

Hafif ve Orta Şiddetteki Astım ve KOAH Hastalarında Uzun Etkili Beta-2 Agonistlerden Formoterolün Kardiyak Etkileri

Dr. Ahmet ŞAHİN (1), Dr. Füsün ERDENEN (2), Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU (2), Dr. Ayşe ÜZÜM (1), Dr. Dr. İskender DİK (3), Dr. Burhan BEDİR (2)

ÖZET

β₂-agonistlerle yapılan tedavilerde kardiyak yan etkilerin gözlemlendiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Hipoksi ve hipopotasemi bu etkilerin en önemli nedenlerini oluşturur.

Biz de herhangi bir kalp rahatsızlığı ve aritmi yapabilecek başka bir hastalığı ve ciddi hipoksemisi olmayan (PaO₂?60 mmHg), FEV₁'leri ? 50%'deki 24 astım ve KOAH'lı hastada formoterolün kardiyak açıdan yan etkilerini araştırdık.

Uygun süreler önce ilaçları kesilen hastalara 3 gün boyunca; sırasıyla 1. gün plasebo, 2. gün 12 İgr inhaler formoterol ve 3. gün 2x1 dozunda toplam 24 İgr inhaler formoterol uygulandı. 3 gün boyunca arter kan gazları ritim holter ve elektrolit takipleri yapıldı. Formoterolle doza bağlı olarak potasyumda anlamlı derecede azalma gözlemlendi.

Plasebo verildiği güne göre 12 İgr formoterol verildiği gün PaO₂'de anlamlı değişiklik olmazken, 24 İgr formoterol verildiği gün anlamlı bir düşme oldu. Yine 24 İgr formoterol verildiği gün 12 İgr formoterol verildiği güne göre PaO₂ düzeyinde anlamlı bir düşme oldu (p<0,05). 24 İgr formoterol verildikten sonra 12 İgr formoterol verilmesine göre serum K⁺ düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşme olmasına rağmen atrial veya ventriküler aritmi sayısında anlamlı bir değişiklik gözlemlenmedi (p>0.05)..

Sonuç olarak hafif ve orta hipoksemisi olmayan stabil astım ve KOAH hastalarında formoterol kullanımının istatistiksel açıdan serum K⁺ düzeyini doza bağlı olarak azaltmalarına karşın, kardiyak aritmileri arttırmadığını tespit ettik.

Anahtar kelimeler: KOAH, astım, formoterol, kardiyak yan etkiler

SUMMARY

The cardiac effects of Formoterol in mild to moderate asthma and COPD patients

Cardiac side effects of beta 2 agonists have been evaluated in many studies. The most important factors were hypoxia and hypokalemia. We searched for the cardiac side effects of formoterol in asthma and COPD patients with Pa O₂> 60 mm Hg, FEV₁ > %50 and without any other cardiac disease. Patients after a period of withdrawal of bronchodilator therapy were applied placebo, Formoterol 12 microgram and 24 microgram on days 0, 1 and 2 respectively.

Their arterial blood gases, serum electrolytes and cardiac rhythms by Holter monitoring were evaluated for three days. Serum potassium levels significantly decreased in correlation with formoterol dose. 12 microgram formoterol did not change Pa O₂ levels compared with placebo though 24 microgram decreased Pa O₂ significantly. Also 24 microgram caused a significant decrease of Pa O₂ compared with 12 microgram (p<0.05). 24 microgram formoterol decreased serum potassium levels more than 12 microgram ;but neither doses caused difference in atrial and ventricular arrhythmia production. We conclude that in mild to moderate stable asthma and COPD patients without hypoxemia both 12 and 24 microgram of formoterol did not cause significant arrhythmia although they gave rise a decrease in potassium levels in accordance with dose.

Key words: COPD, asthma, formoterol, cardiac side effects.

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) kronik bronşit ve amfizeme bağlı olarak progresif ve kısmen reversibl hava akımı obstrüksiyonu ve hava yolu hiperreaktivitesi ile karakterize bir hastalıktır. KOAH tanı ve takibinde en önemli değerlendirme aracı solunum fonksiyon testidir. FEV₁ %80-85'in veya FEV₁/VC oranı %70'in altında ise obstrüksiyondan bahsedilir. FEV₁ (1,

saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm) morbidite ve mortalite ile en iyi korelasyon gösteren parametredir (1).

