



Salbutamolo nella riacutizzazione asmatica: domande frequenti

Manuela Seminara
Ahmad Kantar

Centro Pediatrico dell'Asma e
della Tosse, Istituti Ospedalieri
Bergamaschi, Bergamo

**Parole chiave: salbutamolo,
nebulizzatore, distanziatore,
effetti collaterali,
riacutizzazione asmatica**

Abstract

Il salbutamolo è universalmente considerato la terapia di prima scelta per le riacutizzazioni asmatiche. Molecola scoperta circa 50 anni fa, il salbutamolo ha un effetto broncodilatatore rapido, ma una breve durata d'azione, che esplica legandosi ai recettori β_2 , presenti nelle vie aeree fin dall'epoca fetale. Dopo il legame col recettore, il salbutamolo si diffonde rapidamente nel circolo ematico, causando effetti sistemici: tachicardia, tremori, ipokaliemia, iperglicemia. Se la riacutizzazione asmatica è particolarmente severa, il salbutamolo per via inalatoria può non essere efficace e può divenire necessaria la somministrazione per via endovenosa. Il device scelto per la terapia inalatoria è fondamentale. Sebbene l'efficacia clinica sia paragonabile tra i vari device, esistono differenze significative nella quantità di particelle respirabili emesse da diverse tipologie di nebulizzatori o distanziatori, da cui dipende la deposizione polmonare e la frequenza di effetti avversi. Dopo aver discusso le principali caratteristiche del salbutamolo e dei device inalatori, questo articolo si propone di confrontare le dosi di salbutamolo raccomandate dalle linee guida internazionali e dall'Agenzia Italiana del Farmaco, puntualizzando gli aspetti più critici.

Introduzione

Nonostante il salbutamolo sia il cardine della terapia specifica delle riacutizzazioni asmatiche a qualsiasi età, alcuni aspetti fondamentali rimangono poco chiari. A dimostrazione di questo, le discordanze tra i dosaggi raccomandati dalle diverse *Linee Guida* e le indicazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

In questo articolo presentiamo una serie di domande e risposte sul meccanismo d'azione, effetti sistemici collaterali, dosi e modalità di somministrazione durante l'attacco acuto di asma.

Dall'inizio del secolo scorso, l'adrenalina, agonista non selettivo dei recettori α e β adrenergici, è stata introdotta nella pratica clinica per il trattamento delle riacutizzazioni asmatiche, da somministrare per via parenterale¹. Nonostante la sua notevole efficacia, l'adrenalina non rappresentava il farmaco ideale in quanto, oltre agli effetti terapeutici di broncodilatazione, determina ipertensione e tachicardia, giustificate dall'azione α_1 e β_1 -agonista esplicate sul sistema cardiovascolare. Inoltre, per la sua instabilità metabolica, ha una durata d'azione molto breve². Negli anni '40 del secolo scorso, l'isoproterenolo, un β -agonista non selettivo a breve durata d'azione³, è stato introdotto per il trattamento delle patologie respiratorie, diventando il gold-standard per la broncodilatazione, sebbene anche il suo uso fosse complicato dall'attivazione β_1 a livello cardiaco². Vent'anni dopo è stato sviluppato un derivato dell'isoproterenolo, il Metaproterenolo: un broncodilatatore efficace per via inalatoria, ma sempre non β_1 e β_2 -selettivo e quindi gravato anch'esso da effetti collaterali. L'era moderna dei β_2 -agonisti selettivi è iniziata solo con la scoperta

Corrispondenza

Manuela Seminara
Centro Pediatrico dell'Asma e
della Tosse, Istituti Ospedalieri
Bergamaschi
via Forlanini, 15
24036 Ponte San Pietro (BG)
E-mail: manuela.seminara17@gmail.com



del salbutamolo (albuterolo) da parte di Sir David Jack e colleghi che lavoravano ad Allen e Hanburys nel Regno Unito nel 1968 ⁴.

Come interagisce il salbutamolo con il β_2 -recettore?

La molecola del salbutamolo (Fig. 1) è idrofila e, dal compartimento acquoso extracellulare, si lega direttamente al recettore β_2 : l'effetto broncodilatatore inizia in 2-3 minuti, con un picco d'azione entro 15 minuti dall'inalazione ⁵. Tuttavia, il salbutamolo si lega solo debolmente al suo recettore e diffonde rapidamente verso il microcircolo. Ciò giustifica la sua breve durata d'azione (4-6 h) ⁶. La rapida insorgenza della sua azione rappresenta un chiaro vantaggio clinico per la reversibilità della crisi asmatica. È stato dimostrato che la risposta ai broncodilatatori aumenta progressivamente a dosi relativamente basse, finché si assiste ad una fase di *plateau* della curva dose-risposta ⁷.

