

Czy dotychczasowe obawy związane ze stosowaniem długo działających β 2-agonistów adrenergicznych (LABA) są uzasadnione?

Should we be afraid of application of long-acting β 2-agonists?

MIROSLAW SZMIDT

Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych i Alergologii, UM, Łódź
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Zgierz

Streszczenie

Stosowanie krótko działających beta2-mimetyków (SABA) w niewłaściwej dawce dwukrotnie już spowodowało wzrost śmiertelności z powodu astmy (Wielka Brytania lata 50. i Nowa Zelandia koniec lat 70.) ubiegłego wieku. Beta2-agoniści adrenergiczni w badaniach farmakologicznych wykazują działania niepożądane, które mogą mieć związek ze zgonami w astmie. Wyniki prospektywnego badania SMART i metaanalizy sugerują, iż stosowanie długo działających agonistów beta2-adrenergicznych (LABA) w monoterapii u chorych na astmę może zwiększać śmiertelność w tej grupie chorych. Przyczyn być może upatrywać należy w sytuacji psychosocjologicznej. W zaostrzeniach astmy niektórzy chorzy polegają zbyttno na LABA, co może opóźniać pomoc lekarską. Niezależnie od tego, co jest rzeczywistą przyczyną tego zjawiska, FDA wydało ostrzeżenie przed stosowaniem LABA (salmeterol, formoterol) w monoterapii w astmie. Ostatnio przeprowadzone badania – metaanalizy dotyczące jednoczesnego stosowania LABA i wziewnych glikokortykosteroidów – wykazały bezpieczeństwo takiego leczenia. Wykazano również, że osoby z polimorfizmem Arg16Arg odpowiadają na leczenie LABA i wziewnymi glikokortykosteroidami, tak samo jak chorzy na astmę z genotypem Gly16Gly. Wprowadzenie do szerokiego stosowania LABA i wziewnych glikokortykosteroidów w jednym inhalatorze (Symbicort – ASTRA i Seretide – GLAXO) może zabezpieczać chorych na astmę przed stosowaniem LABA w monoterapii.

Słowa kluczowe: *astma, LABA, śmiertelność*

Summary

The administration of short-acting beta-2 agonists (SABA) in inhalers releasing higher doses of drug was the cause of asthma death epidemics in Great Britain in the fifties and in New Zealand in the seventies of the last century. Pharmacological studies show that beta-2 adrenergic agonists may exert adverse effects which can contribute to increased asthma mortality. The results of prospective study SMART and meta-analyses also suggest that the administration of long-acting beta 2 agonists (LABA) may be associated with increased number of asthma deaths in asthmatics. FDA issued "Black box warnings" against the application of LABA (salmeterol, formoterol) in monotherapy. However, the cause of this increased mortality may not be due to the adverse effects of LABA but rather to a special psychosocial situation. In exacerbation of asthma some patients rely too much on LABA and seek medical help too late. The recently published meta-analyses concerning the administration of LABA and inhaled glucocorticosteroids applied simultaneously did not reveal increased mortality in asthma and COPD. It was also shown that there are no differences in the response to LABA between groups with polymorphism Arg16Arg and Gly 16Gly during therapy with LABA and inhaled glucocorticosteroids. More common use of LABA and inhaled glucocorticosteroids in one inhaler (Symbicort – Astra, Seretide – Glaxo) may prevent patients with asthma from taking LABA in monotherapy.