KOAHta sınırlı reversibiliteye rağmen bronkodilatörlerin (β₂-agonistler, antikolinergikler ve metil ksantinler) kullanımı esastır. Tedavide en çok kullanılan β₂ agonistler solunum fonksiyonlarını düzeltmekte, dispneyi azaltmakta, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini arttırmaktadır (2,3). Uzun etkili bronkodilatörlerden formoterolün etkisi 1-2 dakika, salmeterolün ise 20 dakika içinde başlamakta ve etkileri yaklaşık 12 saat sürmektedir (4). Salmeterol ve formoterolün uzun süreli kullanımında yürüme mesafesinde küçük değişiklik sağlamalarına karşın, egzersiz sonu solunum sıkıntısında küçük fa-

kat anlamlı azalma ve yaşam kalitesinde düzelme sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, solunum semptomlarını ve sabah PEF değerini düzelttiği bildirilmiştir (1).

KOAH'lı hastalarda kardiyak aritmiler olağandır. Aritmi nedenleri hipoksemi, hiperkapni, asit-baz dengesizliği ve β_2 -agonist kullanımınıdır. Kalp hastalığı olanlarda ve kan gazı anormallikleri bulunanlarda kardiyak yan etkiler daha çok gözlenir. Supraventriküler ve ventriküler disritmiler ve iletim bozuklukları KOAH'lı hastaların çoğunda gözlenmektedir (5,6).

β_2 -agonistlerin yan etkileri oral, parenteral ve inhaler kullanımında görülebilir. En sık tremor, taşikardi, hiperglisemi ve HDL kolesterol artışı gibi yan etkiler görülür. β_2 -agonistler geçici hipopotasemi oluşturmaktadır. İskemik kalp hastalığı olan yaşlı hastalarda diüretik ve β_2 -agonistlerin kombinasyonu, inhalasyon yolu ile alınabilir, serum potasyum düzeyini azaltabilir. Bununla birlikte serum potasyum düzeyindeki azalmaya bağlı oluşan aritmiler pratikte önemli bir problem oluşturmaz (7,8).

Biz yaptığımız bu çalışma ile ATS (American Thorax Society) kriterlerine göre KOAH tanısı konulan ancak daha önceden herhangi bir kalp rahatsızlığı ve aritmi yapabilecek başka bir hastalığı ve ciddi hipoksemisi olmayan ($PaO_2 \geq 60$ mmHg), FEV1 $\geq 50\%$ olan hafif ve orta şiddetli KOAH hastalarında uzun etkili β_2 agonistlerden formoterolün kardiyak açıdan yan etkilerini ve bunların formoterol dozu ile (12 μ gr ve 24 μ gr/gün) ilişkisini araştırdık.

MATERYAL ve METOD

SB İstanbul Eğitim Hastanesi Dahiliye Polikliniğine müracaat eden, ATS konsensusuna göre KOAH tanısı konulmuş ve en az son 4 haftadır ataksız dönem geçiren stabil olgular çalışmaya alındı.

Daha önce miyokard infarktüsü geçirenler, unstabil angina pectorisi ve kalp yetmezliği olanlar, yakın zamanda ciddi enfeksiyon geçirenler, ciddi aritmisi olanlar ve/veya anti-aritmik ilaç alanlar, derin anemisi veya hematolojik bir hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmadan bir hafta önce tüm oral bronkodilatörler kesildi. Kısa etkili inhaler bronkodilatör ilaçlar en az 12 saat önce uzun etkili inhaler bronkodilatör ilaçlar ise 24 saat önce kesildi. Hastaların hiç birisine tüm çalışma esnasında solunumu rahatlatmak için kortikosteroid tedavi verilmedi.

Hastaların PaO_2 'leri 60 mmHg'nın ve FEV1'leri $\geq 50\%$ 'nin altında olanlar çalışmaya alınmadı.

