

# Salbutamolo per via inalatoria: cosa indicano gli studi?

*Inhaled salbutamol: what literature says?*

Stefania Bolognini<sup>1</sup>, Luisa Del Giacco<sup>2</sup>, Anna Lia Magnacavallo<sup>2</sup>, Fabio Midulla<sup>3</sup>, Maria Elisa Di Cicco<sup>4</sup>, Ahmad Kantar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse, istituti ospedalieri Bergamaschi, Bergamo

<sup>2</sup> Pediatria, Università San Raffaele, Milano

<sup>3</sup> Dipartimento Materno infantile e Scienze Urologiche, Policlinico Umberto I, Roma

<sup>4</sup> Ambulatorio di Pneumologia Pediatrica, UO Pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

**Corrispondenza:** Stefania Bolognini **e-mail:** stefania\_bolognini@yahoo.com

**Riassunto:** Il salbutamolo è universalmente considerato la terapia di prima scelta per le riacutizzazioni asmatiche. Il dispositivo scelto per la terapia inalatoria con salbutamolo è fondamentale. Esistono differenze significative nel dosaggio e nella quantità di particelle respirabili emesse da diverse tipologie di dispositivi, da cui dipendono la deposizione polmonare e la frequenza di effetti avversi.

**Parole chiave:** Salbutamolo, effetti collaterali, distanziatore, nebulizzatore

**Summary:** Salbutamol is universally considered as the first-line therapy for asthma exacerbations. The choice of the device for inhaled salbutamol is critical. There are significant differences in the dosage and quantity of respirable particles emitted by different types of devices, which determine lung deposition and the frequency of adverse effects.

**Keywords:** Salbutamol, side effects, spacer, nebulizer

## INTRODUZIONE

Il salbutamolo, un broncodilatatore  $\beta_2$ -agonista a breve durata d'azione (SABA), è il farmaco di prima linea per il trattamento dell'attacco acuto di asma. Gli ultimi aggiornamenti delle linee guida internazionali, che questo articolo si propone di riportare, mirano a ottimizzare l'efficacia terapeutica e la sicurezza di questo farmaco, anche nei pazienti pediatrici.

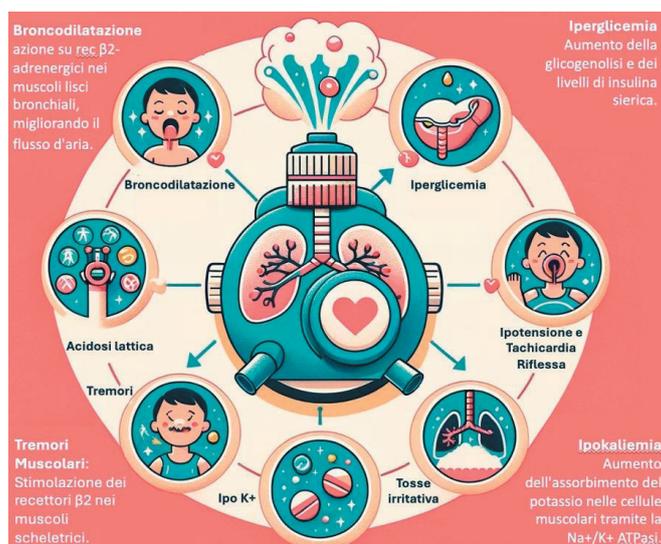
## MECCANISMO D'AZIONE, FARMACOCINETICA, FARMACODINAMICA

Il salbutamolo, a dosi terapeutiche, agisce direttamente sui  $\beta_2$ -recettori della muscolatura liscia bronchiale, aumentando la concentrazione intracellulare di 3,5-adenosina monofosfato ciclico, a cui segue una riduzione degli ioni calcio intracellulari, con conseguente rilassamento della muscolatura liscia lungo tutto l'albero respiratorio. La somministrazione per via inalatoria mediante pressurizzatore pre-dosato, con distanziatore (pMDI+S), o nebulizzatore è di prima scelta in quanto permette al farmaco di agire direttamente e rapidamente sulle cellule della muscolatura liscia bronchiale a differenza della somministrazione endovenosa o orale.

