

Tecniche di terapia inalatoria nelle patologie delle vie aeree superiori (V.A.S.)

di Attilio Varricchio,
Antonietta De Lucia
e Davide Tricarico

L'apparato respiratorio, sotto il profilo anatomico e clinico, è il distretto che meglio si giova della terapia inalatoria, che per la non invasività e per la relativa facilità d'uso, costituisce la vera e propria novità terapeutica del nuovo millennio. Infatti, nel 2000 la Food and Drug Administration ha nominato tale metodica terapeutica di prima scelta nel trattamento di molte patologie delle vie aeree inferiori (V.A.I.) (asma bronchiale, B.P.C.O., bronchiolite, fibrosi cistica, pseudo-croup), trascurando, a nostro avviso, la sua efficacia in molte malattie delle V.A.S. (riniti, rinofaringiti, rino-tubo-timpaniti, rino-sinusiti). La terapia inalatoria delle V.A.S., infatti, è ancora un argomento privo di una sua reale dignità di sviluppo.

Anatomia e fisiopatologia V.A.S.

L'apparato respiratorio è un'unica entità fisio-patologica. Ogni processo infiammatorio dalle prime vie aeree, se non curato, tende a diffondersi agli altri distretti. Recenti studi di citoistochimica e di biologia molecolare hanno consentito di far luce sui rapporti tra patologie rino-sinusalì e bronchiali [1,2], considerandoli quadri clinici di un'unica sindrome, detta rino-sinuso-bronchiale (S.R.S.B.). Le V.A.S. costituiscono un distretto anatomico molto complesso in cui meritano particolare attenzione due siti anatomico-funzionali: il complesso ostio-meatale (COM) e il rinofaringe (RF).

Il COM, situato nella parete laterale del naso, è la sede naturale del drenaggio dell'etmoide anteriore, del seno mascellare e del seno frontale. La sua pervietà è indispensabile per l'economia di tutto il sistema rino-sinusale anteriore.

Il RF, posto nella regione posteriore delle cavità nasali, costituisce:

1. La sede della tonsilla faringea, intimamente connessa alle altre strutture linfatiche dell'anello di Waldeyer [3].
2. La prima stazione dell'unità rino-tubo-timpanica, implicata nella patogenesi delle otiti medie [4].
3. Il luogo di drenaggio dell'etmoide posteriore e del seno sfenoidale (recesso sfeno-etmoidale).
4. La riserva naturale delle colonie batteriche dell'organismo che, dopo aver assunto virulenza, per scolo gravitazionale (*post-nasal-drip*) possono diffondere alle V.A.I. [5].

Wigand e Stammberger, studiando il trasporto mucociliare del COM e dell'RF, hanno dimostrato che la fisiopatologia delle V.A.S. dipende essenzialmente dalla pervietà di questo complicato sistema di osti. La loro ostruzione, difatti, è la prima tappa nella patogenesi dei processi flogistici a cui seguono, in successione, il ristagno di muco, la proliferazione batterica, l'edema mucosale e le alterazioni della clearance mucociliare.

La terapia inalatoria, necessariamente endonasale, possiede tutti i requisiti per ripristinare nelle V.A.S. le fisiologiche condizioni di pervietà e di drenaggio.

Nel corretto approccio terapeutico alle flogosi delle prime vie aeree, non si può prescindere da un'attenta valutazione diagnostica, basata attualmente, sull'indagine video-endoscopica con sistemi a fibre ottiche.

Nell'inquadramento di strutture come il COM e l'RF, tale metodica offre possibilità diagnostiche in precedenza inimmaginabili. La nostra Scuola, anche in ambito pediatrico, utilizza ottiche rigide (a campo visivo di 0°/30°/90° e con diametro di 2,7/4 mm), più maneggevoli ed affidabili, relegando l'uso di quelle flessibili solo all'età neonatale e ai pazienti non collaboranti.

Terapia inalatoria

La terapia inalatoria possiede tutti i requisiti per conseguire buoni risultati terapeutici, quali: elevate concentrazioni di farmaco nella sede della patologia, notevole rapidità d'azione e ridotti effetti collaterali. Purtroppo, pur essendo una delle più frequenti prescrizioni mediche eseguite in Italia [6], è ancora accompagnata da un diffuso empirismo, che ne riduce di molto la validità terapeutica.

Un accurato studio scintigrafico, eseguito con Tobramicina marcata con Tc_{99} , ne ha confermato la validità terapeutica, dimostrando come il farmaco nebulizzato si distribuisca in modo nettamente più concentrato, nelle vie aeree, rispetto alla somministrazione sistemica. La via inalatoria ha dimostrato, inoltre, un assorbimento sistemico quasi nullo [7].