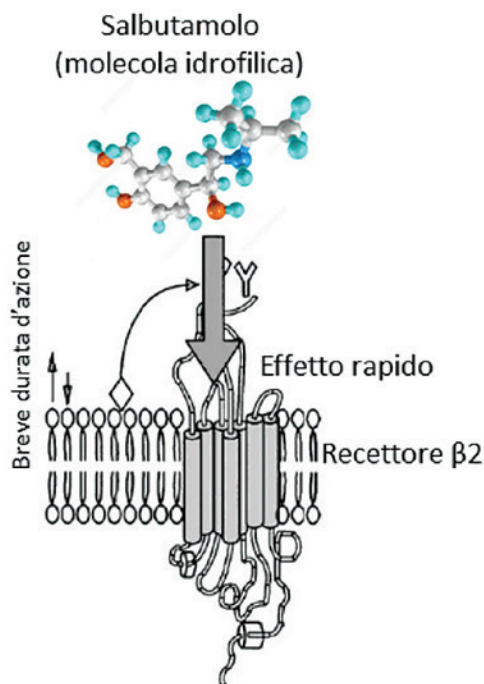


Figura 1. Schema riassuntivo della farmacocinetica del salbutamolo.

I recettori del salbutamolo sono presenti nei primi mesi di vita?

La convinzione che la muscolatura liscia bronchiale sia assente durante l'infanzia, sembra essere originata da studi clinici in cui i broncodilatatori venivano dimostrati inefficaci, piuttosto che da studi di anatomia o di istologia. Infatti esistono molti lavori scientifici sullo sviluppo del polmone e sulla fisiologia durante l'epoca fetale e nelle prime settimane di vita che confermano che recettori β_1 e β_2 sono presenti anche nelle vie aeree fetali, comprese le piccole vie e che la muscolatura liscia delle vie aeree è sicuramente presente dall'8^a settimana di gestazione, quando è stata dimostrata l'espressione della desmina ⁸. Inoltre, entro la 16^a settimana, la maturazione dell'innervazione è avanzata al punto che due rami nervosi principali decorrono lungo l'intero albero bronchiale: una complessa rete tra le cellule muscolari lisce e le fibre nervose persiste dall'infanzia fino all'età adulta ⁹.

Quanto salbutamolo è assorbito dopo l'inalazione?

Nei bambini la biodisponibilità precoce del farmaco riflette principalmente la deposizione a livello polmonare poiché è minimo (< 5%) il contributo dell'assorbimento orofaringeo e gastrointestinale dopo l'inalazione ¹⁰. Come già detto, dopo il legame col recettore, il salbutamolo si diffonde rapidamente nel circolo ematico ⁶. Quindi, la maggior parte della concentrazione ematica di salbutamolo dopo inalazione è dovuta all'assorbimento conseguente alla deposizione polmonare.

Quali sono gli effetti del salbutamolo?

È noto che il salbutamolo aumenta la ventilazione ed agisce sul metabolismo dei carboidrati, sugli elettroliti e sul sistema cardiovascolare in modo prevedibile ¹¹. A parità di azione broncodilatatrice, gli effetti metabolici sono maggiori se somministrato per via endovenosa, rispetto alla via inalatoria ¹².

Rohr et al. hanno dimostrato che la somministrazione di una dose di 250 μ g di salbutamolo per via endo-

venosa causa riduzione dei livelli sierici di potassio (in media $0,6 \pm 0,3$ mEq/L), incremento della glicemia (in media 25 ± 15 mg/dl) e tachicardia (in media aumento di 11 ± 6 bpm della frequenza cardiaca) ¹³.

Perché il salbutamolo causa tachicardia?

Il salbutamolo ha effetti sia a livello cardiaco che sul circolo sistemico e polmonare. Una diminuzione della resistenza vascolare dovuta alla vasodilatazione nei muscoli scheletrici determina una riduzione della pressione arteriosa diastolica e media. Il salbutamolo causa tachicardia attraverso la sua azione diretta sui recettori cardiaci β_1 e la riduzione del postcarico ¹⁴. La riduzione delle resistenze vascolari e la tachicardia determinano un aumento della gittata cardiaca ^{14 15}. Tali effetti sono stati confermati da una meta-analisi che ha evidenziato che l'utilizzo del salbutamolo si associa ad un rischio di effetti collaterali cardiovascolari ¹⁶.