## EFFETTI COLLATERALI

L'azione diretta del salbutamolo sui recettori  $\beta_2$ -adrenergici spiega anche gli effetti collaterali più comuni, che sono tachicardia e tremori. La stimolazione dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici presenti nel miocardio e nei vasi sanguigni provoca vasodilatazione, riduzione della resistenza vascolare periferica e calo della pressione arteriosa diastolica e media, attivando un riflesso barocettivo compensatorio che provoca l'aumento della frequenza cardiaca. Questo effetto è dose-dipendente, può manifestarsi rapidamente (entro pochi minuti dall'assunzione) e durare diverse ore. Il tremore è causato, invece, dalla stimolazione dei recettori  $\beta_2$ -adrenergici nei muscoli scheletrici delle estremità. Questo sintomo è transitorio e tende a ridursi con l'uso continuativo del farmaco o con l'aggiustamento della dose.

Il salbutamolo può causare anche iperglicemia, ipokaliemia ed acidosi lattica. L'iperglicemia è dovuta alla stimolazione della glicogenolisi a livello epatico, con conseguente aumento dei livelli sierici di insulina. L'effetto ipokaliemizzante spesso sfruttato in terapia intensiva per la correzione dell'iperkaliemia, è dovuto all'aumento dell'assorbimento del potassio nelle cellule muscolari tramite l'attivazione della  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi, e può predisporre i pazienti a crampi muscolari ed aritmie. L'acidosi lattica è dovuta alla stimolazione della glicolisi anaerobica nei muscoli scheletrici e nel fegato, specie con dosaggi di salbutamolo elevati. Questi effetti collaterali sono più frequenti nella somministrazione endovenosa, durante la quale è consigliabile un monitoraggio della frequenza cardiaca in continuo (**Tabella 1**).



**Fig. 1:** Infografica sugli effetti terapeutici ed avversi del salbutamolo

*Therapeutic and side effects of salbutamol*

*(immagine creata con programmi di scrittura e AI)*

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

Infine, l'uso di salbutamolo può causare irritazione delle vie aeree con broncospasmo paradossico, disturbi gastrointestinali e reazioni allergiche cutanee, come rash, orticaria e angioedema, che richiedono l'interruzione immediata del trattamento (2, 3).

## LINEE GUIDA A CONFRONTO

Nelle recenti linee guida GINA (Global Initiative for Asthma) del 2023 e non modificate nell'aggiornamento disponibile online da luglio 2024 al link <https://ginasthma.org/2024-report/>, il dosaggio del salbutamolo viene stabilito in base alla gravità della riacutizzazione, alla rapidità di risposta e all'età del paziente. Per i bambini tra 1 e 5 anni, si raccomanda l'utilizzo di pMDI+S con una dose di 2-6 puff, mentre per quelli tra 6 e 11 anni la dose consigliata è di 4-10 puff. In caso di nebulizzazione, la dose di salbutamolo è di 2.5 mg, diluita in 3 ml di soluzione salina, ripetuta ogni 20 minuti nella prima ora, se necessario. Se l'episodio si risolve dopo la terapia d'attacco, si deve proseguire con salbutamolo ogni 3-4 ore (max 6-10 puff ogni 2-4 ore, 10 mg nelle 24 ore se nebulizzato). In caso di risposta insufficiente al SABA nell'arco di 1-2 ore, è necessaria l'aggiunta di ipratropio bromuro per via inalatoria e di un corticosteroide per via sistemica entro la prima ora dall'esordio dei sintomi, come prednisolone per via orale (1-2 mg/kg, max 20 mg/die se <2 anni, 30 mg/die se 2-5 anni, 40 mg/die se >6 anni e adulti).

Le linee guida italiane della Società Italiana di Pediatria (SIP) del 2018 raccomandano, con l'utilizzo di pMDI+S, una dose di 2-4 puff in caso di attacchi da lievi a moderati, o di 4 puff per attacchi gravi; se nebulizzato, la dose varia da 2.5 a 5 mg con ossigeno come gas vettore. In caso di mancato miglioramento, è prevista la somministrazione endovenosa di salbutamolo in terapia intensiva.

