

Je li primjena simpatomimetika dugog djelovanja u astmi opravdana?

Is the Use of Long Acting Beta Agonists Justified in Asthma Patients?

Neven Tudorić, Nevenka Piskač-Živković, Zinka Matković, Đivo Ljubičić

Zavod za pulmologiju

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Klinička bolnica Dubrava

10000 Zagreb, Avenija Gojka Šuška 6

Sažetak Sigurnost primjene simpatomimetika dugog djelovanja (LABA) u bolesnika s astmom zasigurno je jedan od najčešće raspravljanih predmeta u farmakoterapiji ove bolesti tijekom posljednjih dvadesetak godina. Prisutni su stavovi u rasponu od mišljenja o njihovoj potpunoj sigurnosti do prijedloga da budu zabranjeni. Kao moguće posljedice primjene LABE zagovornici njihove štetnosti ističu toleranciju i smanjenu učinkovitost simpatomimetika kratkog djelovanja (SABA). To bi moglo rezultirati gubitkom kontrole astme, povećanom stopom egzacerbacija, a u konačnici i povećanim mortalitetom. Višestruke pažljive, nezavisne i nepristrane analize baza podataka dosadašnjih ispitivanja nisu potvrdile rizičnost propisivanja LABE kada se, sukladno preporukama smjernica, propisuje uz inhalacijske kortikosteroide (ICS). Konačan odgovor trebalo bi dati planirano prospektivno ispitivanje s ciljem usporedbe primjene kombinacije LABE i ICS-a u odnosu prema samom ICS-u. Neki autoriteti ističu da je ovakvo istraživanje neracionalno te da će s obzirom na potrebnu veličinu uzorka biti vrlo skupo, a da precizan odgovor možda neće biti moguć ni nakon njegova završetka. Bilo kako bilo, do objave rezultata tog ispitivanja vrijede višestruko provjereni naputci aktualnih smjernica. Oni dopuštaju propisivanje LABE u liječenju astme samo u kombinaciji s ICS-om, i to u bolesnika u kojih kontrola astme nije postignuta niskim ili srednje visokim dozama ICS-a. Preporučuje se uporaba fiksnih kombinacija u istom raspršivaču što onemogućuju poticijalno rizično uzimanje same LABE.

Ključne riječi: astma, LABA, nuspojave, betaadrenergički receptori

Summary The safety of long acting beta agonists (LABAs) in asthma patients has been certainly one of the most discussed issues in the pharmacotherapy of this disease over the last twenty years. The opinions range from those favouring their full safety to those suggesting their ban. Those opposing their use claim that LABAs may reduce tolerance and efficiency of SABA. This could lead to the loss of asthma control, increased exacerbation rate, and finally, to increased mortality. Multiple, thorough, independent and unbiased analyses of data obtained by trials so far have not confirmed LABA related risks if used concomitantly with inhaled corticosteroids (ICS) in line with the relevant guidelines. A planned prospective trial, whose aim is to compare the co-administration of LABA and ICS with ICS administered as monotherapy, should give the final answer. Some authorities in this field claim that such a research would be irrational and very expensive due to the requisite sample size. Additionally, they claim that it may not be possible to give a precise answer even after its completion. In any case, the current guidelines, which have been verified on multiple occasions, are valid until the results of this trial become available. The current guidelines allow the administration of LABA in asthma patients in combination with ICS, however, only in those patients whose asthma cannot be controlled by low or moderately high doses of ICS. The use of fixed combinations in the same spray, which would prevent potential risks of LABA used in monotherapy, is therefore recommended.

Key words: asthma, LABA, adverse reactions, beta adrenergic receptors

S obzirom na upalnu prirodu astme suvremene smjernice za liječenje ove bolesti ističu inhalacijske kortikosteroide (ICS) kao najučinkovitiju temeljnu terapiju (1, 2). Učinak ICS-a na morbiditet i mortalitet od astme dokazano je ovisan o dozi. Smatra se da se terapijski omjer ICS-a u odraslih počinje smanjivati pri dnevnim dozama višim od 800 µg beklometazon dipropionata (BDP) ili ekvivalentnoj dozi drugog ICS-a (3). To je, uz činjenicu da su više doze pove-

zane s većom vjerojatnošću nuspojava, rezultiralo stavom da je primjerenije kombinirati niže doze ICS-a s temeljnim lijekom druge linije.

