

Terapia inalatoria ed asma infantile: tra farmaci, propellenti ed additivi

di Nicola Oggiano e
Giovanni Valentino Coppa

Negli ultimi dieci anni notevoli passi avanti sono stati fatti circa l'ottimizzazione della terapia inalatoria nelle malattie respiratorie a carattere cronico-ricorrente, in primis l'asma bronchiale.

La sempre migliore conoscenza della farmacocinetica e della farmacodinamica degli steroidi inalatori (SI) ha consentito infatti l'individuazione di posologie ottimali in termini di rapporto efficacia/sicurezza, il che assume particolare importanza soprattutto di fronte ad un paziente in età pediatrica.

Tali progressi strettamente farmacologici sono stati più recentemente affiancati da un miglioramento dei **propellenti** per quanto attiene gli **spray dosati** (c.d. *pMDI*). La progressiva sostituzione dei CFC (cloro-fluor-carburi) con HFA (idro-fluor-alcanti) nei prodotti contenenti SI, beta adrenergici e cromoni testimonia certamente una grossa presa di coscienza ecologica nei confronti dell'ozono protettivo stratosferico. A tale inopinabile vantaggio sociale si affiancano peraltro non trascurabili vantaggi individuali, tra cui un minor "effetto Freon" all'impatto in orofaringe ed una maggior stabilità della dose erogata alle basse temperature (inferiori a 0°). Aspetto molto importante, quest'ultimo, soprattutto nella prevenzione farmacologica dell'EIA (asma indotto da esercizio) durante la pratica di sport invernali (ad es. lo sci alpino) da parte di giovani atleti asmatici.

Studi effettuati su *flunisolide pMDI riformulato con HFA* hanno peraltro dimostrato un discreto incremento della c.d.

"dose polmone" (circa il 30%) rispetto al vecchio prodotto (con CFC). Tale incremento, affiancato da una notevole riduzione dell'impatto orofaringeo (e dunque dell'assorbimento sistemico) è ancor più evidente quando il *pMDI* con flunisolide HFA venga abbinato ad un opportuno *distanziatore*. Ciò ha consentito, in uno studio condotto su asmatici adulti, un buon controllo della malattia asmatica utilizzando 1/3 della dose impiegata con Flunisolide CFC.

Può dunque stupire come, a fronte di tali miglioramenti inerenti i farmaci veicolati con *pMDI*, diversi problemi persistano invece per quanto attiene i farmaci nebulizzati tramite **aerosol tradizionale**.

È verosimile che ciò rispecchi una maggior tendenza all'utilizzo del *pMDI* abbinato a distanziatore rispetto all'aerosol tradizionale. Senza nulla togliere ai vantaggi dello spray dosato con distanziatore nell'età prescolare, bisogna tuttavia riconoscere che anche l'aerosol tradizionale trova ancora ampio spazio in questa fascia di età. Questo può essere giustificato da vari fattori, tra cui una maggior "dimestichezza" con tale metodica da parte dei familiari, una migliore accettazione da parte di un numero non trascurabile di piccoli pazienti (soprattutto sotto i 5 anni di età), la possibilità di un utilizzo dell'apparecchiatura aerosolica anche per il lavaggio "fisiologico" e/o "medicato" del tratto rinosinusale, ma soprattutto la possibilità di "miscelare" più farmaci nella stessa seduta inalatoria (compatibilmente con le caratteristiche dei prodotti).

Quest'ultimo aspetto è di particolare importanza soprattutto quando si consideri la tendenza, volta ad ottimizzare la "compliance", ad "addestrare" il bambino con asma all'utilizzo dello stesso tipo di

metodica, sia per la terapia a lungo termine che per eventuali riacutizzazioni asmatiche. In tal caso, la possibilità di aggiungere agli steroidi inalatori (c.d. terapia di base) i broncodilatatori costituisce senza dubbio un grosso vantaggio. Soprattutto poi di fronte ad una broncoostruzione alquanto serrata, la somministrazione di dosi elevate e ravvicinate di *beta-adrenergici short acting* resta probabilmente più agevole e consente l'eventuale addizionamento di *ipratropium bromuro*. In considerazione di quanto esposto, ben si comprende come ancor oggi l'utilizzo dell'aerosol tradizionale trovi una larga applicazione in età pre-scolare. Pertanto, pur affiancandoci in linea di massima a quanto riportato nelle varie Linee Guida, riteniamo al tempo stesso opportuno fare il punto su alcuni particolari aspetti volti ad ottimizzare la terapia aerosolica tradizionale in quelle situazioni (tutt'altro che rare) che ne richiedono l'utilizzo.

Un primo aspetto riguarda la **formulazione in sospensione o soluzione**.

Nel caso di un farmaco in **sospensione**, a causa della eterogeneità del sistema (miscela) le particelle di farmaco, poco solubili in acqua, vengono avvolte da un film liquido di diluente che comporta un loro aumento di diametro con tendenza alla precipitazione; il farmaco sarà contenuto solamente in quelle di maggior diametro.