Non è stata dimostrata una costante correlazione significativa tra i livelli plasmatici di salbutamolo e la frequenza cardiaca ¹⁷. Infatti, la tachicardia indotta dal salbutamolo è dovuta sia alla stimolazione diretta dei recettori β_2 -adrenergici cardiaci ¹⁸ che alla attivazione indiretta dei recettori periferici ¹⁹, che inducono vasodilatazione. Quindi, la concomitanza di azioni dirette e indirette del salbutamolo può giustificare la variabilità nella risposta della frequenza cardiaca.

In una Review Cochrane Cates et al. hanno dimostrato che il rischio di sviluppare tachicardia è più basso nei bambini trattati con pMDI (*pressurised Metered Dose Inhaler* o spray pressurizzato predosato per inalazione) con distanziatore rispetto ai soggetti che ricevono il salbutamolo attraverso nebulizzatore ²⁰.

A parità di efficacia clinica in pazienti con attacco acuto di asma in età pediatrica, la terapia con nebulizzatore pneumatico è associata ad un aumento significativo della frequenza cardiaca rispetto al pMDI con distanziatore ²¹.

Perché il salbutamolo causa tremori?

L'incidenza di tremore muscolare è bassa con i β -agonisti ed è più probabile quando vengono somministrati per via orale o sistemica, piuttosto che inalati. Il tremore si

sviluppa per uno squilibrio tra i gruppi muscolari a contrazione rapida e lenta delle estremità e la sua gravità può presentare notevole variabilità inter-individuale. Come per altri effetti, il tremore è un fenomeno dose-dipendente e farmacologicamente prevedibile, osservato sia in soggetti sani che negli asmatici ^{22 23}.

Fowler e Lipworth hanno dimostrato che il tremore e l'ipokaliemia sembrano essere un buon indice per valutare il profilo di assorbimento farmacocinetico del salbutamolo inalato ¹⁷, in quanto sono dovuti esclusivamente alla stimolazione diretta dei recettori β_2 del muscolo scheletrico.

Quali sono i principali effetti metabolici del salbutamolo?

Il salbutamolo causa **iperglicemia** promuovendo la glicogenolisi ²⁴. I livelli sierici di insulina aumentano, sia per stimolazione diretta delle cellule β , sia in risposta all'iperglicemia. Tuttavia, il picco dell'insulinemia è più precoce ed inferiore di quello della glicemia, che quindi prevale, dando luogo ad una iperglicemia persistente. Questo effetto può essere osservato utilizzando qualsiasi via di somministrazione (endovenosa, orale o inalatoria) ²⁵⁻²⁷ con esordio rapido e dose-dipendente ²⁸.

Il salbutamolo causa **ipokaliemia** rapidamente ²⁸ in quanto, attraverso i recettori β_2 , stimola la Na/K-ATPasi muscolare che determina il passaggio intracellulare del K^+ ²⁴. L'effetto ipokaliemizzante è dose-dipendente ed è osservato anche se il salbutamolo è somministrato per via inalatoria in quantità elevata ²⁷. È possibile che l'ipokaliemia predisponga ad aritmie o determini astenia.

La stimolazione β_2 -agonista determina glicolisi a livello muscolare, con **aumento dei livelli di lattato sierico** ²⁴. Questo effetto è stato descritto dopo somministrazione del salbutamolo per via endovenosa, ma anche per via inalatoria ^{29 30}. Anche l'aumento del lattato è direttamente proporzionale alla dose di salbutamolo.

È stato dimostrato che il salbutamolo **aumenta il metabolismo basale** in modo dose-dipendente ³¹, il consumo di ossigeno e la produzione di anidride carbonica ^{32 33} attraverso la glicolisi β_2 -indotta a livello epatico e muscolare. Burdet e Schultz hanno riscontrato un aumento medio del dispendio energetico a riposo del 4,8% dopo 5 mg di salbutamolo nebulizzato ³⁴.

Riassunto degli effetti del salbutamolo (Fig. 2)

- iperglicemia (effetto rapido, dose-dipendente) e aumento dell'insulinemia (inadeguato);
- ipokaliemia (effetto rapido, dose-dipendente);
- acidosi lattica (effetto dose-dipendente);
- ipotensione;
- tachicardia: rischio più basso nei bambini trattati con pMDI con distanziatore;
- incremento della ventilazione/minuto;
- incremento del metabolismo basale con aumento del consumo di ossigeno e della produzione di anidride carbonica;
- tremori: squilibrio tra i gruppi muscolari a contrazione rapida e lenta delle estremità.