Hastalara kolalı içecekler, kahve, çay ve sigara çalışmadan 24 saat önce ve çalışma süresince yasaklandı.

Bu kriterlere uyan biri kadın 23'ü erkek olmak üzere toplam 24 KOAH hastası çalışmaya alındı. Hastaların

PA-Akciğer grafileri, uzun DII'li EKG'leri çekildi. Biyokimyasal analizleri, hemogram ve solunum fonksiyon testleri yapıldı. Tiroid hormon düzeyleri ölçüldü. Hastalar üç gün boyunca (72 saat) hastaneye yatırılarak gözlem altına alındı. Hastalara bu üç gün boyunca; 1. gün plasebo, 2. gün 12 μ gr inhaler formoterol (1x1) sabah; 3. gün 2x1 dozunda sabah ve akşam toplam 24 μ gr inhaler formoterol uygulandı.

Hastalara 1. günden başlamak kaydıyla her gün arter kan gazı analizi yapıldı. Bu üç gün boyunca her gün için farklı dozda olmak üzere ilaç uygulandıktan sonra 24 saatlik ritim holter takibi; birinci, ikinci ve üçüncü günlerin sonunda serum Na^+ ve K^+ takibi yapıldı.

Veriler SPSS for Windows 9.0 istatistik programında değerlendirildi. Karşılaştırmada Wilcoxon, eşlendirilmiş dizilerde t testi, ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların yaş ortalaması $62,33 \pm 10,77$, FEV1(%) ortalaması ise $63,38 \pm 6,06$ olarak hesaplandı.

12 μ gr formoterol verildikten sonra plaseboya göre Na^+ düzeyinde anlamlı bir değişim olmazken ($p > 0,05$), K^+ düzeyi anlamlı derecede düşmüştür ($p < 0,01$).

12 μ gr formoterol verildikten sonra plaseboya göre PaO_2 düzeyinde anlamlı bir değişim olmamıştır ($p > 0,05$).

12 μ gr formoterol verildikten sonra plaseboya göre atrial erken atım ve toplam aritmi sayısında anlamlı bir değişim olmazken ($p > 0,05$), ventriküler erken atım sayısında anlamlı derecede bir azalma olmuştur ($p < 0,05$). (Tablo 1)

24 μ gr formoterol verildikten sonra plaseboya göre Na^+ düzeyinde anlamlı bir değişim görülmezken ($p > 0,05$), K^+ düzeyi anlamlı derecede düşmüştür ($p < 0,001$).

24 μ gr formoterol verildikten sonra plaseboya göre PaO_2 düzeyinde anlamlı bir düşme olmuştur ($p < 0,05$).

24 μ gr formoterol verildikten sonra plaseboya göre atrial erken atım ve toplam aritmi sayısında anlamlı bir değişim olmadığı halde ($p > 0,05$), ventriküler erken atım sayısında anlamlı derecede bir azalma olmuştur ($p < 0,05$). (Tablo 2)

24 μ gr formoterol verildiği gün, 12 μ gr formoterol verildiği güne göre Na^+ düzeyinde anlamlı bir değişim olmadığı halde ($p > 0,05$), K^+ düzeyi anlamlı derecede düşmüştür ($p < 0,001$).

24 μ gr formoterol verildiği gün 12 μ gr formoterol verildiği güne göre PaO_2 düzeyinde anlamlı bir düşme olmuştur ($p < 0,05$).

24 μ gr formoterol verildiği gün 12 μ gr formoterol verildiği güne göre ventriküler erken atım ve atrial erken atım

Tablo 1: Plasebo ve 12 mikrogram formoterolün etkilerinin kıyaslanması

	Plasebo		12 mg formoterol		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Na	144,33	5,02	143,67	7,24	,653
K	3,72	,44	3,50	,39	,010**
PaO ₂	77,67	11,34	78,50	11,31	,575
Ventriküler erken atım	169,38	231,33	118,50	220,67	,035*
Atrial erken atım	289,71	459,14	277,25	363,74	,738
Toplam aritmi sayısı	459,08	466,96	395,67	404,06	,290

