

Corticosteroidi Inalatori Dosaggi equivalenti

Di seguito sono indicati i dosaggi equivalenti di corticosteroidi nei dispositivi inalatori per il trattamento dell'asma, come riportati dalla LG GINA¹⁴ (i più trasferibili alla pratica clinica italiana). La LG GINA tuttavia non specifica il limite dei 12 anni di età (come riportato qui sotto), che è invece chiaramente evidenziato dalle altre LG^{15,16} sull'asma (vedi Pacchetto Informativo 6/2011).

Dosi (in mcg/die) per adulti e adolescenti con più di 12 anni

	Beclometasone	Budesonide	Flunisolide [#]	Fluticasone	Ciclesonide	Mometasone
Dose Bassa	200 - 500 *	200 - 400	500 - 1000	100 - 250	80 - 160	200
Dose Media	500 - 1000 *	400 - 800	1000 - 2000	250 - 500	160 - 320	oltre 400
Dose alta	1000 - 2000 *	800 - 1600	oltre 2000	500 - 1000	320 - 1280	oltre 800

Dosi (in mcg/die) per bambini da 5 a 12 anni

	Beclometasone	Budesonide	Flunisolide [#]	Fluticasone
Dose Bassa	100 - 200	100 - 200	500 - 750	100 - 200
Dose Media	200 - 400	200 - 400	750 - 1250	200 - 500
Dose Alta	oltre 400	oltre 400	oltre 1250	oltre 500



Note.

Ciclesonide e Mometasone non sono registrati per l'uso in pediatria.

* Nella formulazione extrafine il dosaggio deve ritenersi dimezzato; la formulazione extrafine non è autorizzata in pediatria.

La posologia massima autorizzata nell'adulto è 2000 mcg. Nei bambini è utilizzabile a partire dai 6 anni; fino a 14 anni la dose massima è 1000 mcg.

Bibliografia

- Dolovich M et al. *Lancet* 2011;377:1032-45
- Virchow JC et al. *Resp Med* 2008;102:10-9
- Haughney J et al. *Resp Med* 2010;104:1237-45
- Carvalho T et al. *International Journal of Pharmaceutics* 2011;406:1-10
- Papi A et al. *Allergy* 2007;62:1182-8
- Papi A et al. *Eur Resp J* 2007;29:1-8
- Gross G et al. *Chest* 1999;115:343-51
- Boulet LP et al. *Can Respir J* 2004;11:123-30
- Broeders ME et al. *Primary Care Resp J* 2009;18:76-82
- Berger W et al. *Current Drug Delivery* 2009;6:38-49
- Dhand R et al. *Therapy Resp Care* 2005;50:1177-88
- Cates CJ et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2
- Ram FSF et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2
- Global Initiative for Asthma (GINA) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2010. www.ginasthma.org
- National Heart, Lung and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report 2007. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network Guidelines on the management of asthma. May 2008 revised may 2011. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html

Dispositivi inalatori

I farmaci inalati agiscono direttamente sui recettori distribuiti sulla mucosa dell'intero albero respiratorio. Da qui la necessità di ottenere che possano penetrare fino alle vie aeree più distali. Diversi fattori possono influire sulla disponibilità di farmaco nel sito di azione:¹

- diametro delle particelle.** Per assicurare una maggior penetrazione nell'albero tracheo-bronchiale, è necessario micro-nizzare il farmaco a dimensioni inferiori ai 6 µm. Il diametro delle particelle è influenzato da fattori legati alle caratteristiche del composto e alla sua formulazione.
- caratteristiche del paziente.** Fattori legati al paziente, quali età, caratteristiche anatomiche delle vie aeree, coordinazione tra erogazione e inspirazione e picco di flusso inspiratorio (PIF).^{2,3}
- modalità di erogazione.** Attualmente i farmaci inalatori vengono somministrati con tre tipologie di dispositivi:
 - sistemi nebulizzatori (aerosol tradizionali)
 - aerosol dosati (MDI)
 - sistemi inalatori di polveri (DPI)

Le informazioni relative alle dimensioni medie delle particelle, dichiarate da ciascun dispositivo inalatorio, sono riferite quasi esclusivamente ai risultati di test in vitro o su volontari sani.¹

ATTENZIONE

A prescindere dal dispositivo utilizzato, la tecnica di inalazione è fondamentale per veicolare il farmaco nei siti di azione. E' quindi estremamente importante che venga spiegata dettagliatamente al paziente e periodicamente ripetuta (vedi scheda allegata).



Tabella 1. Sito di deposizione delle particelle rispetto alle dimensioni.⁴

Particelle	Deposizione
> 6 µm	Bocca / trachea
2-6 µm	Bronchi / bronchioli
< 2 µm	Bronchioli / alveoli

Picco di flusso inspiratorio (PIF)

Il PIF misura la velocità massima di ingresso dell'aria in corso di inspirazione forzata. Tale parametro solitamente non viene influenzato fino alla bronco-ostruzione severa; infatti, per valori di PIF fra 30 e 90 L/min,¹ è possibile una inalazione efficace di farmaci.