Quanto sono frequenti gli eventi avversi del salbutamolo?

La Tabella I è riportata dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ed elenca gli eventi avversi attesi dopo l'assunzione di salbutamolo.

Quali sono le principali alterazioni delle vie aeree durante una riacutizzazione asmatica che influenzano la deposizione del salbutamolo?

Come è noto, l'asma è una patologia infiammatoria cronica delle vie aeree, caratterizzata da episodi ricorrenti di broncospasmo, dispnea, sensazione di costrizione toracica e tosse. L'ostruzione delle vie aeree è variabile e reversibile, spontaneamente o in seguito a trattamento farmacologico. L'ostruzione delle vie aeree è conseguenza dell'iperplasia e dell'ipertrofia dei muscoli lisci bronchiali, dell'infiltrazione di cellule infiammatorie, dell'edema e dell'iperproduzione di muco. I volumi polmonari inspiratori ed espiratori durante una crisi asmatica non sono mai stati misurati, ma possono essere stimati indirettamente sapendo che per parlare sono necessari una pressione sottoglottica di 8 cm H₂O prima dell'apertura delle corde vocali e circa 100-250 ms per ciascuna parola ³⁶. Inoltre, considerando che i pazienti con una cannula tracheostomica cuffiata necessitano per parlare di un flusso di ossigeno esterno di 2-8 litri/min, che produce un flusso minimo attraverso le corde vocali

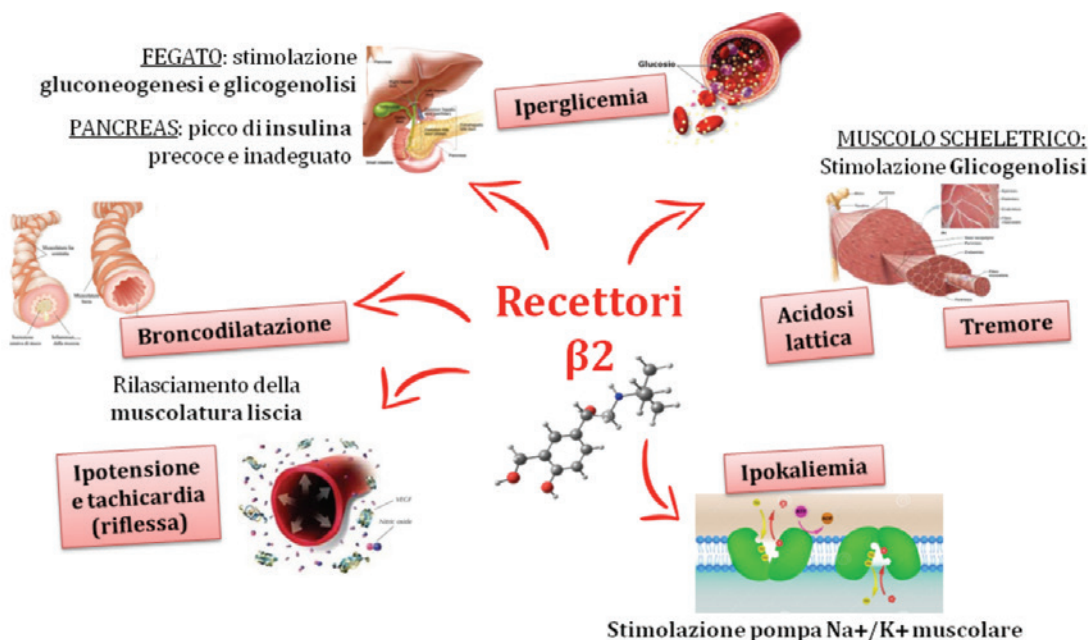


Figura 2. Effetti del salbutamolo attraverso i recettori β_2 .

Tabella I. Eventi avversi attesi dopo assunzione di salbutamolo, dal Riassunto delle Caratteristiche del Farmaco ³⁵.

