

Χρήση και κατάχρηση β₂-αγωνιστών

Νικόλαος Καρανταγλής

Παιδίατρος, MD, MSc, Πανεπιστημιακός Συνεργάτης

Παιδοπνευμονολογική Μονάδα, Γ' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

Οι συμπαθητικομητικοί παράγοντες ήταν γνωστοί και είχαν χρησιμοποιηθεί στην κινεζική ιατρική πριν από 5000 χρόνια, αλλά στη δυτική ιατρική η εισαγωγή τους έγινε μόλις στις αρχές του 20ού αιώναⁱ. Η αδρεναλίνη και η ισοπροτερενόλη που αρχικά χρησιμοποιήθηκαν, όντας μη εκλεκτικοί β-αγωνιστές, προκαλούσαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Με την ανακάλυψη από τον Landsⁱⁱ ότι οι β αγωνιστές χωρίζονται στους β1 (καρδιά και έντερο) και τους β2 (λείοι μύες των βρόγχων, των αγγείων και του ουροποιητικού), η έρευνα στόχευσε στην ανακάλυψη νέων, εκλεκτικών β2 αγωνιστών. Στη δεκαετία του 1960 αναπτύχθηκαν ουσίες με εκλεκτική δράση και καλή αποτελεσματικότητα (short acting b2 agonists ή SABA) η φαινοτερόλη, η τερβουταλίνη και η σαλβουταμόληⁱⁱⁱ. Οι β2 αγωνιστές λοιπόν, αναστέλλουν το σπασμό των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων, δρώντας στους β2-υποδοχείς τους, προκαλώντας βρογχοδιαστολή ενώ έχουν ασήμαντη δράση στους β1-υποδοχείς. Αποτελούν τα σημαντικότερα ανακουφιστικά φάρμακα στο άσθμα της παιδικής ηλικίας, με κύριο εκπρόσωπό τους τη σαλβουταμόλη, έναν εκλεκτικό β2-αγωνιστή ταχείας έναρξης και βραχείας δράσης (3-5 ώρες). Για την αντιμετώπιση της μικρής διάρκειας δράσης των αρχικών ουσιών, αναπτύχθηκαν κατά τη δεκαετία του 1980 ουσίες με μεγαλύτερη διάρκεια δράσης, όπως η σαλμετερόλη και η φορμοτερόλη (long acting b2 agonists ή LABA). Πρόσφατα μελετώνται νέοι «υπέρ» μακράς δράσης β2 αγωνιστές 24 ωρης διάρκειας δράσης, με τη βιλαντερόλη να έχει λάβει έγκριση στη θεραπεία του άσθματος των ενηλίκων.

Στο επίπεδο επομένως του ιατρού **η ενδεδειγμένη χρησιμοποίηση** β2 αγωνιστών βραχείας δράσης μπορεί να συνοψιστεί ως εξής :

1. Ως μόνη (ανακουφιστική) αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου, όταν τα συμπτώματα του ασθενή είναι ήπια και σπάνια^{iv}.
2. Ως αντιμετώπιση επεισοδίων ασθματικού παροξυσμού στο ιατρείο (ή και το σπίτι) ασθενών οι οποίοι ήδη λαμβάνουν αντιασθματική προφυλακτική αγωγή (μοντελουκάστη, εισπνεόμενα στεροειδή, συνδυασμούς εισπνεομένων στεροειδών με LABA).
3. Σε ασθματικούς ασθενείς που έχουν συμπτώματα κατά την έντονη άσκηση.
4. Χορήγηση για τη διενέργεια δοκιμασίας βρογχοδιαστολής.

Η χορήγηση προτιμάται να γίνεται με (τον κατάλληλο) **αεροθαλάμο**^v. Στην αντιμετώπιση ασθματικού παροξυσμού χορηγούνται 2-4 ψεκασμοί σαλβουταμόλης που μπορούν να επαναληφθούν κάθε 20-30 λεπτά την πρώτη ώρα. Εφόσον ο ασθενής ανταποκριθεί συνεχίζεται η χορήγηση ψεκασμών ανά 3-4 ώρες. Αν η ανταπόκριση δεν είναι ικανοποιητική (ανάγκη βρογχοδιαστολής νωρίτερα από 3 ώρες ή κάθε 3-4 ώρες για περισσότερες από 24 ώρες) πρέπει

να χορηγηθούν συστηματικά κορτικοστεροειδή και να υπάρχει ετοιμότητα για πιθανή παραπομπή (επί μη βελτίωσης) στο νοσοκομείο.^{vi} Η από του στόματος χρήση σαλβουταμόλης αποθαρρύνεται λόγω παρενεργειών και μειωμένης αποτελεσματικότητας^{vii}.