Aerosol Dosati (MDI)

Negli aerosol dosati i principi attivi sono disciolti (soluzione) o sospesi (sospensione) in un propellente* sotto pressione, e vengono rilasciati a dosi costanti (**Metered Dose Inhaler**).¹

Questi dispositivi possono essere utilizzati da soli o con vari adattatori (*vedi a lato*). Gli MDI non richiedono valori elevati di PIF; i farmaci, infatti, penetrano nell'albero respiratorio spinti dal propellente. Esistono in commercio due tipi di aerosol dosati:

- aerosol dosati pressurizzati (pMDI);
- aerosol dosati attivati dall'atto respiratorio (breath actuated MDI).

Quali adattatori?

Per facilitare la coordinazione tra inspirazione ed erogazione, si possono utilizzare 2 tipi di adattatori.

- **Distanziatori**: riducono la velocità delle particelle.
- **Camere di espansione**: oltre a ridurre la velocità di erogazione, consentono il passaggio preferenziale delle particelle più piccole, lasciando all'interno del dispositivo quelle più grandi, e favoriscono l'evaporazione del solvente.

Vantaggi	Svantaggi
Aerosol dosati pressurizzati (pMDI)	
<ul style="list-style-type: none"> • Sono pronti per l'uso • Evitano la contaminazione del contenuto 	<ul style="list-style-type: none"> • Richiedono coordinazione tra erogazione e inalazione • Il farmaco può depositarsi in faringe • Difficile determinare la quantità ancora disponibile nell'erogatore
Aerosol dosati attivati dall'atto respiratorio (breath actuated MDI)	
<ul style="list-style-type: none"> • Non richiedono coordinazione perché attivati col respiro 	<ul style="list-style-type: none"> • Debbono essere caricati prima di ogni inalazione • Non utilizzabili con spaziatori • Non si attivano per PIF < 30 L/min

MDI a particelle extrafini

Esistono *device* a particelle extrafini di corticosteroidi da soli o in associazione che permettono, a parità di efficacia, la somministrazione di dosi dimezzate (*vedi pag. 4*) di corticosteroidi. Gli studi di confronto con gli altri MDI⁵⁻⁸ non mostrano tuttavia differenze in termini di sicurezza e tollerabilità.

(* I CFC (Cloro Fluoro Carburi) sono stati sostituiti da Idrogeno Fluoro Alcani (HFA) dopo il Protocollo di Montreal del 1987

Sistemi inalatori di polveri (DPI)

I **DPI (Dry Powder Inhaler)** consentono l'inalazione di farmaci polverizzati; per raggiungere la sede di azione è necessario che le particelle siano facilmente dispersibili e ciò dipende dalle proprietà chimico-fisiche della polvere e dagli eccipienti (lattosio) utilizzati. Le polveri sono contenute in capsule monodose di gelatina o in un serbatoio all'interno del device.

Vantaggi	Svantaggi
<ul style="list-style-type: none"> • Non richiedono coordinazione perché attivati col respiro • Non richiedono propellenti • Il lattosio (eccipiente) fa percepire l'avvenuta assunzione della dose 	<ul style="list-style-type: none"> • Non erogano per PIF < 60 L/min • In ambiente umido le particelle tendono ad agglomerarsi, pertanto il dispositivo deve essere conservato in luogo asciutto

Sistemi nebulizzatori (aerosol tradizionali)

La terapia aerosolica, utilizzata già da molti anni, si avvale di *device* diversi:

- **pneumatico** o **meccanico**, erogano in 10-20 minuti particelle di 0,5-10 µ;
- **a ultrasuoni** - erogano in 5-10 minuti particelle di 0,5-3 µ.

Vantaggi	Svantaggi
<ul style="list-style-type: none"> • Non richiedono coordinazione né flussi inspiratori elevati • Utilizzabili a tutte le età e condizioni • Possono erogare dosi elevate di farmaco 	<ul style="list-style-type: none"> • Bisogna disporre dell'apparecchio apposito • La somministrazione è prolungata • Le particelle hanno dimensioni variabili

NELLA PRATICA

- Come emerge dagli studi clinici, il bilancio fra rischi e benefici di MDI e DPI è sostanzialmente sovrapponibile.^{1,9-13}
- L'uso corretto di ogni inalatore è fondamentale per ottenere i migliori risultati terapeutici e ridurre gli eventi avversi (EA) (*vedi Pacchetto Informativo n. 7/2011*).
- La scelta di un sistema inalatore dipende dalla disponibilità del farmaco alla dose scelta oltre che dalla possibilità del paziente di utilizzarlo al meglio.