Key words: *asthma, LABA, mortality*

© Alergia Astma Immunologia 2008, 13(4): 197-201

www.alergia-astma-immunologia.eu

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Mirosław Szmidt
ul. Rzewskiego 16, 91-605 Łódź
e-mail: mirszmidt@wp.pl

Obawy co do bezpieczeństwa wziewnych beta-mimetyków w leczeniu astmy pojawiły się, kiedy w Wielkiej Brytanii i sześciu innych krajach stwierdzono w latach 1959-1966 trzykrotny wzrost zgonów z powodu astmy. Ustalono, że przyczyną tej zwiększonej śmiertelności było stosowanie zbyt wysokiej dawki izoprenaliny w inhalatorze [1]. Drugi wzrost liczby zgonów w astmie, który powiązano z nadużywaniem agonistów beta2-adrenergicznych miał miejsce w latach 1976-1979 w Nowej Zelandii. Badania ujawniły związek między wzrostem śmiertelności z powodu astmy z fenoterolem – krótko działającym beta2-agonistą adrenergicznym stosowanym w większej dawce. Znaczne zmniejszenie przepisywania

tej postaci leku spowodowało w Nowej Zelandii spadek śmiertelności powodu astmy do niskiego poziomu, mimo zwiększenia całkowitej sprzedaży beta2-agonistów [2]. W prospektywnym badaniu 653 chorych z Nowej Zelandii ustalono, że fenoterol był stosowany częściej przez chorych z ciężką astmą. Dalsza analiza ujawniła, że wzrost zgonów dotyczył przede wszystkim osób ubogich, a oszczędzał osoby zamożniejsze. Ta obserwacja sugeruje, iż ubóstwo może być barierą w dostępie do pomocy lekarskiej i razem z dostępnością silnego beta2 agonisty czynnikiem prowadzącym do opóźnienia w szukaniu pomocy podczas zaostrzenia, a w konsekwencji przyczynić się do zgonu [3,4].

Z aktywacją receptora beta2-adrenergicznego związany jest autoregulacyjny proces rozwoju tolerancji receptora na agonistę. Proces ten zapobiega nadmiernemu pobudzeniu w sytuacji zbyt dużej ekspozycji na beta2-agonistę. Mechanizm desensytyzacji składa się z trzech głównych procesów:

1. odłączenie receptora od cykazy adenylowej,
2. internalizacja odłączonego receptora,
3. fosforylacja zinternalizowanych receptorów [5].

Niepożądane działania beta2-agonistów adrenergicznych mogą przejawiać się jako rozwój tolerancji, co obserwuje się w odniesieniu do takich objawów jak drżenie mięśniowe, tachykardia, wydłużenie QT [6], a także w zmniejszonej odpowiedzi oskrzeli na beta mimetyk podczas jego przewlekłego stosowania [7]. My we własnych badaniach, podobnie jak Lipworth, wykazaliśmy utrzymywanie się zdolności do rozkurczu oskrzeli w odpowiedzi na salbutamol podczas jego długotrwałego, pięcioletniego podawania [6,8]. Inne opisywane niepożądane działania beta2-mimetyków to zmniejszenie FEV1 i wzrost odpowiedzi na czynniki bronchoprowokacyjne, utrata bronchoprotekcji oraz działania toksyczne w odniesieniu do serca [9,10]. W dalszym ciągu nie ma jasności jakie jest rzeczywiste znaczenie kliniczne opisywanych zjawisk w warunkach normalnego dawkowania tej grupy leków.

Wprowadzenie do leczenia astmy i POCHP długo działających agonistów beta2-adrenergicznych (LABA), mimo wykazanej w leczeniu tych chorób przewagi nad krótko działającymi (SABA), było powodem obaw dotyczących ich bezpieczeństwa, między innymi związanych z ewentualnym maskowaniem przez nie nasilenia się zapalenia w drogach oddechowych podczas zaostrzeń.

W 1996 roku rozpoczęto badania nad bezpieczeństwem salmeterolu w astmie (*The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial – SMART*). W tym dużym, wieloosrodkowym, randomizowanym badaniu dodawano salmeterol do zwykłej terapii astmy i porównywano z samą zwykłą terapią. Chociaż planowana liczba włączonych do badania miała wynieść 60 000 badanie przerwano. W populacji 26 000 chorych na astmę (tyle osób zbzdano) stwierdzono bowiem zwiększenie liczby zgonów z powodu astmy i poważnych incydentów związanych z astmą u chorych przyjmujących salmeterol, zwłaszcza w monoterapii i wśród Afroamerykanów [11]. W badaniu tym brało udział 72% osób rasy kaukaskiej i 18% Afroamerykanów. Stwierdzono brak symetrii w ciężkości astmy w obu tych podgrupach. U Afroamerykanów w poprzedzających badanie 12 miesiącach u 41% konieczne były wizyty w izbie przyjęć lub pogotowia oraz u 15% hospitalizacje, podczas gdy u chorych rasy kaukaskiej odpowiednio u 22% i 6%. Tylko 38% Afroamerykanów stosowało wziewne glikokortykosteroidy w porównaniu z 49% pozostałych badanych [11].