Anche utilizzando un'apparecchiatura aerosolica "a compressore" idonea all'età pediatrica, inevitabilmente le particelle che contengono il farmaco (di dimensioni eccessive) rimangono nell'ampolla o impattano tutt'al più sulle alte vie aeree. Questo problema viene enfatizzato nebulizzando una sospensione con apparecchiature ad ultrasuoni, con le quali aumenta in modo significativo il rischio di erogare solo particelle molto piccole, ricche di diluente ma con scarsa quantità di farmaco.

È quanto si può verificare utilizzando molecole quali *BDP*, *budesonide* e *fluticasone formulati in sospensione*.

Questi farmaci, che risultano efficaci in formulazioni pMDI o DPI (polveri secche), rischiano di perdere tale efficacia quando somministrati per via aerosolica tradizionale, specie se con apparecchiature ad ultrasuoni, proprio in quanto formulati come sospensione.

Al contrario, un farmaco formulato in **soluzione**, grazie all'omogeneità del sistema (miscela) garantisce l'"output" di una quantità costante di principio attivo per tutta la durata della seduta inalatoria, erogata in particelle di dimensioni piccole (1-5 micron), tali da raggiungere le basse vie aeree e garantire efficacia terapeutica. È proprio questa spiccata **idrosolubilità** che caratterizza *flunisolide*, a tutt'oggi l'unico steroide inalatorio formulato in soluzione (non in sospensione) e di conseguenza il più idoneo alla terapia aerosolica tradizionale. La bassa **lipofilia** (alta solubilità in acqua) offre peraltro ulteriori vantaggi, tra cui facile superamento della barriera di muco bronchiale, agevole dissoluzione nel liquido bronchiale e ridotta ritenzione tissutale. La possibilità di poter essere miscelato, in caso di necessità, ad altri farmaci formulati in soluzione, quali ad es. *salbutamolo ed ip. bromuro*, senza riduzione degli effetti terapeutici, comporta un ulteriore vantaggio.

Un altro aspetto importante è l'**osmolalità** che, al pari di altri elementi chimico-fisici di rilievo (ad es. pH, stabilità ed altri), nella maggior parte dei casi non è riportata sul foglietto illustrativo. A tale problema si può comunque ovviare tramite opportuna diluizione con **soluzione fisiologica** (non con acqua distillata!), al fine di non provocare stimolo irritativo sulla parete bronchiale.

L'aspetto sicuramente più trascurato è quello degli **additivi/conservanti** presenti nelle formulazioni farmaceutiche ad uso inalatorio.

Stupisce questa poca attenzione, specie se confrontata con l'enorme rilevanza che è sempre stata data agli additivi contenuti nei prodotti farmaceutici per uso orale, quali ad esempio *tartrazina e sodio-benzoato*, per il potenziale pericolo di indurre un ampio spettro di reazioni indesiderate in soggetti suscettibili.

Nella Tabella 1 è riportato un elenco (probabilmente incompleto) degli additivi presenti nelle preparazioni farmaceutiche per aerosol disponibili attualmente sul mercato.

È importante sottolineare come dati sperimentali abbiano dimostrato che sia il *metil-p-idrossibenzoato* che il *propil-p-idrossibenzoato* possano interferire sulla morfo-funzionalità ciliare con modificazioni, in casi particolari, della *clearance muco-ciliare*, a concentrazioni uguali o talora inferiori a quelle riscontrabili nelle formulazioni farmaceutiche inalabili.

26 L'inalazione di *benzalconio cloruro* può inoltre provocare in soggetti asmatici (o comunque iperreattivi) una reazione bronco-ostruttiva (c.d. *bronicospasmo paradosso*). Lesioni flogistiche della parete tracheo-bronchiale sono infine state riscontrate a seguito di inalazione di preparazioni contenenti *polisorbati e alcool benzilico*. Vien dunque da sé che, all'atto della prescrizione, nella cernita dei farmaci molta attenzione dovrebbe essere data anche alla presenza di *eventuali additivi potenzialmente nocivi*, specie di fronte ad un bambino affetto da asma bronchiale.

Spicca in tal senso *flunisolide in soluzione*, nella cui formulazione sono presenti essenzialmente *glicole propilenico*, scevro da controindicazioni di rilievo ma al tempo stesso utile a garantire un buon controllo della contaminazione batterica, e sodio fosfato, anch'esso privo di controindicazioni, almeno allo stato attuale delle conoscenze. Può essere utile ricordare come solo in alcuni prodotti del commercio contenenti *flunisolide in soluzione* sia presente anche sodio edetato (EDTA). La

TABELLA 1.

ADDITIVI/CONSERVANTI PRESENTI NELLE PREPARAZIONI FARMACEUTICHE AD USO INALATORIO

Sodio benzoato
Acido benzoico
Alcool benzilico
Polisorbati
Acido sorbico
Metil-p-idrossibenzoato
Propil-p-idrossibenzoato
Benzalconio cloruro

sua concentrazione, tuttavia, non sembra tale da poter indurre, almeno in linea teorica, reazioni indesiderate di rilievo.