Pojava simpatomimetika dugog djelovanja (LABA, od engl.: *long-acting beta agonists*) početkom devedesetih godina prošlog stoljeća promijenila je percepciju o simpatomimetima u liječenju trajne astme temeljenu na nepovoljnim iskustvima s redovitom uporabom simpatomimetika krat-

kog djelovanja (SABA, od engl.: *short-acting beta agonists*) (4). Inicijalno je utvrđena superiornost kombinacije ICS-a i LABE u odnosu prema ICS-u i SABI nakon čega je nizom kliničkih pokusa dokazano da kombinacija ICS-a i LABE, u odnosu prema udvostručenju doze samih ICS-a, omogućuje bolju kontrolu simptoma astme, značajnije poboljšanje plućne funkcije uz slično smanjenje broja egzacerbacija (5). Na temelju ovih rezultata etabliran je stav, promoviran u smjernicama, da su LABA, poimenično salmeterol i formoterol najprimjereniji temeljni lijek druge linije u bolesnika u kojih niskim ili srednje visokim dozama ICS-a nije postignut zadovoljavajući terapijski uspjeh (5, 6).

Uporaba kombinacije ICS-a i LABE značajno se povećala nakon pojave inhalera s fiksnom kombinacijom ovih pripravaka (salmeterol + flutikazon, formoterol + budesonid). Uspjehu ovih preparata pridonijela je uz povoljan terapijski učinak i jednostavnost primjene koja je značajno poboljšala suradljivost bolesnika u liječenju astme. Usporedno s enormnim porastom primjene ovih preparata opetovano se ističu i potencijalni rizici primjene LABE u astmi poglavito s gledišta učinaka LABE na upalu, egzacerbacije, toleranciju, učinkovitost SABE te moguće značenje različitih genotipova beta-2-receptora (7).

Cilj je ovog teksta iznijeti uravnoteženu prosudbu o omjeru koristi i potencijalnih rizika od primjene LABE u astmi. S obzirom na opseg problema i količinu informacija u recentnoj literaturi ovaj će prikaz navesti samo najvažnije odrednice ovoga važnog pitanja. Zainteresiranim čitaocima (liječnicima koji propisuju lijekove za astmu) sugerira se praćenje literature s obzirom na to da stavovi glede ovog pitanja još nisu potpuno ujednačeni. Važno je istaknuti da se podaci izneseni u ovom tekstu odnose na astmu adolescenata i odraslih. Osobitosti astme u djece raspravljene su u zasebnom tekstu ovog MEDICUSA.

Kliničko ispitivanje SMART

Iako su se pojedinačni izvještaji o dvojbnoj sigurnosti LABE u astmi pojavili rano, usporedno s početkom njihove široke primjene (8), institucionalni se interes javio tek nakon analize rezultata studije SMART (od engl.: *Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial*) (9). Ovo ispitivanje, započeto sredinom 1996. god., provela je farmaceutska kompanija GlaxoSmithKline (GSK) na zahtjev američke FDA (od engl.: *Food and drug administration*, Agencija za hranu i lijekove). Plan ispitivanja načinjen je u dogovoru s FDA s ciljem procjene sigurnosti primjene salmeterola u astmi. Za mjeru primarnog ishoda odabran je zbroj slučajeva smrtnog ishoda zbog respiratornih uzroka i slučajeva životne ugroze zbog respiratornih uzroka (intubacija i mehanička ventilacija). Među sekundarnim ciljevima valja istaknuti broj smrtnih ishoda zbog astme i broj štetnih događaja uzrokovanih astmom. Prema planu studije ispitanici su tijekom sudjelovanja u kliničkom pokusu nastavili uzimati raniju terapiju za astmu uz dodatak salmeterola ili placeba. Prva planirana analiza rezultata obavljena je 2002. god. nakon uključivanja 25.858 od planiranih 60.000 ispitanika. Ispitivanje je tada prekinuto zbog nala-

za nesigurnog trenda veće učestalosti slučajeva životne ugroze zbog respiratornih razloga, uključujući smrtnu ishodu, u bolesnika na salmeterolu (ukupna studijska populacija). U izdvojenoj skupini Afroamerikanaca (17% ispitanika) utvrđen je značajno veći broj spomenutih ishoda (ukupno < 1%), dok u Bijelaca (71% ispitanika) to nije bio slučaj. Pri analizi utvrđenih etničkih razlika navedena je važna činjenica da je pri uključivanju astma u Afroamerikanaca bila teža (više simptoma, lošija plućna funkcija, češće hospitalizacije i intubacije zbog astme), a uporaba ICS-a manja (samo 37% Afroamerikanaca i 50% Bijelaca). Analizom rezultata u podskupini ispitanika koji su primali ICS nisu utvrđeni navedeni alarmantni podaci. Ipak, s obzirom na to da ta podanaliza nije bila dio plana ispitivanja, FDA je zaključila da nema dovoljno podataka na temelju kojih bi se moglo odgovoriti na pitanje smanjuje li uzimanje ICS-a navedene rizike.