Le linee guida britanniche, che includono le raccomandazioni del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), della British Thoracic Society (BTS) e del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), raccomandano la somministrazione di salbutamolo mediante pMDI+S (con mascherina se <3 anni) per attacchi da lievi a moderati (2-4 puff negli attacchi lievi, max 10 puff in base alla severità dell'attacco e regolandola in base alla risposta del paziente, con 30-60 secondi/5 atti respiratori tra ogni singolo puff, con efficacia terapeutica se regressione dei sintomi per 3-4 ore), oppure mediante nebulizzazione per attacchi severi, alla dose di 2.5-5 mg di salbutamolo nebulizzato in ossigeno. In caso di scarsa risposta iniziale, le somministrazioni successive dovrebbero avvenire in associazione con ipratropio bromuro (0.25 mg).

Secondo le linee guida australiane, la dose raccomandata, a seconda della gravità, è di 2-6 puff per i bambini di età compresa tra 1 e 5 anni, e di 4-12 puff per pazienti di età superiore a 6 anni, somministrata tramite pMDI+S. È possibile anche la somministrazione tramite nebulizzazione intermittente, alle dosi di 2.5 mg fino a 5 anni di età, e di 5 mg dopo i 6 anni. In caso di mancata risposta, si considera la nebulizzazione continua in ossigeno.

Le linee guida neozelandesi raccomandano una dose di 2-6 puff somministrata tramite pMDI+S per bambini di età compresa tra 4 e 11 anni. In caso di attacchi gravi, si possono somministrare 2.5 mg di salbutamolo tramite nebulizzatore.

<b>Tab. 1: Confronto dei dosaggi di salbutamolo indicati dalle Linee Guida in base alla gravità della riacutizzazione e all'età.</b>						
<i>Recommended doses of salbutamol in the management of acute asthma in children</i>						
Linee Guida	Asma lieve/moderato		Asma grave		Insufficienza respiratoria	
	0-5 anni	≥6 anni	0-5 anni	≥6 anni	0-5 anni	≥6 anni
<b>GINA 2024</b>	2 puff o 2,5 mg NEB	4-10 puff	2-6 puff o 2,5 mg NEB *	4-10 puff *	6 puff o 2,5 mg NEB §*	4-10 puff §*ç
<b>SIP</b>	2-4 puff		4-10 puff o 2,5-5 mg NEB §*		2,5 o 5 mg NEB §*ç in setting intensivistico	
<b>British Thoracic Society/NICE/SIGN</b>	1-10 puff (pMDI+S con maschera)		4-10 puff o 2,5-5 mg NEB *		2,5-5 mg NEB §*ç	
<b>Australian Asthma Handbook</b>	2-6 puff	4-12 puff	6 puff o 2,5 mg NEB §*	12puff o 5 mg NEB §*	2x2,5 mg NEB continua in O2 §*	2x5 mg NEB continua in O2 §*
	<b>4 – 11 anni</b>		<b>4 – 11 anni</b>		<b>4 – 11 anni</b>	
<b>Nuova Zelanda</b>	2-6 puff		6 puff o 2,5 mg NEB *§		2,5 mg NEB continua in O2 + idrocortisone ev 4 mg/kg §	

\* con prednisone 1-2 mg/kg (max 20 mg < 2 aa, 30 mg 2-5 aa)

§ con ipratropio bromuro 0.25 mg

ç considerare magnesio solfato

## SCelta DEL DOSAGGIO

Tutte le linee guida considerate suggeriscono un range di dosaggio di salbutamolo non calibrato sul peso del paziente e, eccetto quelle britanniche, prevedono la somministrazione della dose consigliata ogni 20 minuti nella prima ora, in base alla risposta. L'efficacia clinica, solitamente misurata come variazioni di FEV<sub>1</sub>, la dose utilizzata e l'assorbimento del salbutamolo sono variabili non strettamente correlate tra loro.