Tablo 2: Plasebo ve 24 mikrogram formoterolün etkilerinin kıyaslanması

	Plasebo		24 mg formoterol		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Na	144,33	5,02	143,50	5,21	,589
K	3,72	44	3,37	,22	,000***
PaO ₂	77,67	1,34	74,00	10,10	,032*
Ventriküler erken atım	169,38	231,33	135,67	224,75	,048*
Atrial erken atım	289,71	459,14	359,17	616,61	,841
Toplam aritmi sayısı	459,08	466,96	494,83	607,22	,204

Tablo 3: 12 ve 24 mikrogram formoterolün etkilerinin kıyaslanması

	Plasebo		24 mg formoterol		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Na	144,33	5,02	143,50	5,21	,589
K	3,72	44	3,37	,22	,000***
PaO ₂	77,67	1,34	74,00	10,10	,032*
Ventriküler erken atım	169,38	231,33	135,67	224,75	,048*
Atrial erken atım	289,71	459,14	359,17	616,61	,841
Toplam aritmi sayısı	459,08	466,96	494,83	607,22	,204

ve toplam aritmi sayısında anlamlı bir değişme olmamıştır (p>0.05). (Tablo 3)

Arteriyel kandaki Pa O₂ ile plasebo, 12 ve 24 mikrogram Formoterol uygulanan günlerde saptanan aritmi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ayrıca serum potasyum düzeyi düşük olan olgularda gerek plasebo gerek iki ayrı doz Formoterol verilmesinde de toplam aritmi sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

TARTIŞMA

Supraventriküler ve ventriküler disritmiler ve iletim bozuklukları KOAH'lı hastaların çoğunda gözlenmektedir. Beraberinde koroner kalp hastalığı, ciddi kan gazı anormalliği olması durumunda verilen tedavi ile hastaların ritm bozuklukları presipite olmaktadır (8). Benzer şekilde kardiyak hastalık ile komorbid astım ve KOAH'lılarda beta agonistlerin istenmeyen kardiyak etkileri daha fazla görülür (9).

Bizim yaptığımız çalışmada da hafif ve orta şiddette-

ki, kardiyak sorunu olmayan KOAH ve astım hastalarında supraventriküler ve ventriküler disritmiler mevcuttu; ancak verilen 12 İgr ve 24 İgr formoterol tedavisi ile bu ritm bozukluklarında anlamlı bir artış gözlenmedi.

Hipoksemik KOAH'lı hastalarda var olabilen subklinik otonomik nöropati nedeniyle EKG'de QTc uzaması, ventriküler aritmi ve ölüme neden olabilir (10).

Hipoksemi β₂-agonistlerin kronotropik ve elektrofizyolojik etkilerini artırır. Ciddi hipoksemi (SaO₂ < %90) fenoterolün neden olduğu QTc uzamasını belirginleştirir (11).

β-agonistler akciğerde az ventilasyon olan alanların kan akımını artırarak PaO₂'de düşüğe ve ventilasyon-perfüzyon dengesizliğinde artışa neden olurlar (12,13). Başlangıçta PaO₂<60 mm Hg ise beta agonist uygulaması PaO₂ de düşüğe neden olabilir. Bu nedenle KOAH ta beta agonistler mutlak güvenli değildir (11).

Bizim çalışmamızda da plaseboya göre 12 İgr formoterol verildikten sonra PaO₂'de anlamlı bir değişme olmazken 24 İgr formoterol verildikten sonra PaO₂'de an-

lamli bir düşme oldu; yine 24 İgr formoterol verildikten sonra 12 İgr formoterol verilmesine göre PaO₂ düzeyinde anlamlı bir düşme oldu.