Eventi avversi	Comuni (≥ 1/100 e < 1/10)	Non comuni (≥ 1/1.000 e <1/100)	Rari (≥ 1/10.000 e < 1/1.000)	Molto rari (< 1/10.000)
Disordini del sistema immunologico	-	Reazioni da ipersensibilità (angioedema, orticaria, ipotensione)	-	-
Disordini del metabolismo e della nutrizione	-	-	Ipokaliemia	-
Disordini del sistema nervoso	-	Cefalea	Iperattività, irrequietezza, vertigini	-
Disordini cardiaci	Palpitazioni	-	-	Ischemia miocardica, aritmie incluse fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare ed extrasistole
Disordini vascolari	Vasodilatazione periferica e tachicardia riflessa	-	-	-
Disordini respiratori, polmonari o del mediastino	-	-	Broncospasmo, tosse, irritazione del cavo orale o del faringe che possono essere prevenibili risciacquando il cavo orale dopo l'inalazione	-
Disordini del sistema muscolo scheletrico, connettivo o dell'osso	Tremori	-	Crampi muscolari	-

per parola di 33 ml/sec, si può realisticamente ipotizzare che un asmatico che non può parlare durante un attacco grave possa avere un volume inspiratorio simile o anche inferiore. Anche l'incapacità di eliminare la CO₂ conferma che i volumi respiratori sono molto bassi e quindi la somministrazione di farmaci per via inalatoria è ridotta di fronte alla elevata resistenza delle vie aeree. In aggiunta, i fenomeni di *air trapping*, l'edema delle pareti bronchiali e la formazione di tappi di muco, osservati in esami autoptici di soggetti deceduti per asma ³⁷, possono limitare l'efficacia dei farmaci somministrati per via inalatoria durante una crisi asmatica grave. Quando la broncostruzione tende a non risolversi e in assenza di effetti collaterali del salbutamolo (tremore, tachicardia e ipokaliemia), si può ipotizzare una bassa efficacia dei farmaci inalati. Gli steroidi necessitano di un tempo più lungo per manifestare la loro azione sulla riduzione dell'edema e della broncostruzione, agendo sul versante infiammatorio ³⁸.

Lipworth ha valutato il profilo di assorbimento polmonare precoce del salbutamolo nebulizzato in asmatici

adulti sia lievi che gravi confrontandolo con soggetti sani. Una singola dose di salbutamolo (40 µg/kg) è stata somministrata tramite un nebulizzatore tradizionale con boccaglio. Dopo 30 minuti, i soggetti con asma severo hanno mostrato una concentrazione plasmatica media di salbutamolo più bassa (1,31 ng/ml) rispetto ai controlli (2,40 ng/ml). Questi risultati dimostrano che il calibro basale delle vie aeree influenza significativamente il profilo di assorbimento polmonare precoce del salbutamolo nei pazienti con asma severo ³⁹.

Quando è necessario ricorrere all'utilizzo del salbutamolo per via endovenosa secondo le Linee Guida?

Quando la via inalatoria fallisce o risulta inefficace, per evitare la necessità di intubazione e di ventilazione, si rende necessario l'utilizzo di altre vie di somministrazione di farmaci broncodilatatori, per esempio per via endo-

venosa³⁸. L'efficacia della somministrazione attraverso tale via trova giustificazione anatomica nella vascolarizzazione dell'albero bronchiale: a livello dei bronchioli terminali (dalla 1^a alla 16^a generazione), l'apporto di sostanze nutritive e di farmaci al muscolo liscio deriva dalla circolazione bronchiale sistemica. Successivamente i farmaci raggiungono la muscolatura liscia bronchiale dal circolo polmonare e da quello sistemico⁴⁰.

Terapie di seconda linea per la riacutizzazione asmatica sono la somministrazione per via endovenosa di magnesio solfato, aminofillina, β_2 -agonisti e adrenalina. Sebbene non siano stati effettuati molti studi su tali farmaci somministrati per via endovenosa in questa patologia, il dosaggio, la velocità di somministrazione e la previsione di effetti collaterali possono essere mutuati dal loro utilizzo in altre patologie.

Secondo le *Linee Guida SIP* del 2018, la somministrazione di salbutamolo per via endovenosa può rappresentare un intervento efficace in caso di asma acuto grave che non ha risposto a dosi ottimali per via inalatoria, anche se l'effettivo ruolo di questo trattamento rimane ancora da chiarire. I broncodilatatori nebulizzati devono essere proseguiti mentre il paziente sta ricevendo broncodilatatori per via endovenosa. Se si osserva un miglioramento clinico, l'infusione endovenosa deve essere ridotta prima di ridurre la frequenza delle nebulizzazioni. È sempre

raccomandato un attento monitoraggio intensivo clinico e funzionale: devono essere monitorati i livelli sierici di potassio per provvedere, se necessario, ad una supplementazione e deve essere effettuato un monitoraggio elettrocardiografico continuo⁴¹.