Newman et al. (9) hanno dimostrato che somministrando a pazienti con asma controllato la stessa dose di salbutamolo con pMDI+S e pMDI-S, è stata osservata una risposta clinica simile ma con un assorbimento differente tra i due gruppi, misurato mediante scintigrafia (rispettivamente del 23,1% e del 12,8%). In uno studio retrospettivo, McLaughlin et al. (10) hanno riscontrato cambiamenti simili nel FEV<sub>1</sub> (% predetto) somministrando a alcuni pazienti 2 puff di salbutamolo e ad altri 4 puff. Inoltre, Blake et al. (11), arruolando 81 pazienti con asma di età compresa tra 8 e 65 anni, hanno osservato che l'etnia era una covariante statisticamente significativa nella risposta al salbutamolo, con necessità di dosaggi superiori nei pazienti di etnia afroamericana, evidenziando inoltre che frequenza cardiaca e pressione arteriosa siano rimaste invariate rispetto al basale dopo dosi massime di salbutamolo.

Dalla letteratura emerge anche la comune pratica di somministrare dosi fisse secondo il peso per timore di eccessivi effetti sistemici con conseguente rischio di ridurre l'efficacia terapeutica nei più piccoli per sottodosaggio. Lo studio condotto da Bønnelykke (12), sugli effetti dell'esposizione a una dose fissa di salbutamolo inalato secondo uno specifico dispositivo (pMDI+S) in differenti gruppi di età, ha dimostrato che non si sono verificati effetti avversi e che il dosaggio, utilizzando tale dispositivo, dovrebbe essere adattato all'età o alle dimensioni corporee, e non calcolato in mcg/kg. Un altro studio significativo è quello condotto da Rotte (13), un trial clinico randomizzato su bambini di età 1-5 anni con diagnosi di crisi asmatica afferenti al servizio di emergenza/urgenza, che valuta l'influenza dell'età sulla concentrazione sierica di salbutamolo: concentrazioni maggiori sono state rilevate nei pazienti di età superiore a 2 anni rispetto al gruppo di età inferiore, con differenza statisticamente significativa ( $p = 0.05$ ), sebbene la dose scelta fosse peso-dipendente, senza differenze rispetto al dispositivo utilizzato (nebulizzazione o pMDI+S).

## SCelta DEL DEVICE

Una revisione sistematica Cochrane del 2013 ha confrontato l'efficacia dei distanziatori rispetto ai nebulizzatori per la somministrazione di SABA in 1.897 bambini e 729 adulti, in 39 studi condotti in comunità, dipartimenti di emergenza/urgenza e reparti di degenza. La revisione non ha rilevato differenze nei risultati (picco di flusso e volumi espiratori forzati) tra i due metodi di somministrazione, ma ha evidenziato che l'uso di pMDI+S nei bambini ha comportato una significativa riduzione del tempo di trattamento al pronto soccorso (33 minuti in meno; intervallo di confidenza al 95% [CI] da -43 a -24 minuti), meno effetti collaterali come tachicardia (differenza media -5% al basale; IC al 95% da -8% a -2%) e tremore (rischio relativo 0,64; IC al 95% 0,44-0,95), e una riduzione dei ricoveri ospedalieri in caso di respiro sibilante acuto da moderato a grave (odds ratio 0,42; 95% CI 0,24-0,72).

Confrontando l'escrezione urinaria tra due gruppi di pazienti ai quali era stata somministrata la stessa dose di salbutamolo mediante distanziatore nei primi e nebulizzazione nei secondi, Mazhar et al. hanno stimato la deposizione polmonare di salbutamolo, concludendo che non c'erano differenze significative nell'assorbimento sistemico, ma che questo era maggiore nella somministrazione per nebulizzazione (80%) rispetto al pMDI+S (44%). Ciò spiega la ridotta incidenza di effetti collaterali sistemici (in particolare tachicardia e tremori) riportati in letteratura con pMDI+S rispetto al nebulizzatore.

Numerose evidenze suggeriscono che, nel confronto tra pMDI+S e nebulizzatori, l'efficacia clinica è equivalente, mentre i costi aggiuntivi e gli inconvenienti della nebulizzazione rendono il pMDI+S preferibile. Tuttavia, i nebulizzatori sono ancora molto utilizzati nei pazienti pediatrici con asma acuto o respiro sibilante sia a domicilio che nei reparti pediatrici.