Daha önceden kalp rahatsızlığı görülen hastalarda β₂-agonistlerle yapılan tedavilerde kardiyak yan etkilerin gözlemlendiği bir çok çalışmada gözlenmiştir. Cazzola M. ve arkadaşlarının bir çalışmasında, günde iki kez formoterol (12 İgr ve 24 İgr) ve salmeterolün (50 İgr), önceden kardiyak aritmisi ve hipoksemisi (PaO₂<60mmHg) olan 12 KOAH hastası üzerinde kardiyak etkileri değerlendirildi. 24 saatlik EKG holter gözleminde 24 İgr formoterol uygulanmasından sonra nabız sayısının, 12 İgr formoterol ve 50 İgr salmeterole oranla arttığı, 24 İgr formoterol uygulaması sonrası supraventriküler ve ventriküler ekstrasistollerin ortaya çıktığı gözlemlendi. Bu çalışmada daha önce kardiyak aritmi ve hipoksemi hastalığı görülen KOAH hastalarında uzun etkili β₂-agonistlerin kalp üzerine etkisi dikkate alındığında 12 İgr formoterol ve 50 İgr salmeterolün 24 İgr formoterolden daha yüksek bir güvenilirlik profili sağladığı anlaşıldı. Yine bu çalışmada hafif veya orta şiddette kardiyak aritmisi ve hipoksemisi olan KOAH'lılarda 50 İgr salmeterolün 12 İgr formoterolün plazma potasyum değerlerinde ihmal edilebilir bir azalmaya neden olduğu görüldü; halbuki 24 İgr formoterol; hafif veya orta şiddette kardiyak aritmisi ve hipoksemisi olan KOAH'lılarda plazma potasyum seviyelerinde anlamlı düşümlere neden oldu (5). Beta 2 uyarıcılar her ne kadar yüksek düzeyde selektif olsalar bile klinik pratikte, bu droglar ile hipopotasemi ve taşikardi sıklıkla ortaya çıkmaktadır (6,8)

β₂-agonistler karaciğer ve iskelet kasındaki β₂ adrenoseptörlerin stimülasyonu ile plazma potasyum seviyelerini düşürebilir (14). Bu düşüş Na⁺-K⁺ adenosin trifosfatının aktivasyonu ile K⁺ iyonlarının hücre içine doğru transportu ile sağlanır (15). Till 24 İgr dozunda uygulanan formoterolün hafif ve orta şiddetli astımı olan hastalarda serum potasyum seviyelerinde istatistiksel açıdan önemli düşüşler meydana getirdiğini ortaya çıkardı (16).

Formoterolün kardiyak güvenilirliğinin araştırıldığı bir çalışmada formoterol kullanımı ile ventriküler ekstrasistollerde küçük ama istatistiksel olarak anlamsız bir risk artışı saptanmıştır (17). Gerek formoterol, gerek salmeterolün bu konuda önemli farkları olmamakla birlikte yüksek dozlarda fatal hipopotasemiler gözlenebileceği unutulmamalıdır (18).

Bizim yaptığımız çalışmada da potasyum düzeyi formoterol dozuna bağımlı olarak anlamlı derecede düşüktü. Supraventriküler ve ventriküler disritmiler ve iletim bozuklukları çalışmaya aldığımız KOAH'lı hastaların çoğunda zaten vardı. Yine plasebo gurubundaki potasyum düzeyi düşük olgularda toplam aritmi sayısı daha yüksekti. 12 ve 24 İgr formoterol ile çalışmaya aldığımız

KOAH hastalarında atrial erken atım ve toplam aritmi sayısında bir değişiklik olmazken ventriküler erken atım sayısında anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Hafif ve orta şiddetteki, ciddi hipoksemisi olmayan, kardiyak açıdan stabil KOAH hastalarında 12 İgr ile 24 İgr formoterol kullanımının istatistiksel açıdan serum K⁺ düzeyini doza bağılı olarak azaltmalarına karşın, kardiyak aritmileri arttırmadığını tespit ettik. Aksine ventriküler aritmi sayısında plaseboya kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma saptandı.