Le *Linee Guida* della *British Thoracic Society* attualmente in vigore raccomandano l'utilizzo di salbutamolo per via endovenosa solo in casi selezionati, come trattamento di seconda linea (15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in 10 minuti). Nei casi gravi e di insufficienza respiratoria che non rispondono a dosi massimali di broncodilatatore e di steroide per os, si deve considerare anche la somministrazione di aminofillina. Il magnesio solfato è considerato come prima scelta tra le terapie e.v. di seconda linea.

La Tabella II mette a confronto le ultime *Linee Guida* internazionali sui farmaci ad azione broncodilatatrice utilizzabili per via endovenosa.

Come utilizzare il salbutamolo per via inalatoria secondo le indicazioni dalle *Linee Guida* in età pediatrica?

Le *Linee Guida Internazionali GINA* (*Global Initiative for Asthma*) sono attualmente le *Linee Guida* per l'asma più diffuse, conosciute ed applicate⁴⁴. L'ultima versione ag-

Tabella II. Confronto tra le *Linee Guida Internazionali* sull'utilizzo di farmaci E.V. nell'asma acuto severo non responsivo a terapia inalatoria.

Linee guida	Salbutamolo E.V.	Aminofillina E.V.	Magnesio solfato E.V.
SIP 2018 ⁴¹	Bolo 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in 10 min, seguito da infusione continua 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (fino a 1-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in pz non responsivi)*	Raccomandata in TIP* ^o	25-40 mg/kg in 15-30 min [#]
Australiane 2017 ⁴³	Solo in TIP	Non raccomandata	0,1-0,2 mmol/kg (max 10 mmol) in 20 min
GINA 2018 ⁴⁴	Non raccomandato, nessuna evidenza	Non raccomandata	40-50 mg/kg in 20-60 min, in casi selezionati
UK BTS 2016 ⁴²	15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in 10 min ⁺ Nei casi resistenti: 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ *	Da considerare solo in casi gravi e selezionati ⁺ , bolo 5 mg/kg in 20 min seguito da 1 mg/kg/h (sotto monitoraggio ECG)	Da considerare come prima scelta tra le terapie E.V. di seconda linea, 40-50 mg/kg/die ⁺ (max 2 g/die)
<i>Canadian Paediatric Society</i> 2012 ⁴⁵	Bolo 7,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in 2-5 min, seguito da 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Raccomandata in TIP ⁺	25-50 mg/kg (max 2 g) in bolo in 20 min

*: raccomandato solo in Terapia Intensiva Pediatrica (TIP), sotto monitoraggio ECG e con controllo di elettroliti e lattato ogni 12 ore; ⁺: raccomandata solo nei pazienti resistenti a terapia di prima linea con β_2 -agonisti per via inalatoria e steroidi per os; ^o: Non emergono differenze significative tra salbutamolo E.V. e aminofillina E.V.; [#]: esperienza in età pediatrica limitata. Uno studio di farmacocinetica ha dimostrato l'efficacia di un bolo di magnesio solfato di 50-75 mg/kg, seguito da infusione continua a 40 mg/kg/h per 4 ore.

giornata al 2018, rimarca l'uso del salbutamolo esclusivamente durante le riacutizzazioni asmatiche: la dose iniziale di salbutamolo deve essere somministrata con pMDI con distanziatore (con mascherina sotto i 4 anni o boccaglio dai 4-5 anni in poi) o nebulizzata (utilizzando ossigeno in caso di desaturazione). Nella maggior parte dei pazienti pediatrici il distanziatore è stato dimostrato più efficace del nebulizzatore. La dose iniziale è di 2 puff (100 µg per puff), ma nei casi più gravi si può arrivare a 6 puff, ripetibili ogni 20 minuti nella prima ora. Col nebulizzatore la dose di salbutamolo è di 2,5 mg (pari a 10 gocce o 0,5 ml). Se non viene osservata risposta dopo 10 puff di salbutamolo nelle prime 3-4 ore a domicilio, è necessario ricorrere alle cure ospedaliere in Pronto Soccorso. Nel caso l'episodio si risolva dopo una broncodilatazione iniziale in 1-2 ore, sarà necessario proseguire la somministrazione di salbutamolo ogni 3-4 ore (massimo 10 puff nelle 24 ore).