Nelson H sądzi, po ponownej analizie zgonów osób chorych na astmę w Nowej Zelandii, odnoszącej się do ich statusu socjoekonomicznego i po analizie badania SMART, iż obserwowane zgony nie były spowodowane bezpośrednim działaniem toksycznym beta-agonistów. Wg tego autora dane wspierają raczej alternatywną hipotezę, że u chorych na astmę z ograniczonym dostępem do lekarza objawowa poprawa po LABA może być przyczyną opóźnienia w szukaniu pomocy lekarskiej w sytuacji zwiększonego zapalenia w drogach oddechowych (zaostrzenie) [10].

Badania kliniczno-kontrolne 532 zgonów chorych na astmę nie wykazało, by stosowanie LABA zwiększało ryzyko zgonu [12]. Tym niemniej pojawiła się metaanaliza badań sugerująca wyraźny związek między stosowaniem LABA, a zgonami z powodu astmy [13]. Mimo że do tej metaanalizy spośród 5000 ostatecznie zakwalifikowano 19 prac spełniających kryteria (badania podwójnie zaślepienie, randomizowane), to jednak autorzy nie ustrzegli się błędów, ponieważ chorzy z badania SMART stanowili 80% wszystkich analizowanych przypadków. Autorom zarzuca się także błędy interpretacyjne [14]. Niezależnie od tych zastrzeżeń, rejestrująca i sprawująca nadzór nad działaniem niepożądanym leków amerykańska instytucja Food and Drug Administration (FDA) wydała ostrzeżenie (*Black box warning*) nakazujące ostrożność w stosunku do tej grupy leków (salmeterol i formoterol) zalecając niestosowanie ich w astmie bez jednoczesnej glikokortykosteroidoterapii [15].

Receptory beta2-adrenergiczne cechuje polimorfizm. Odpowiedź oskrzeli na agonistę adrenergicznego może być różna w zależności od genotypu jego receptora. Opisano 9 różnych polimorfizmów receptora beta2-adrenergicznego. Wszystkie różnią się od receptorów „wild type” zmianą pojedynczej zasady w różnych pozycjach sekwencji kodującej genu. Trzy z tych polimorfizmów zmieniają czynnościowe właściwości receptora. Najważniejszy z nich polega na zastąpieniu w pozycji 16 glicyny (Gly) przez argininę (Arg) (homozygota Arg16Arg). Drogi oddechowe osób z takim polimorfizmem mogą zachowywać się odmiennie w odpowiedzi na własne endogenne katecholaminy i stosowane w inhalacji beta2-mimetyki. Częstość alleli Arg w pozycji 16 wynosi 35%, a glicyny 65% [16]. U chorych na astmę z genotypem Arg16Arg wykazano postępujące zmniejszenie odpowiedzi na systematycznie podawany salbutamol i poprawę po jego odstawieniu. U chorych Gly16Gly takiej odpowiedzi nie obserwowano [17]. Podobną zależność opisano w odniesieniu do salmeterolu, ale badanie to obejmowało bardzo niewielką liczbę chorych [18]. Dotychczas nie osiągnięto konsensusu co do znaczenia klinicznego poszczególnych polimorfizmów, jakkolwiek niekorzystny efekt działania SABA u chorych na astmę z genotypem Arg16Arg wydaje się powtarzalny [19].