Çalışmamızın sonunda daha önceden kalp rahatsızlığı ve aritmi yapabilecek başka bir rahatsızlığı olmayan hafif ve orta şiddetteki (FEV₁750%) ağır hipoksemisi olmayan (PaO₂>60 mmHg) KOAH ve astım hastalarında 12 ve 24 İgr inhale formoterolün plaseboya göre kıyaslandığında: 1-Doz artışına bağılı olarak serum potasyum düzeyinde anlamlı derecede azalma yaptığı görüldü 2-Plaseboya göre; 12 İgr formoterol ile 24 İgr formoterol kıyaslandığında atrial erken atım ve total aritmi sayısında (atrial erken atım + ventriküler erken atım) anlamlı bir değişiklik yapmazken ventriküler erken atım sayısında her iki dozda da anlamlı derecede azalma saptandı. 3-Plaseboya göre 12 İgr formoterol vermekle PaO₂'de anlamlı bir değişiklik olmazken, plaseboya göre 24 İgr formoterol vermekle PaO₂ düzeyinde anlamlı bir düşme görüldü. Yine 24 İgr formoterol verildiği gün 12 İgr formoterol verildiği güne göre PaO₂ düzeyinde anlamlı bir düşme oldu (p>0,05).

Bu bulgular ışığında hafif ve orta şiddetteki, ağır hipoksemisi olmayan, kardiyak açıdan stabil KOAH hastalarında 12 İgr formoterol ile 24 İgr formoterolün; plazma potasyum düzeylerinde doza bağımlı olarak düşme yapmalarına rağmen kardiyak açıdan güvenilir olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLB/WHO Workshop Report 2001
- 2- **Skorodin MS.** Pharmacotherapy for asthma and chronic obstructive pulmonary disease: Current thinking, practices and controvercies. Arch Intern Med. 1993; 153: 814-28.
- 3- **Ziment İ.** The-agonist controversy. Impact in COPD. Chest 1995; 107: 1985-2055.
- 4- **Löfdhal C-GA.** Long acting-2 adrenoreceptor agonists. In: Barnes PJ., Grunstein MM., Leff AR., Woolcock AJ. (eds). Asthma. Philadelphia-New York. Lippincott-Raven. 1997; 1523-1533.
- 5- **Cazzola M et al;** Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with

- preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia
Chest, Aug 1998;114/2, 411-4155-
- 6- **Shelley R S.** Cardioselective beta blocker use in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Cardiovasc Rev rep. 2003 ;24(11): 564-72
 - 7- **Rees PJ.** Bronchodilators in the therapy of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Sifakas NM (eds). Management of chronic obstructive pulmonary disease. Volume 3: Monograph 7, 1998, 135-149.
 - 8- **Cazzalo M, Matera MG, Donner CF.** Inhaled beta-2 adrenoreceptor agonists. Drugs. 2005;65(12):1595-610
 - 9- **Gorecka D.** Cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease . Monaldi Arch Chest Disease 1997 ;52 :278-81
 - 10- **Stewart AG, Water house JC, Howard T.** The QTc interval , autonomic neuropathy and mortality in hypoxaemic COPD. Respir Med 1995;89:79-84
 - 11- **Bremner P, Burgess CD, Crane J et al.** Cardiovascular effects of fenoterol under conditions of hypoxaemia Thorax 1992 ;47:814-17
 - 12- **Jenne JW.** Physiologic actions of beta –adrenergic agonist. In : Leff AR , ed . Pulmonary and critical care pharmacology and therapeutics New York, MC Graw –Hill.1996:473-87
 - 13- **Viegas CA, Ferrer A, Montserrat JM et al** Ventilation –perfusion response after fenoterol. Chest. 1996 :110 :71-77
 - 14- **Vick RL, Todd- EP, Luedke DW.** Epinephrine –induced hypocalcemia :relation to liver and skeletal muscle J Pharmacol Exp Ther 1972;181:139-46
 - 15- **Clapham JC, Hamilton TC.** Effects of BRL 38227, Salbutamol and aminophylline alone and in combination on plasma potassium and on the heart . Drug Dev Res 1992;26:157-172
 - 16- **Till MD.** Cardiovascular and metabolic effects of formoterol in the adults. Br J Clin Pract 1995;81(suppl):2-3
 - 17- **Johnston C.** Cardiac safety of formoterol in COPD confirmed. Doctor's guide. September 26,2005 URL: <http://www.psigroup.com/dg/25330A.htm>
<http://www.psigroup.com/dg/25330A.htm>
 - 18- **Sovani MP, Whale CI, Tattersfield AE.** A benefit-risk assesment of inhaled long- acting beta2-agonists in the management of obstructive pulmonary disease. Drug Saf. 2004;27(10):689-715
-