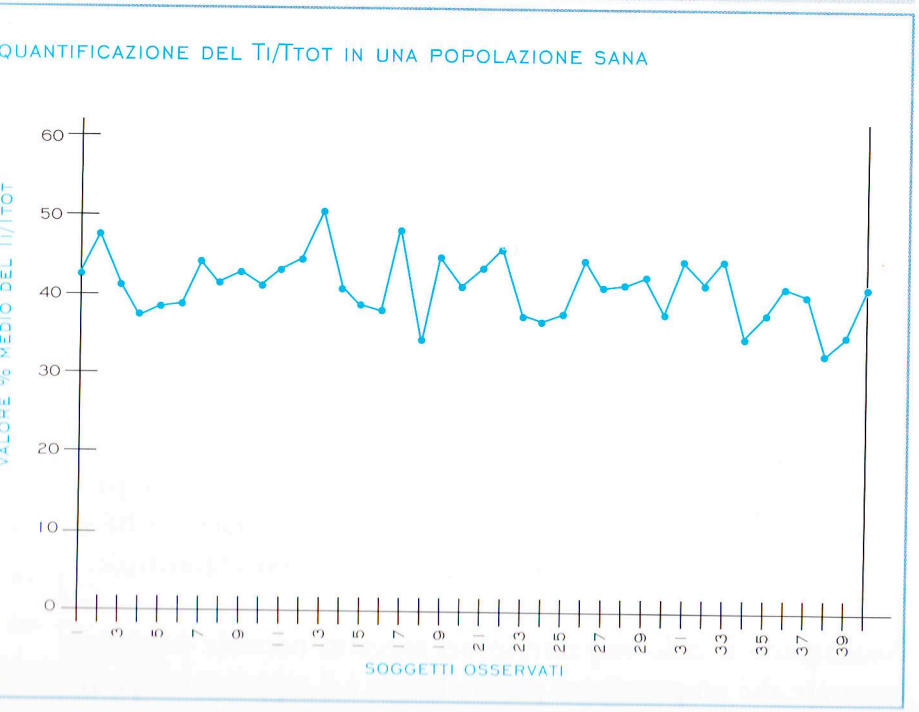
Analizzando il ciclo respiratorio nel soggetto normale possiamo osservare che un parametro poco variabile è il rapporto tempo di

ispirazione - tempo totale (**Ti/Ttot**). Infatti il ciclo respiratorio è attivato da un dispositivo di comando dato dalla scarica dei neuroni ispiratori (attivazione ciclica a tempo) e il Ti/Ttot ne rappresenta la regolazione, ovvero il ritmo (frazione del ciclo respiratorio occupata dall'inspirazione).

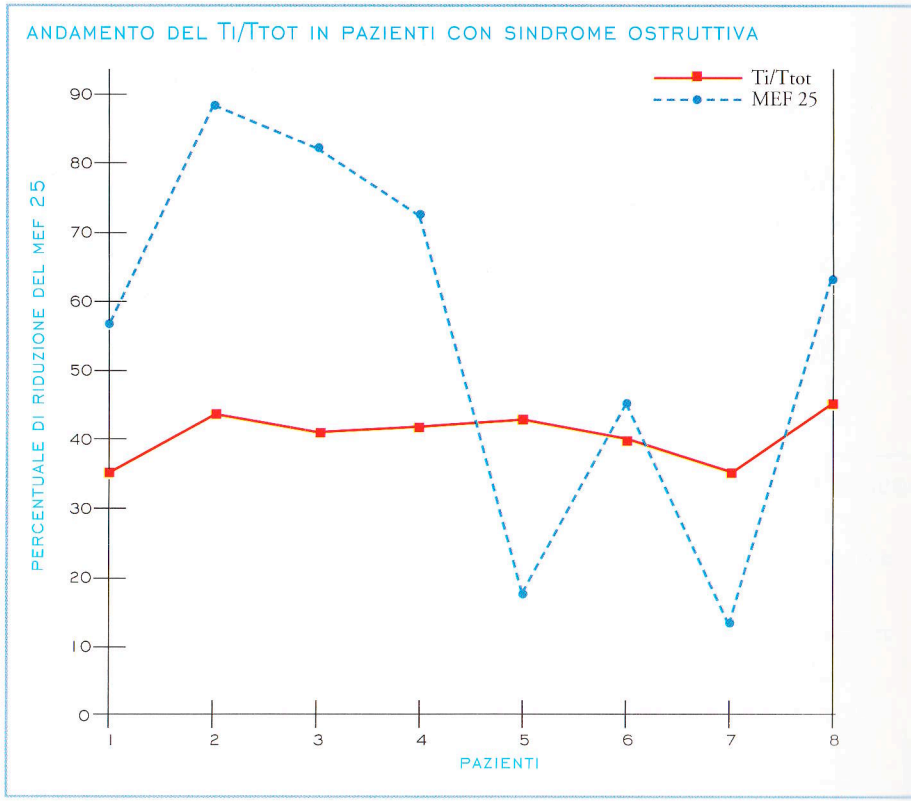
Molti autori considerano: il valore medio del Ti/Ttot uguale al 40%.

I normogrammi relativi a questo parametro non sembrano essere stati pubblicati, pertanto abbiamo studiato il Ti/Ttot in 40 pazienti adulti "sani", 20 maschi e 20 femmine, di età variabile fra i 18 e i 50 anni (media 25,6 anni, SD = 10 anni).
Sono stati analizzati 2.400 atti respiratori (60 per paziente) ottenendo il seguente parametro:

IL VALORE MEDIO DEL TI/TTOT È RISULTATO UGUALE AL
41 +/- 3,4%
V.< = 34,6 % - V.> = 50,8 %.