Η κατάχρηση των β2 διεγερτών στο επίπεδο του ιατρού είναι δυνατόν να συμβαίνει :

1. Όταν ο παιδίατρος δεν προχωρά στην χορήγηση αντιασθματικής προφυλακτικής αγωγής για διάφορους λόγους που μπορεί ενδεικτικά να είναι η υποεκτίμηση των συμπτωμάτων του άσθματος από το παιδί ή/και τους γονείς του, η μη αποδοχή της διάγνωσης από την οικογένεια, η κορτικοφοβία των γονέων. Η κατάσταση αυτή οδηγεί σε μη επαρκή έλεγχο της νόσου και των συμπτωμάτων της, ανάγκη για συχνή χορήγηση (και για μεγαλύτερα διαστήματα) ανακουφιστικής αγωγής, υπολειπόμενη ποιότητα ζωής του παιδιού και αυξημένο κίνδυνο για σοβαρό παροξυσμό.
2. Όταν ο ασθενής βρίσκεται σε προφυλακτική αγωγή την οποία όμως δεν λαμβάνει με τη σωστή τεχνική, με αποτέλεσμα τη μη καλή ρύθμιση της νόσου(επιβάλλεται σε κάθε επίσκεψη να ελέγχουμε τον τρόπο λήψης των εισπνεομένων και να διορθώνουμε τυχόν λάθη). Όταν επίσης δεν αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά συν-νοσηρότητες (κάπνισμα, αλλεργική ρινίτιδα, κλπ) με αποτέλεσμα ανεπαρκή ρύθμιση και συχνότερη ανάγκη ανακουφιστικής αγωγής.
3. Όταν ο ασθενής δεν λαμβάνει με συνέπεια την αντιασθματική αγωγή με συνέπεια μη καλό έλεγχο της νόσου^{viiiix}.
4. Όταν οι β2 αγωνιστές χρησιμοποιούνται σε καταστάσεις στις οποίες δεν έχουν ένδειξη. Η βρογχιολίτιδα αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα, με τη σαλβουταμόλη να χρησιμοποιείται συχνά σε επίπεδο προνοσοκομειακό. Άλλα παραδείγματα αποτελούν λοιμώξεις του αναπνευστικού στις οποίες με ευκολία προστίθενται β2 αγωνιστές στη φαρμακευτική αγωγή. (Σύμφωνα με τις Ελληνικές Ομοφωνίες για την αντιμετώπιση της οξείας βρογχιολίτιδας, εισπνεόμενοι β2 αγωνιστές μπορούν να χορηγηθούν δοκιμαστικά στο ΤΕΠ σε επιλεγμένους ασθενείς, όπως βρέφη > 9 μηνών με ιστορικό εκζέματος ή οικογενειακό ιστορικό ατοπίας. Σε μη βελτίωση η επαναχορήγηση δεν έχει νόημα. Η χορήγηση μπορεί να επαναληφθεί μόνο εάν διαπιστωθούν αντικειμενικά σημεία βελτίωσης.)
5. Σε περιπτώσεις έντονου άγχους σχετικά με την εκλαμβανόμενη από τους γονείς ή /και το παιδί της βαρύτητας του επεισοδίου^x.

ⁱSears, M.R., The evolution of β2-agonists
Respiratory Medicine , Volume 95 , S2 - S6

ⁱⁱ A. M. LANDS et al., Differentiation of Receptor Systems activated by Sympathomimetic Amines, Nature 214, 597 - 598 (06 May 1967); doi:10.1038/214597a0

ⁱⁱⁱ Tattersfield E. Anne, Current issues with β2-adrenoceptor agonists, Historical background, Clinical Reviews in Allergy & Immunology, October 2006, Volume 31, Issue 2, pp 107–117

^{iv} GINA, 2017 Pocket Guide for Asthma Management and Prevention

^v Cates CJ et al. Holding chambers (spacers) versus nebulizers for beta-agonist treatment of acute asthma (Review), *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Sep 13;9:CD000052.

^{vi} , Πρίφτης Κ.Ν., Ανθρακόπουλος Μ.Β., Ελληνικές Ομοφωνίες για τη διάγνωση του ασθματικού παροξυσμού Ελληνική Παιδοπνευμονολογική Εταιρεία, Αθήνα 2011

^{vii} ΕΠΙΤΟΜΗ ΠΑΙΔΟΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑ, Εκδ. Τεχνόγραμμαamed, ΑΘΗΝΑ 2013

^{viii} Slejko JF et al, Asthma control in the United States, 2008-2010: indicators of poor asthma control, *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Jun;133(6):1579-87. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.028. Epub 2013 Dec 10.

^{ix} Wealtherall M. et al, Metrics of salbutamol use as predictors of future adverse outcomes in asthma, abstract 122, P278, ERS2013

^x Gerald JK, Albuterol Overuse: A Marker of Psychological Distress?, *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015 Nov-Dec;3(6):957-62. doi: 10.1016/j.jaip.2015.06.021. Epub 2015 Sep 1.