Genotyp Arg16Arg występuje u 14% osób rasy kaukaskiej i jest nieco częstszy u Afroamerykanów. Próbowano łączyć występowanie tego polimorfizmu ze zwiększoną śmiertelnością z powodu astmy u Afroamerykanów leczonych salmeterolem w badaniu SMART.

Bleecker ER i wsp. postanowili zbadać odpowiedź na LABA w zależności od genotypu (Arg16Arg, Gly16Gly, Gly16Arg). W tym celu zbadano genotypy chorych uczestniczących w dużym badaniu klinicznym, w którym brało udział 2250 chorych na astmę. Byli oni podzieleni na trzy grupy, w których otrzymywali budesonid i formoterol jako leczenie podtrzymujące i w razie potrzeby, stałą dawkę budesonidu i formoterolu lub stałą dawkę flutikazonu i salmeterolu przez 6 miesięcy. Wśród tych 2250 chorych wykryto 833 osoby o genotypie Gly16Gly, u których ciężkie zaostrzenie wystąpiło u 12%, 1029 osób o genotypie Gly16Arg (11% ciężkich zaostrzeń), i 363 osoby z genotypem Arg16Arg (9% ciężkich zaostrzeń czasie 6 miesięcznej obserwacji). Drugorzędowe punkty końcowe, takie jak FEV1, PEF, dodatkowe wdechy SABA i liczba nocnych wybudzeń były podobne we wszystkich grupach genotypowych. Podobne wyniki uzyskano w drugim, obejmującym 405 osób badaniu, w którym chorzy przyjmowali budesonid i formoterol lub flutikazon i salmeterol. Badania ER Bleeckera i wsp. udowodniły zatem na dużej grupie chorych (363 osób) z tą postacią polimorfizmu (Arg16Arg), że podczas leczenia wziewnymi GS plus LABA nie występuje gorsza odpowiedź na LABA. Jest to największa, a przez to miarodajna odnośnie znaczenia Arg16Arg w odpowiedzi na LABA analiza farmakogenetyczna u chorych na astmę [20].

Tak więc wydaje się, że wyników badania SMART nie można odnieść do właściwości farmakologicznych LABA ani do wpływu polimorfizmu 16 Arg/Arg, a raczej do sytuacji psychosocjologicznych – zwłoka w szukaniu pomocy lekarskiej w grupie biedniejszych, gorzej wykształconych chorych [10].

Sears MR i wsp. dokonali przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa formoterolu u chorych na astmę uczestników badań klinicznych. Celem badania było ustalenie czy śmiertelność z powodu astmy, przyczyn sercowych, i całkowita, wzrastają u osób stosujących formoterol. Głównym celem badania było porównanie śmiertelności związanej z astmą u chorych leczonych formoterolem z tymi, którzy nie przyjmowali tego leku. Wśród 49 906 chorych na astmę randomizowanych do grupy leczonej formoterolem (92% stosowało równoległe wziewne GS) zdarzyło się 8 zgonów (0,34 na 1000 osób/rok), a w liczącej 18 098 grupie nie randomizowanej do formoterolu (83% stosowało wziewne GS) 2 zgony (0,22 na 1000 osób/rok) – brak znamienności statystycznej. Ciężkie objawy niepożądane (>90% z nich były to hospitalizacje) występowały znamiennej często u leczonych formoterolem niż u nieleczonych (0,75 vs 1,10%). Nie stwierdzono wzrostu liczby ciężkich działań

niepożądanych związanych z astmą w miarę zwiększania dawki dziennej formoterolu (9, 18, 36 mcg). Nie było znamiennych różnic śmiertelności z przyczyn sercowych i niesercowych oraz nie związanych z astmą w obu analizowanych grupach. Śmiertelności z wszystkich przyczyn były podobne. Mimo że badania kliniczne obejmowały ponad 68 000 chorych na astmę fakt, iż podczas ich trwania zdarzyło się tylko kilka zgonów nie pozwala na wnioskowanie, iż formoterol nie zwiększa śmiertelności (*insufficient power*) [21].