Le ultime *Linee Guida della Società Italiana di Pediatria* per la gestione dell'attacco acuto di asma (aggiornate al 2018) raccomandano l'utilizzo di salbutamolo negli attacchi gravi ogni 20-30 minuti nella prima ora, poi con frequenza variabile a seconda della risposta clinica⁴¹. Il dispositivo ottimale è rappresentato dal pMDI con il distanziatore nelle crisi asmatiche lievi-moderate. La dose da erogare deve essere individualizzata in base alla gravità dell'attacco: 2-4 spruzzi (200-400 µg) sono indicati nelle forme lievi, ma può essere necessario somministrare fino a 10 spruzzi/dose in caso di attacco grave. Quando non è possibile erogare il salbutamolo con il distanziatore, si utilizza la nebulizzazione alla dose 2,5 mg fino a 5 mg, che nelle forme di maggiore gravità può essere ripetuta ogni 20-30 minuti nella prima ora, poi con frequenza variabile a seconda della risposta clinica. I bambini con saturazione di O₂ < 92% devono ricevere frequenti dosi di broncodilatatori nebulizzati con ossigeno. I pMDI con distanziatore e maschera facciale o boccaglio sono fortemente raccomandati per l'erogazione dei farmaci nell'attacco acuto d'asma, per la maggiore rapidità di azione rispetto ai nebulizzatori e i minori effetti collaterali⁴¹.

Le *Linee Guida della British Thoracic Society* attualmente in vigore raccomandano l'utilizzo di β₂-agonisti ad alte dosi per via inalatoria come trattamento di prima linea nella fase acuta, da somministrare appena possibile⁴². In età pediatrica è raccomandato l'utilizzo di pMDI con distanziatore (con maschera fino a 5 anni e con boccaglio dopo i 6 anni) in caso di asma lieve

e moderata. La dose (1 puff ogni 30-60 secondi fino ad un massimo di 10 puff) deve essere modulata in base alla severità dell'attacco e alla risposta del paziente. Nei pazienti sotto i due anni è anche indicata la somministrazione di 2,5 mg di salbutamolo con nebulizzatore. In pazienti con asma severa scarsamente responsiva alla somministrazione di un bolo iniziale di β₂-agonisti, si deve considerare la nebulizzazione continua con un appropriato nebulizzatore. In pazienti con insufficienza respiratoria, è indicata la somministrazione attraverso nebulizzatori con ossigeno⁴².

Le *Linee Guida Australiane* (ultimo aggiornamento a dicembre 2017) prevedono l'utilizzo di salbutamolo durante l'attacco acuto con dosaggi che si differenziano in base all'età del paziente ed alla gravità dell'episodio⁴³. In caso di broncospasmo lieve/moderato in un bambino sotto i 5 anni si devono somministrare 2-6 puff con pMDI e distanziatore (con eventuale mascherina nei più piccoli), mentre sopra i 6 anni 4-12 puff. Se la gravità del broncospasmo aumenta (con peggioramento della dinamica respiratoria e valori di saturazione di O₂ tra 90 e 94% in aria ambiente) le *Linee Guida Australiane* prevedono la somministrazione di 6 puff con distanziatore (con eventuale mascherina se necessario) in pazienti sotto i 5 anni di vita e 12 puff sopra i 6 anni. In caso in cui il paziente non riesca a respirare attraverso il distanziatore è necessario somministrare salbutamolo attraverso la nebulizzazione intermittente con le seguenti dosi: 2,5 mg da 0 a 5 anni e 5 mg dopo i 6 anni. Se la severità della condizione è peggiore (con quadro di insufficienza respiratoria con saturazione di O₂ < 90% in aria ambiente), occorre effettuare una nebulizzazione continua di salbutamolo mediante ossigeno alle seguenti dosi: 2 x 2,5 mg da 0 a 5 anni e 2 x 5 mg dopo i 6 anni. I provvedimenti vanno ripetuti ogni 20-30 minuti nella prima ora, fino a 3 volte⁴³ (Tab. III).

Come scegliere il dispositivo (device) per la somministrazione di salbutamolo?

Il device utilizzato per la somministrazione di terapia inalatoria è fondamentale. Per una scelta consapevole è necessario conoscere caratteristiche e potenzialità di ciascun device, poiché ognuno presenta vantaggi e svantaggi e non tutti i device della stessa tipologia

Tabella III. Confronto dei dosaggi di salbutamolo indicati dalle Linee Guida in base alla gravità della riacutizzazione e all'età.