Nella scelta del dispositivo per la nebulizzazione tradizionale, fattori importanti che influenzano la dose totale erogata alle vie aeree di un paziente includono il riempimento del volume iniziale, l'efficienza con cui l'aerosol nebulizzato viene reso disponibile per l'inalazione del paziente, e la quantità di volume residuo rimasto nel nebulizzatore non somministrato, talvolta fino a 1,5 ml, una quantità considerevole rispetto al volume impiegato abitualmente (3-3,5 ml).

Un altro aspetto controverso della nebulizzazione è il rischio di trasmissione di infezioni mediante diffusione di droplets contaminate da secrezioni del paziente, facilitata dalla posizione del serbatoio al di

sotto del percorso del gas nei nebulizzatori a getto, mentre nei nebulizzatori jet il flusso di gas esterno aumenta la dispersione dell'aria espirata nell'ambiente. Recentemente, Tang et al. hanno utilizzato un vaccino antinfluenzale vivo attenuato come tracciante virale surrogato e hanno calcolato che gli aerosol si diffondono a una concentrazione decrescente con l'aumentare della distanza da un manichino che respira spontaneamente in una stanza di isolamento (con 12 cambi d'aria/ora), con evidente possibilità di accumulo in stanze con areazione minore.

Inoltre, come già sottolineato, la terapia inalatoria con pMDI+S richiede un tempo di somministrazione più breve, è più semplice da effettuare e presenta meno effetti collaterali sistemici. Non sorprende, quindi, che tra le raccomandazioni internazionali più note, anche GINA e BTS raccomandano l'uso di pMDI+S per la gestione del respiro sibilante acuto nei bambini, e i nebulizzatori non sono più raccomandati né considerati indispensabili per le riacutizzazioni lievi/moderate.

In uno studio di Breuer et al., i nebulizzatori sono stati sostituiti da pMDI+S e il loro utilizzo è stato monitorato dal medico supervisore. Dopo 2 anni, sono stati esaminati i risultati e l'analisi dei costi ha dimostrato una riduzione dei costi di circa il 63% dopo aver optato nel 92,5% dei casi per una terapia con pMDI+S durante tutta la degenza ospedaliera (pronto soccorso e reparto pediatrico).

## LA NOTA AIFA

Il 27 ottobre 2014 l'AIFA ha emesso una nota informativa riguardo l'utilizzo in età pediatrica di Broncovaleas® soluzione da nebulizzare, limitandone l'uso ai bambini sopra i 2 anni, a causa di reazioni avverse gravi, principalmente tremori e tachicardia, talvolta con ospedalizzazione, sebbene con risoluzione della sintomatologia dopo sospensione del trattamento. Secondo la nota, per i bambini dai 2 ai 12 anni, il dosaggio iniziale deve basarsi sul peso corporeo (da 0,1 a 0,15 mg/kg/dose), con successiva titolazione fino al raggiungimento della risposta clinica desiderata. La dose non deve mai eccedere i 2,5 mg nebulizzati per 3-4 volte al giorno. Alla luce della letteratura, queste raccomandazioni presentano dei punti deboli. In primo luogo, prevedono una scelta di dose dipendente dal peso corporeo, con il rischio di sotto dosaggio nei più piccoli e conseguente inefficacia terapeutica, come già esplicitato precedentemente. Inoltre, la dose raccomandata per la nebulizzazione (max 2,5 mg 3-4 volte al giorno) è insufficiente, specialmente se si considerano le Linee Guida Internazionali. Infine, le reazioni avverse segnalate da AIFA (tremore molto comune  $\geq 1/10$ ; tachicardia comune  $< 1/10$  e  $\geq 1/100$ ) compaiono negli studi clinici come effetti farmacologici, sono prevedibili in quanto direttamente legati alla dose e al meccanismo d'azione della molecola e caratterizzati da regressione spontanea. La nota imputa tali eventi a errori posologici, vie di somministrazione errate e scambio di molecola, fattori evitabili con una gestione consapevole del farmaco.