Objmujące dużą liczbę chorych, długoterminowe, prospektywne, podobne badania kliniczne stanowią podstawę metaanaliz. W badaniach takich wyniki muszą być ściśle określone jako punkty końcowe. Metaanalizy pozwalają na badanie w sposób naukowy bezpieczeństwa przyjmowanych leków i korzyści odnoszonych z leczenia. Metaanalizy pozwalają porównywać wyniki z podobnych badań i dostarczają dodatkowych informacji. Metaanalizy pozwalają ujawnić wyniki, które mogą stanowić podstawę hipotez będących punktem wyjścia do dalszych badań. Metaanalizy nie są jednak narzędziem badawczym umożliwiającym pewne wnioski.

Ostatnio ukazały się dwie ważne metaanalizy dotyczące bezpieczeństwa stosowania wziewnych GS i LABA w astmie [22,23]. Należy pamiętać, iż w astmie od poziomu astmy umiarkowanej kombinacja tych dwu grup leków jest wg GINA zalecana jako preferowana.

Bateman E i wsp. próbowali odpowiedzieć na podstawie metaanalizy 66 randomizowanych badań klinicznych (20 966 chorych), jak dodanie salmeterolu do wziewnego GS wpływa na ryzyko poważnych zdarzeń związanych z astmą. Autorzy wykazali, że stosowanie salmeterolu w dawce 2x50mcg dziennie i wziewnych GS w porównaniu z samym wziewnym glikokortykosteroidem (budesonid, flutikazon, beklometazon lub triamcynolon) zmniejsza ryzyko wystąpienia ciężkich zaostrzeń astmy (OR: 0,65) i nie ma wpływu na ryzyko hospitalizacji, intubacji lub zgonu z powodu astmy [22].

Analizując 29 401 chorych na astmę (spośród nich 15 710 było leczonych oprócz wziewnych GS formoterolem lub salmeterolem, a pozostali tylko wziewnymi GS), Jaeschke R i wsp. stwierdzili, że LABA u chorych na astmę leczonych jednocześnie wziewnymi glikokortykosteroidami nie zwiększają ryzyka hospitalizacji związanej z astmą. W grupie leczonych LABA i wziewnymi GS w porównaniu z leczonymi samymi wziewnymi GS ryzyko hospitalizacji związanych z astmą i nie zakończonych zgonem było podobne (OR: 0,74), podobne było także ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (OR: 1,26). Wśród leczonych LABA stwierdzono 3 zgony związane z astmą i 2 przypadki intubacji z powodu astmy (bez zgonów) po jednym zdarzeniu na badanie. Takie jednostkowe zdarzenia nie pozwalają ustalić wpływu LABA na te punkty końcowe [23].

Dane z piśmiennictwa sugerują, że jednoczesne leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami i LABA istotnie zmniejsza niewielki wzrost śmiertelności w astmie obserwowany podczas leczenia salmeterolem, ale być może nie w pełni go znosi [24].

W przeciwieństwie do astmy, gdzie leczenie LABA zalecane są wtedy, gdy niskie dawki glikokortykosteroidów wziewnych nie zapewniają dobrej kontroli przebiegu choroby, w POChP, ze względu na odmienny rodzaj zapalenia, podstawę leczenia stanowią leki rozszerzające oskrzela – SABA, LABA i leki antycholinergiczne. Jednocześnie z lekami rozszerzającymi stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów zaleca się w POChP dopiero w stadium ciężkim ($FEV_1 < 50\%$ i częste zaostrzenia). Dokonana ostatnio metaanaliza nie wskazuje na wzrost śmiertelności u chorych na POChP stosujących LABA. I tak GJ Rodrigo i wsp. dokonali systematycznego przeglądu z metaanalizą 27 randomizowanych badań klinicznych trwających dłużej niż miesiąc porównujących LABA z placebo lub lekami antycholinergicznymi w stabilnej umiarkowanej i ciężkiej POChP. LABA (salmeterol 50 do 100mcg, formoterol 4,5 do 18mcg 2xdz.) zmniejszyły liczbę ciężkich zaostrzeń w porównaniu z placebo o 21% (RR 0,78; 95% przedział ufności [CI] 0,67-0,91). Nie wykazano różnic w liczbie zgonów z przyczyn oddechowych między grupami LABA i placebo (RR 1,09; 95% CI 0,45 do 2,64). Stosowanie LABA z wziewnymi GS zmniejszyło ryzyko zgonu z przyczyn oddechowych w porównaniu z samym LABA (RR 0,35%; 95% CI 0,14 do 0,93). Chorzy leczeni LABA wykazywali poprawę czynności płuc, jakości życia i stosowania liczby wdechów SABA doraźnie. Mimo iż LABA w tej metaanalizie okazały się tak samo bezpieczne jak placebo, stosowanie LABA z wziewnymi GS ma przewagę nad LABA w monoterapii. Tiotropium w odniesieniu zarówno do zaostrzeń, jak i czynności płuc wykazywało przewagę [25].