Inoltre, studi immunoistochimici della scuola svedese hanno dimostrato che le flogosi delle V.A.S. sono essenzialmente fenomeni superficiali [8], giustificando un trattamento topico in tali patologie.

Tecniche inalatorie nelle patologie delle V.A.S.

Partendo da tali premesse la nostra scuola da alcuni anni propone la terapia inalatoria nel trattamento delle patologie delle V.A.S., quali: flogosi acute, croniche riacutizzate e riniti vasomotorie allergiche e non.

Tale metodica è assolutamente controindicata nelle flogosi croniche stabilizzate, nelle forme batteriche della tonsilla palatina e dell'oro-faringe, per l'incapacità dei farmaci di penetrare nel distretto interessato, e nei processi infiammatori specifici, quali Tbc e Lue.

La terapia inalatoria delle V.A.S. comprende varie formulazioni o tecniche endonasali, ognuna con precise indicazioni terapeutiche [9]:

- Le nebulizzazioni secche o aerosol, formulazioni d'elezione nel trattamento delle patologie delle V.A.S., ma controindicate nelle patologie secche e atrofiche, in cui la tecnica di elezione è l'inalazione caldo-umida.
- Gli spray nasali, che nebulizzando micelle con un elevato impatto inerziale sulla regione anteriore delle cavità nasali, sono la tecnica gold standard per le patologie dei turbinati (rinopatie ipertrofiche) e del COM (rino-sinusiti, poliposi). Sono da preferire agli aerosol predosati, perché privi di propellente, e alle polveri secche, in quanto non irritano meccanicamente la mucosa nasale. Gli spray predosati, per la costanza della dose inalata, sono erogatori qualitativamente superiori ai manuali.
- Le inalazioni caldo-umide, risultato del vapore liberato dall'acqua portata all'ebollizione (fumigazioni). La loro azione terapeutica è specifica (legata ai farmaci) e aspecifica (riconducibile al caldo che, inducendo l'iperemia locale, favorisce il trofismo delle mucose e la fluidificazione dell'essudato mucoso). Sono utili soprattutto per le flogosi acute laringo-tracheali, in cui andrebbe evitato qualsiasi stimolo irritativo, e per quelle croniche atrofiche con essudato denso e crostoso.
- Le gocce nasali che, seppure largamente utilizzate, non hanno indicazioni mancando completamente del potere di dispersione; per caduta gravitazionale, infatti, persistono solo pochi secondi sul pavimento delle fosse nasali, per essere, in seguito, immediatamente deglutite.

Aerosolterapia e spray

Tra le varie formulazioni, precedentemente elencate, la terapia aerosolica con motore pneumatico e gli spray nasali pre-dosati costituiscono le tecniche inalatorie di prima scelta per le V.A.S. [9]. Il motivo risiede nella gran superficie di mucosa che le micelle nebulizzate, per il fenomeno della dispersione, sono in grado di ricoprire: ciò permette una medicazione efficace di tutti i distretti anatomici e, in particolar modo, del COM (con spray pre-dosati) e dell'RF (con terminale aerosolico specifico quale è la doccia nasale micro-nizzata).

Spray nasali pre-dosati

Gli spray nasali pre-dosati sono indicati per patologie dove il regime terapeutico è più complesso e prolungato [10] (rinite vasomotoria specifica e aspecifica, poliposi nasale) offrendo la possibilità di conoscere esattamente il dosaggio del farmaco somministrato: ciò risulta fondamentale nella gestione dei pazienti, specie se bambini, trattati con molecole come i corticosteroidi. Il sistema spray-corticosteroide, infatti, rappresenta la tecnica di erogazione più avanzata e contemporaneamente di più semplice impiego [11]. In uno studio recente sono state valutate le proprietà reologiche di 5 diversi corticosteroidi in formulazione spray nasale: il mometasone furoato è risultato da 3,2 a 17,4 volte superiore rispetto a fluticasone propionato, beclometasone dipropionato, budesonide e triamcinolone acetone per la viscosità, e da 3,4 a 21,4 volte migliore, riguardo al tropismo per la mucosa nasale [12].

Aerosol pneumatico

L'aerosolterapia, per la sua facilità d'uso, è probabilmente la tecnica inalatoria più utilizzata in età pediatrica dato che al paziente è richiesto solo di respirare nor-

malmente. L'aerosol è la sospensione nell'aria di micelle, liquide o solide, idonee ad essere respirate: dal momento che esse sono di diametro non uniforme, il loro volume medio è utilizzato come unità di misura (Diametro Aerodinamico Mediano di Massa o D.A.M.M.).