## TAKE HOME MESSAGE

- ✓ Palpitazioni e tachicardia sono effetti collaterali comuni nell'utilizzo di salbutamolo.
- ✓ La broncodilatazione indotta dal salbutamolo è altamente variabile tra i diversi pazienti, il dosaggio del salbutamolo deve essere definito in base all'età e non in base al peso. Le linee guida riconosciute propongono dosaggi differenti.
- ✓ La nebulizzazione di salbutamolo aumenta il rischio di effetti collaterali, è associata a un'ampia varietà di dosi di erogazione a seconda del tipo e del meccanismo di nebulizzazione e le indicazioni AIFA per la nebulizzazione del salbutamolo portano a sotto dosaggio.
- ✓ La nebulizzazione aumenta il rischio di dispersione degli agenti infettivi.
- ✓ Oltre ad essere più pratico e funzionale, l'utilizzo di inalatori pMDI+S presenta un impatto economico favorevole sui reparti di emergenza/urgenza e degenza ordinaria.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Andrzejowski P., et al. *Salbutamol in paediatrics: pharmacology, prescribing and controversies*. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2016; 101: 194-197
- (2) Cates C.J., et al. *Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma*. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Sep 13;2013(9):CD000052.
- (3) Phillips P.J., et al. *Metabolic and cardiovascular side effects of the  $\beta_2$ -adrenoceptor agonists salbutamol and rimiterol*. Br J Clin Pharmacol 1980;9:483-91.

- (4) Venkatesan P. *2023 GINA report for asthma*. Lancet Respir Med. 2023 Jul;11(7):589.
- (5) Indinnimeo L., et al. *Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics*. Ital J Pediatr 2018;44:46.
- (6) British Thoracic Society. (2021). *BTS/SIGN British Guideline on the Management of Asthma*. Retrieved from.
- (7) National Asthma Council Australia. *Australian Asthma Hand-book*. 2017.
- (8) Asher I. et al. *Asthma and Respiratory Foundation NZ child and adolescent asthma guidelines: a quick reference guide*. N Z Med J. 2017 Dec 1;130(1466):10-33.
- (9) Newman S.P., et al. *Salbutamol aerosol delivery in man with the Rondo Spacer*. Acta Ther 1991;17:49-58.
- (10) McLaughlin A.V., et al. *Two vs four puffs of albuterol: does dose change bronchodilator response?* J Asthma Allergy. 2019 Jan 31;12:59-65.
- (11) Blake K., et al. *Population pharmacodynamic model of bronchodilator response to inhaled albuterol in children and adults with asthma*. Chest 2008 Nov;134(5):981-989
- (12) Bønnelykke K., et al. *Age dependent systemic exposure to inhaled salbutamol*. Br J Clin Pharmacol. 2007 Aug;64(2):241-4.
- (13) Rotta E.T., et al. *Plasma concentrations of salbutamol in the treatment of acute asthma in a pediatric emergency. Could age be a parameter of influence?* Eur J Clin Pharmacol. 2010 Jun;66(6):605-10.
- (14) Mazhar S.H., et al. *Relative lung deposition of salbutamol following inhalation from a spacer and a Sidestream jet nebulizer following an acute exacerbation*. Br J Clin Pharmacol 2007;65:334-7.
- (15) Bauchner H. *Evidence-based medicine: a new science or an epidemiologic fad?* Pediatrics 1999;103:1029-1031.
- (16) Tang J.W., et al. *Nebulisers as a potential source of airborne virus*. J Infect 2020;81:647-679.
- (17) Deerojanawong J., et al. *Randomized controlled trial of salbutamol aerosol therapy via metered dose inhaler-spacer vs. jet nebulizer in young children with wheezing*. Pediatr Pulmonol 2005;39:466-472
- (18) Breuer O., et al. *Implementation of a Policy Change: Replacement of Nebulizers by Spacers for the Treatment of Asthma in Children*. Isr Med Assoc J. 2015 Jul;17(7):421-424.
- (19) Seminara M., et al. *Salbutamolo nella riacutizzazione asmatica: domande frequenti*. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica. 2019. 2:15-25.