Mimo iż badania te nie wykazują wzrostu śmiertelności u stosujących LABA chorych na POChP należy takie wyniki odnosić z ostrożnością do realnego świata. W badaniach klinicznych chorzy są odpowiedni wy-

selekcjonowani (wykluczenie astmy) i pod nadzorem w czasie stosowania leków. Wiadomo także, jak trudno zróżnicować astmę i POChP w starszym wieku. Stąd stosowanie LABA w monoterapii i w realnym świecie u chorych z nierozpoznaną astmą może pociągać za sobą niebezpieczeństwo działań niepożądanych LABA [26].

Ostatnio Ph R Cooper i wsp. po raz pierwszy w drobnych oskrzelach w skawkach ludzkich płuc wykazali istotną desensytyzację receptora beta2-adrenergicznego i wyeliminowanie tego efektu podczas jednoczesnej ekspozycji na glikokortykosteroid [5].

Biorąc pod uwagę wyniki laboratoryjnych badań farmakologicznych oraz wyniki randomizowanych badań klinicznych można wnioskować, że LABA w monoterapii mogą w pewnych warunkach przyczynić się do wzrostu śmiertelności chorych na niestabilną astmę nie przyjmujących równocześnie wziewnych glikokortykosteroidów. Zgromadzono także dość dowodów, by sądzić, że LABA i wziewne glikokortykosteroidy stosowane w astmie u dorosłych zgodnie z wytycznymi nie zwiększają ryzyka zgonów. Wprowadzenie do powszechnego stosowania LABA i wziewnych GS w jednym inhalatorze (Symbicort Turbuhaler – budesonid i formoterol oraz Seretide Dysk – flutykazon i salmeterol) może przyczynić się do zmniejszenia przyjmowania LABA w monoterapii w astmie.

11 grudnia 2008 roku liczący 27 członków komitet doradczy FDA stwierdził, że jakkolwiek wytyczne międzynarodowe zalecają salmeterol i formoterol tylko jednocześnie z wziewnymi glikokortykosteroidami, to jednak z badań wynika, iż wielu chorych nie stosuje glikokortykoidów jeśli leki są w dwu oddzielnych inhalatorach. Takiemu zachowaniu chorych sprzyja uczucie zmniejszenia duszności po zastosowaniu LABA w monoterapii. Uczestnicy panelu stwierdzili, że stosowanie salmeterolu i formoterolu w monoterapii w astmie może być niebezpieczne. Panel udzielił wsparcia stosowaniu kombinacji LABA i wziewnych glikokortykosteroidów w jednym inhalatorze u dorosłych takim jak Symbicort czy Seretide (w USA Advair). Panel nie zajmował się problemem stosowania LABA w POChP [27].