La terapia aerosolica con nebulizzatore permette, inoltre, di somministrare dosi elevate di farmaco anche sotto forma di miscele non precostituite. Il meccanismo ad aria compressa è il solo utilizzabile per le V.A.S., in quanto il sistema ad ultrasuoni non è in grado di produrre micelle di dimensioni adatte a tale distretto (senza contare gli alti costi di manutenzione, la possibilità di inquinamento batterico e l'inadeguatezza a nebulizzare farmaci in sospensione) [13,14].

I tempi relativamente lunghi di erogazione, l'ingombro che il compressore costituisce e la necessità di alimentazione elettrica, rappresentano gli indubbi svantaggi di questa metodica.

Fattori tecnici e non tecnici condizionano il successo della terapia aerosolica

- Tra i tecnici sottolineiamo, il terminale (device) utilizzato, le caratteristiche chimico-fisiche del farmaco da nebulizzare (idrosolubile e ad azione dose-dipendente), l'igroscopicità (che modifica il D.A.M.M.) e la temperatura (che può alterare le caratteristiche chimico-fisiche del farmaco) [14,15].
- I fattori non tecnici sono tutti essenziali: ottimizzare la compliance, valutare il calibro delle vie aeree, migliorare la conoscenza teorico-pratica di tutto il personale medico e paramedico e informare il paziente con spiegazioni semplici e con dimostrazioni pratiche sono punti imprescindibili per una corretta terapia aerosolica [14,15].

La scelta del device va eseguita in base al distretto respiratorio da medicare. Seguendo le linee guida 2000 della

European Respiratory Society, il device per le V.A.S. deve nebulizzare micelle con un D.A.M.M. superiore a 10 micron, per le vie aeree medie (V.A.M.) tra 10 e 5 micron e per le V.A.I. inferiore a 5 micron [15].

La spiegazione è fisica: micelle voluminose si depositano più facilmente nei distretti prossimali dell'apparato respiratorio e, trasportando alte dosi di farmaco, riducono anche il tempo di nebulizzazione. La nostra scuola dal 1997 utilizza come device specifico per le V.A.S. la doccia nasale micronizzata (*Rinowash* della Markos-Mefar) [16], che ha un D.A.M.M. superiore ai 18 micron. Nostri studi scintigrafici (con albumina marcata con Tc_{99}), in attesa di pubblicazione, dimostrano la selettività di tale terminale nel distribuire i farmaci esclusivamente nelle V.A.S., e la capacità di medicare ottimamente l'RF, a differenza dei device tradizionali (device ad Y, boccaglio e mascherina oro-facciale, utili essenzialmente per le V.A.M. e le V.A.I.) e delle altre tecniche inalatorie.

Il *Rinowash* nebulizza in pochi secondi le dosi terapeutiche standard (1 ml in 10 secondi), ottimizzando di molto la compliance dei pazienti, specialmente pediatrici e rimuovendo meccanicamente le secrezioni mucose, favorisce una corretta toilette delle cavità nasali.

Per la medicazione laringo-tracheale consigliamo l'uso del device ad Y, sostituibile dal boccaglio (posto a 20 cm dall'orifizio buccale) o dalla mascherina, nei pazienti non collaboranti.

Scelto il device adatto al distretto da medicare, è necessario somministrare farmaci idonei, per caratteristiche chimico-fisiche, alla nebulizzazione.

Una nostra revisione critica della letteratura riguardante le molecole farmacologiche somministrate per via inalatoria, ha evidenziato la grande confusione che regna su tale metodica terapeutica, che lascia spesso al medico, come unica alternativa, la via dell'empirismo.

Da anni la nostra Scuola studia l'associazione di varie molecole; dai nostri studi [16-18], sono nati alcuni protocolli tera-

peutici. Somministriamo 3, 4 o 5 ml di una soluzione antibiotica di Lincomicina al 6% e di Tobramicina al 3% (rispettivamente per pazienti < 3 anni, > 3 anni o > 10 anni) associata a Flunisolide (40 mcg/Kg/die), per 7/10 giorni bis die. Associamo Ambroxol o N-AcetilCisteina (1 ml) con rinorrea viscosa o dopo il trattamento con antibiotici/steroidi, nella profilassi di eventuali biofilm batterici [19]. Utilizziamo l'associazione Tiamfenicolo (2,5-5%)/N-Acetil-Cisteina, nelle forme batteriche sensibili al Tiamfenicolo e nelle forme crostose primitive o secondarie a chirurgia delle fosse nasali.