	Asma lieve/moderato		Asma severo		Insufficienza respiratoria	
	0-5 anni	≥6 anni	0-5 anni	≥6 anni	0-5 anni	≥6 anni
GINA ⁴⁴	2 puff* o 2,5 mg NEB	4-10 puff*	4-6 puff* o 2,5 mg NEB	4-10 puff*	6 puff * o 2,5 mg NEB continua	NEB continua
SIP ⁴¹	2-4 puff*		4-10 puff o 2,5-5 mg NEB*		2,5 mg NEB* + ipratropio bromuro + O ₂	2,5-5 mg NEB* + ipratropio bromuro + O ₂
<i>British Thoracic Society</i> ⁴²	2-10 puff (distanziatore con maschera) o 2,5 mg NEB	2-10 puff (distanziatore con boccaglio)	10 puff ogni 20 minuti per 2 ore o 2,5 mg NEB	10 puff ogni 20 minuti per 2 ore o 5 mg NEB	Salbutamolo 2,5 mg + ipratropio bromuro 0,25 mg NEB ogni 20-30 minuti	Salbutamolo 5 mg + ipratropio bromuro 0,25 mg NEB ogni 20-30 minuti
<i>Australian Asthma Handbook</i> ⁴³	2-6 puff	4-12 puff	6 puff o 2,5 mg NEB	12 puff o 5 mg NEB	2 x 2,5 mg NEB continua	2 x 5 mg NEB continua

*: ripetibili ogni 20 minuti nella prima ora; NEB: nebulizzazione.

sono equivalenti tra loro. Per esempio, Barry e O'Callaghan hanno dimostrato differenze significative nell'emissione di salbutamolo da diverse tipologie di nebulizzatori ⁴⁶. Una domanda comune è quale device debba essere utilizzato per la terapia inalatoria durante una riacutizzazione asmatica in Pronto Soccorso (PS). Sono numerosi i lavori che negli anni hanno confrontato l'utilizzo e l'efficacia dei dispositivi pMDI e dei nebulizzatori. L'*American College of Chest Physicians* e l'*American College of Asthma, Allergy and Immunology*, basandosi su una metanalisi di 59 trial controllati randomizzati, hanno pubblicato delle *Linee Guida* basate sull'evidenza sulla scelta del dispositivo da utilizzare per l'erogazione dei farmaci e sull'efficacia della terapia inalatoria. Confrontando la somministrazione di β -agonisti attraverso nebulizzatore con quella attraverso un pMDI con distanziatore, durante una riacutizzazione asmatica, non sono emerse differenze significative nella risposta della funzione polmonare, dipendenti dal metodo di somministrazione, sia in ambiente domestico che ospedaliero. Tuttavia, l'utilizzo di nebulizzatore si associa più frequentemente allo sviluppo di tachicardia, suggerendo un maggior assorbimento sistemico della dose così somministrata ⁴⁷. In una review sistematica Cochrane Cates et al. hanno confrontato gli effetti derivanti dalla somministrazione di β_2 -agonisti attraverso distanziatori rispetto ai nebulizzatori durante riacutizzazioni asmatiche ²⁰. La Review include un totale di 1.897 bambini (dai 2 anni di età) e 729 adulti in 39 trials, 33 condotti in PS e

6 su pazienti ricoverati con riacutizzazioni asmatiche (207 bambini e 28 adulti). La review non ha dimostrato differenze tra i due metodi di somministrazione per efficacia clinica (valutata come picco di flusso e FEV₁). Sono stati dimostrati dei vantaggi nell'utilizzo di pMDI rispetto ai nebulizzatori. Nei bambini il tempo medio di permanenza in PS era significativamente inferiore se era utilizzato un pMDI con distanziatore (103 minuti per bambini che avevano ricevuto trattamento con nebulizzatore, 33 minuti in meno in caso di ricorso al distanziatore), ma la modalità di somministrazione non ha dimostrato una influenza significativa nel tasso di ricovero. Anche in questo lavoro, il rischio di effetti collaterali sistemici, in particolare tachicardia e tremori, era più basso nei bambini trattati con pMDI + distanziatore ²⁰.

Dobbiamo sottolineare che l'efficacia clinica, solitamente misurata come variazioni di FEV₁, può risultare equivalente nonostante la quantità di farmaco assorbito sia significativamente maggiore, grazie alla fase di *plateau* della curva dose-effetto del salbutamolo. Infatti, è stato dimostrato che somministrando una dose di 100 μ g di salbutamolo a 10 pazienti con asma controllato attraverso un pMDI con e senza distanziatore, è stata osservata una risposta broncodilatatrice simile nei due gruppi ma un assorbimento polmonare, misurato attraverso scintigrafia, significativamente differente (rispettivamente del 23,1 e del 12,8%) ⁴⁸.

Mazhar et al. hanno stimato la deposizione polmonare di salbutamolo misurandone l'escrezione