Nel bambino le variazioni più grandi del ciclo respiratorio si realizzano nei primi 2 anni di vita. La frequenza respiratoria ed i parametri volumetrici sono estremamente variabili e sostanzialmente diversi dall'adulto ma il Ti/Ttot è molto vicino a quello dell'adulto (30 - 40 %). Abbiamo inoltre studiato, seppure in pochi pazienti con sindrome asmatica, l'andamento del rapporto Ti/Ttot in ralazione al MEF 25. I risultati riportati in figura sembrano dimostrare che la broncoostruzione non varia il parametro Ti/Ttot.



Conosciamo, per i farmaci studiati, il legame alle pareti dell'ampolla e la quantità nebulizzata nel tempo.

Il paziente durante il tempo di inspirazione, cattura tutto il farmaco nebulizzato in quanto il flusso di nebulizzazione (7 l/min) è nettamente inferiore a quello d'inspirazione (20 - 30 l/min).

5.B CALCOLO

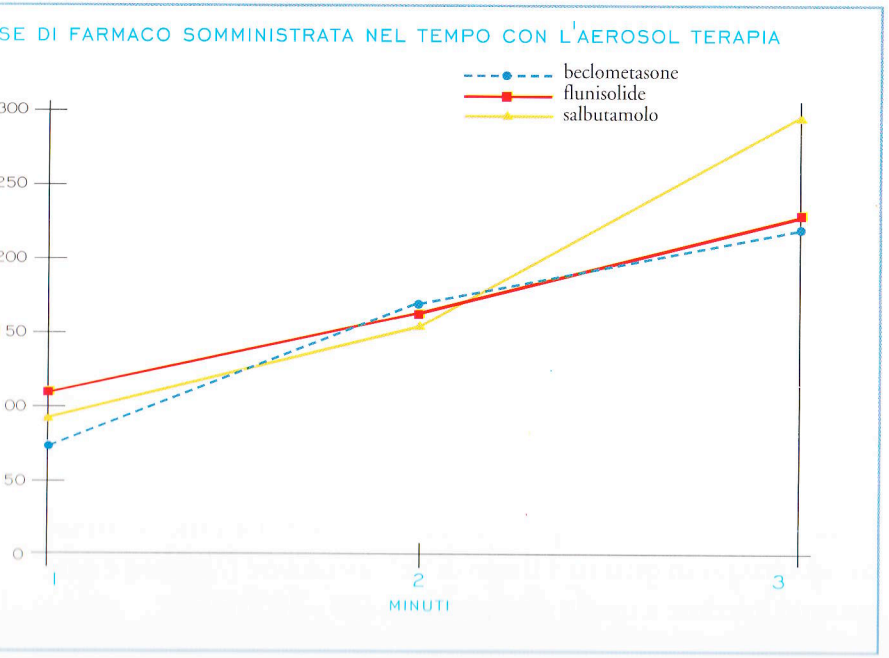
Sulla base di queste considerazioni possiamo conoscere, con qualche approssimazione, la quantità di farmaco che viene inalata durante l'aerosol terapia e quindi calcolare il dosaggio terapeutico, ottimizzarlo e personalizzarlo nel modo seguente:

D = Qft x Dtb x Ti/Ttot

D= dose terapeutica
Qft= quantità farmaco nebulizzato nel tempo
Dtb= percentuale deposito tracheobronchiale
Ti/Ttot= rapporto tempo di inspirazione e tempo totale

Ad esempio, se un paziente effettua l'aerosolterapia per 1 minuto con il sistema da noi utilizzato con Salbutamolo (2 ml = 2500 mg, come da tabelle precedenti), avremo:

245	(quantità di farmaco nebulizzata in 1 minuto)
x 93.2%	(% di deposito tracheobronchiale a 1 minuto)
x 41.0%	(Ti/Ttot)
= 93 mg	(dose terapeutica somministrata)



In tabella 14 sono riportati i risultati ottenuti con i tre farmaci studiati.
Una maggior precisione può essere ottenuta determinando, prima di sottoporre il paziente all'aerosol terapia, il suo Ti/Ttot (parametro spirometrico).

TABELLA 14

Farmaco	Dose di farmaco somministrata in µg		
	1° min	2° min	3° min
Beclometasone	76	167	219
Flunisolide	110	166	229
Salbutamolo	93	156	295

5.C CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Dai nostri risultati si conclude che non è più necessario trattare per lungo tempo il paziente con l'aerosol, infatti uno o pochi minuti sono sufficienti a garantire la distribuzione completa della dose terapeutica.

Poiché già la prima aria inspirata contiene il farmaco, l'aerosolterapia permette di trattare le vie aeree più piccole contrariamente a quanto avviene con gli altri sistemi.

I nuovi strumenti e le conoscenze attuali ci consentono di proporre con modalità nuove l'attuazione dell'aerosol terapia che oggi può essere considerata il mezzo più idoneo per la cura a livello topico delle malattie del distretto tracheobronchiale.

I dosaggi attualmente in uso possono essere ottenuti limitando l'aerosolterapia a 1 minuto, massimo 3.

La pratica clinica verificherà l'adeguatezza del calcolo proposto, e se sarà ritenuto valido consentirà la definizione dei nuovi parametri posologici.