Associamo le amine simpaticomimetiche e i derivati imidazolinici, decongestionanti per vasocostrizione, nei primi giorni di terapia, per garantire una buona ventilazione nasale (assolutamente controindicati nei pazienti affetti da patologie cardiocircolatorie).

Conclusioni

La terapia inalatoria rappresenta una valida metodica terapeutica in molte patologie delle V.A.S. Oltre ad essere efficace, sicura e di facile uso, non è invasiva. Varie sono le tecniche inalatorie a disposizione del medico, ognuna necessariamente endonasale e con precise caratteristiche ed indicazioni. Di queste, gli spray nasali predosati, per le patologie rino-sinusali, e la terapia aerosolica pneumatica, con doccia nasale o device tradizionali, sono tecniche di prima scelta.

La corretta esecuzione della terapia inalatoria, inoltre, deve basarsi sull'impiego di farmaci idonei per caratteristiche chimico-fisiche, indicando le possibili patologie da trattare.

È indispensabile una concreta collaborazione tra le diverse branche specialistiche respiratorie per promuovere protocolli diagnostici e terapeutici razionali, che considerino l'integrità dell'apparato respiratorio.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Kapsali T, Horowitz E, Togias A. Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S138
- [2] Togias A Unique mechanistic features of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (part 2): S599-S604
- [3] Brandzaeg P. Immunobarriers of the mucosa of the upper respiratory and digestive pathways. *Acta Otolaryngol Stockh*, 105:172-180,1988
- [4] Passali D. L'unità rino-faringo-tubarica. Ed. Tecniche CRS Amplifon Milano, 1985
- [5] Brugman SM, Larsen GL, Henson PM, Honor J, Irvin CG. Increased lower airway responsiveness associated with sinusitis in a rabbit model. *Am Rev Respir Dis* 1993. 147:314-320.
- [6] Progetto GENEPU. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio. Vol. 16, n.4, Agosto 2001
- [7] Le Conte P, Potel G, et. al. Distributions and pharmacokinetics of aerosolized tobramycin. *Ann. Riv. Resp. Dis.* 1993; 147:1279-282
- [8] Ivarsson M, Ebenfelt A, Lundberg C. "Do the leukocytes in the surface secretion on the adenoid have an immunological function?". *Acta Otolaryngol (Stockh)* 117; pp. 878-872, 1997.
- [9] Debidour R, Lurin R, Boussagol CL. La Crénothérapie dans les affections ORL. *Encyclopédie médico-chirurgicale-ORL*, 20900-20933.
- [10] O'Riordan TG. Optimizing delivery of inhaled corticosteroids: matching drugs with devices. *J Aerosol Med* 2002; 15:343-5
- [11] Scadding GK. Corticosteroids in the treatment of pediatric allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 108: S59-S54
- [12] Sharpe SA, Sandweiss, Tuazon J, Giordano M. Comparison of the flow properties of aqueous corticosteroid nasal sprays. *Allergy* 2002; Suppl. 73, Vol 57
- [13] Phipps P, Gonda I. Droplets produced by medical nebulizers. *Chest* 1990; 97:6
- [14] Gonda I. Aerosols for delivery of therapeutic and diagnostic agents to the respiratory tract. *Critical reviews in the therapeutic Drug Carrier Systems* 1990; 6:4
- [15] Diot P, Bonfils P, Faurisson F, Fauroux B, Dautzenberg B: Proposed guidelines for aerosol-therapy by means of nebulizers in France. *Eur. Resp. Rev.* 2000; 10: 72; 206-209
- [16] Varricchio A, Varricchio AM, Tricarico D, Ascione E. Aerosolterapia vs terapia sistemica nelle rinofaringiti batteriche in età pediatrica: studio randomizzato e confronto clinico e batteriologico. *Consensus on Respiratory Diseases* 2000 vol.7, n.4
- [17] Varricchio A, Tricarico D, Ascione E, Varricchio AM, Barba G, Tripodi MF. Aerosolterapia vs terapia sistemica nelle infezioni delle vie aeree superiori in età pediatrica. *Orl Ped* Vol. IX n.3 p.1-5;1999
- [18] Varricchio A, Barba G, Ranieri FA. The treatment of bacterial rhinitis: comparison between aerosol and systemic therapy. *Atti XVIII Congress of European Rhinologic Society, Barcellona* 2000, 1:551
- [19] Schito GC, Debbia EA, Bozzolasco M. Rilevanza dei biofilm batterici nelle infezioni respiratorie: problematiche terapeutiche e possibili soluzioni. *GIMMOC*, 2002.