Peraltro, il suo effetto chelante potrebbe risultare utile nel neutralizzare eventuali residui metallici presenti nell'apparecchiatura (legati ad esempio ad una non corretta applicazione di norme igieniche) e quindi meglio preservare le doti di efficacia dello steroide, prevenendo una sua possibile inattivazione.

In conclusione, nella prescrizione di farmaci da somministrare per via aerosolica tradizionale, molti sono gli elementi da tenere presenti per ottimizzare tale via di somministrazione. Le proprietà dei farmaci, ottimali sul piano teorico, rischiano infatti di essere inficiate, con perdita di efficacia terapeutica, qualora non si tenga conto di alcuni *elementi chimico-fisici quali pH, osmolarità, formulazione in soluzione (e non in sospensione), eventuale presenza di additivi potenzialmente dannosi*. Questo è quanto mai vero quando i farmaci in questione sono gli steroidi inalatori, per i quali è essenziale mantenere sul piano pratico-applicativo l'ottimale rapporto efficacia/sicurezza esistente sul piano teorico. Il problema assume poi dimensioni senza dubbio maggiori qualora si consideri che la maggior parte delle formulazioni farmacologiche inalabili vengono utilizzate non solo per le affezioni del tratto aereo inferiore, ma anche di quello superiore.

La coesistenza nello stesso paziente di asma e rinosinusite è d'altronde evenienza tutt'altro che rara, come sempre più frequentemente rimarcato da varie fonti che trovano la massima espressione ed autorevolezza nel progetto A.R.I.A.

Hanno collaborato F. Anibaldi,
L. Boselli, S. Bruni, E. de Conciliis,
S. Francolini, G. Martiri, T. Mucedola,
V. Petroni, F. Staffolani, A. Volpini

BIBLIOGRAFIA

- [1] *Progetto Mondiale Asma*, Versione aggiornata 2002. NHI/NHLBI. Stampa Geca SpA
- [2] Miraglia del Giudice M, Capristo C. et al., *Spray predosati: nuovi propellenti*. Atti 6° Congresso Nazionale SIMRI, Venezia Lido, 12-15 Giugno 2002: pag. 164
- [3] Richards J, Hirst P et al. *Deposition and Pharmacokinetics of flunisolide delivered from pressurized inhalers containing non-CFC and CFC propellants*. J aerosol MED 2001; 14 (2): 197-208
- [4] Corren J, Nelson H et al. *Effective control of asthma with hydrofluoralkane flunisolide delivered as an extrafine aerosol in asthma patients*. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87 (5): 405-11
- [5] SIAIP (Autori vari): *Ausili strumentali per la prevenzione e la terapia delle malattie allergiche*. Consensus conference del 9-11/12/99, Firenze. Coordinata da E. Novembre e A. Vierucci. Riv. Immunol. Al. Ped. Suppl. Agosto 2000
- [6] Battistini E, De Filippi AC. *La terapia inalatoria per il bambino allergico*. Area Pediatrica n° 1, gennaio 2003. Pag. 24
- [7] H.A. Tiddens. *Facts and fiction in inhalation therapy*: ITAL J PEDIATR 2003; 29:39-43
- [8] Ferrara A, La Rosa M et al. *Terapia inalatoria 2002*. Ed. Trabella Peschiera Borromeo (Mi)
- [9] Autori vari. *Current best practice for nebuliser treatment*. Consensus conference. Verona 12-13 luglio 2002. Ed. Momento Medico 2003
- [10] Oggiano N, Marangoni M et al. *Terapia inalatoria nell'infanzia: luci ed ombre*. Atti del Convegno. Aggiornamento in tema di fibrosi cistica e pneumologia pediatrica. Aspetti genetici e clinici. Ancona 18 novembre 2000
- [11] Oggiano N, Fabbrizi E et al. *Osmolarità e pH dei farmaci per uso aerosolico*. Riv Ital Ped 1993 N° 19/5:544-545
- [12] Novembre E, Mariani E et al. *Additivi nei prodotti farmaceutici per uso orale*. Riv Ital Pediatr (IIP) 1996; 22:300-306
- [13] Corsico R. *Aerosolterapia: indicazioni per una terapia efficace*. Aria ambiente e salute. Anno V-numero 4-Dicembre 2002; 12-14
- [14] Errigo E. *Effetti indesiderati degli additivi contenuti nelle preparazioni farmaceutiche*. Not. Allergol. 2002;21:3-14
- [15] Boe J, Dennis JH et al. ERS: *Guidelines on the use of nebulizers*. Task Force on the use of nebulizers. Eur Respir J 2001; 18: 228-242
- [16] Jian L, li Wan et al. *Ciliotoxicity of methyl- and propyl-p-hydroxybenzoates: a dose-response and surface-response study*. J Pharm. Pharmacol. 1993; 45:925-927
- [17] Beasley R, Rafferty P et al. *Adverse reactions to the non-drug constituents of nebulizers solutions*. Br. J. Clin. Pharmacol. 1988; 25:283-287
- [18] ARIA Workshop Report. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. J. Allergy Clin. Immunol. 2001;108:S147-S336
- [19] Bisgaard H, O' Callaghan Chris et al. *Drug delivery to the-lung*. Ed. M. Dekker 2002