Piśmiennictwo

1. Stolley PD, Schinnar R. Association between asthma mortality and isoproterenol aerosols: a review. *Prev Med* 1978; 7: 519-3.
2. Pearce N, Beasley R, Crane J, Burgess C et al. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet* 1995; 345: 41-4.
3. Garrett JE, Lanes SF, Kolbe J, Rea HH. Risk of severe life threatening asthma and beta agonist type: an example of confounding by severity. *Thorax* 1996; 51: 1093-9.
4. Garrett JE, Kolbe J, Richard G, Whitlock T et al. Major reduction in asthma morbidity and continued reduction in asthma mortality in New Zealand; what lessons have been learned? *Thorax* 1995; 50: 303-11.
5. Cooper Ph R, Panettieri RA. Steroids completely reverse albuterol-induced beta2 adrenergic receptor tolerance in human small airways. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 734-40.
6. Lipworth BJ, Struthers AD, Mc Devitt DG. Tachyphylaxis to systemic but not to airways responses during prolonged therapy with high dose inhaled salbutamol in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 586-92.
7. Nelson HS, Raine D Jr., Doner HC, Posey WC. Subsensitivity to the bronchodilator action of albuterol produced by chronic administration. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 871-8.
8. Szmít M, Kosiński SW, Roźniecki J. Zdolność oskrzeli do rozkurczu w odpowiedzi na salbutamol w aerozolu po długotrwałym stosowaniu tego leku. *Pol Arch Med Wewn* 1983; 70-151-158.
9. Nelson HS. Beta adrenergic bronchodilators. *Drug Therapy* 1995; 333: 505.
10. Nelson HS. Is there a problem with inhaled long-acting beta adrenergic agonists? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 3-16.

11. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129: 15-26.
12. Anderson HR, Ayres JG, Sturdy PM, Bland MJ et al. Bronchodilator treatment and deaths from asthma: case control study. *BMJ* 2005; 330: 117.
13. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta agonists on severe asthma exacerbations and asthma related death. *Ann Intern Med* 2006; 144: 904-12.
14. Chinchilli VM. General principles for systematic reviews and meta-analyses and a critique of a recent systematic review of long-acting beta-agonist. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 303-306.
15. FDA. Black box 11 listopad 2005. www.fda.gov/cder/drug/advisory/LABA.htm
16. Reihnsaus E, Innis M, Mac Intyre N, Ligett SB et al. Mutations in the gene encoding for the beta-2 adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 8: 334-39.
17. Israel E, Drazen JM, Ligett SB et al. The effect of polymorphisms of the beta 2 adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 75-80.
18. Wechsler ME, Lehman E, Lasarius SC, Lemanske RF et al. Beta adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 519-526.
19. Hawkins GA, Scott W, and Bleecker ER. Clinical consequences of ADRbeta2 polymorphism. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 349-358.
20. Bleecker ER, Potsma DS, Lawrance RM, Meyers DA et al. Effect of ARDB2 polymorphism on response to long-acting beta2-agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomized studies. *Lancet* 2007; 370: 2118-25.
21. Sears MR, Ottosson A, Radner F, and Suissa S. Long-acting beta agonists: a review of formoterol safety data from asthma clinical trials. *Eur Respir J*. Published on line before print September 3, 2008, 10.1183/09031936.00145006.
22. Bateman E, Nelson H, Bousquet J, Kral K et al. Meta-analysis: effect of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma related events. *Ann Intern Med* 2008; 149: 33-42.
23. Jaeschke R, O'Byrne PM, Mejza F, Nair P et al. The safety of long -acting beta agonist among patients with asthma using inhaled corticosteroids: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Dis Crit Care Med* 2008; 178: 1009-1016.
24. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art.No.: CD006363. DOI: 10.1002/14651858. CD006363.pub 2.
25. Rodrigo GJ, Nannini LJ, Rodrigez-Roisini R. Safety of long-acting beta2 agonists in stable COPD. *Chest* 2008; 133: 1079-1087.
26. Sears MR. Long-acting bronchodilators In COPD (editorials). *Chest* 2008; 133: 1057-58.
27. Zwillich T. December 11, 2008. FDA panel urges restrictions on 2 asthma drugs. www.medscape.com/viewarticle/585239