Potpuni izvještaj SMART-a publiciran je početkom 2006. god. (9), a već nekoliko mjeseci kasnije i tri metaanalize s ciljem procjene utjecaja primjene salmeterola i formoterola na pojavnost teških egzacerbacija, smrtnog ishoda i hospitalizacija zbog astme (10). Rezultati glede smrtnih ishoda i egzacerbacija bili su u skladu s rezultatima SMART-a. Stopa hospitalizacija koja nije bila predmet SMART-a također je bila značajno veća u bolesnika koji su primali LABU. U isto su vrijeme publicirani inicijalni izvještaji o potencijalnom značenju polimorfizma beta-2-adrenoreceptora. Wechsler i sur. izvijestili su da bolesnici homozigoti za arginin na 16. poziciji beta-2-adrenoreceptora (B16 Arg:Arg) imaju lošije kontroliranu astmu i češću potrebu za SABOM nego homozigoti za glicin (B16 Gly:Gly) (11). U samo nekoliko mjeseci postavljeno je dakle nekoliko važnih pitanja glede primjene LABE u astmi. Povećava li ova klasa lijekova rizik od hospitalizacija, teških egzacerbacija ili čak smrtnih ishoda? Jesu li ovi rizici povećani u Afroamerikanca? Reagiraju li bolesnici s B16 Arg:Arg-genotipom (oko 15% američkih astmatičara i nešto više među astmatičarima afroameričkog podrijetla) slabije ili se čak stanje pogoršava na primjenu LABE? U vezi s prvim pitanjem ekstenzivno su obrađene baze podataka farmaceutskih kompanija koje proizvode spomenute lijekove, osobito kako bi se utvrdilo jesu li spomenuti štetni događaji vezani za neadekvatno propisivanje LABE bez primjerene temeljne terapije ICS-om. Glede drugih dvaju pitanja provedena su prospektivna ispitivanja u Afroamerikanaca i u bolesnika različita genotipa za beta-2 adrenergički receptor. U nastavku ovog teksta najprije ćemo ponuditi odgovore na drugo i treće pitanje koji su potkrijepljeni čvršćim dokazima, a u nastavku raspraviti pitanje sigurnosnih aspekata primjene LABE u općoj populaciji.

LABA i genski čimbenici

Na pitanje sigurnosti primjene LABE u Afroamerikanca odgovor je dalo ispitivanje provedeno u 475 bolesnika afroameričkog podrijetla s astmom koji su tijekom jedne godine liječeni niskom dozom ICS-a (flutikazon) ili kombinacijom jednake doze ICS-a i standardne doze salmeterola

(12). Stopa egzacerbacija astme bila je niža u bolesnika na kombinaciji. Zabilježeno je 5 hospitalizacija, dvije na kombinaciji, tri na samom ICS-u, dok intubacije ili smrtni ishodi nisu registrirani. Studija nije otkrila signale povećana rizika od primjene LABE u Afroamerikanaca.

Pitanje LABE i genskog polimorfizma betaadrenergičkih receptora značajno je šire izučeno. Na temelju informacije o negativnim učincima redovite primjene SABE u B16 Arg:Arg-homozigota pretpostavljeno je da bi i LABA mogli imati sličan nepovoljan učinak (11). Čini se da je desetljeće debate završilo izvještajem velikoga prospektivnog ispitivanja planiranog od američkog Nacionalnog instituta za zdravlje (NIH, od engl.: *National Institutes of Health*) (13) te nedavno publicirane prospektivne studije Bleeckera i sur. (14). Autori su zaključili da se dodatkom LABE (salmeterola) bolesnicima sa B16 Arg:Arg i B16 Gly:Gly-genotipom plućna funkcija poboljšala te da spomenuti genski polimorfizam beta-2-adrenoreceptora ne utječe na učinke LABE bez obzira na usporednu primjenu ICS-a (slika 1). Istovjetni su rezultati utvrđeni i u podgrupi Afroamerikanaca.

Sigurnosni aspekti primjene LABE u astmi

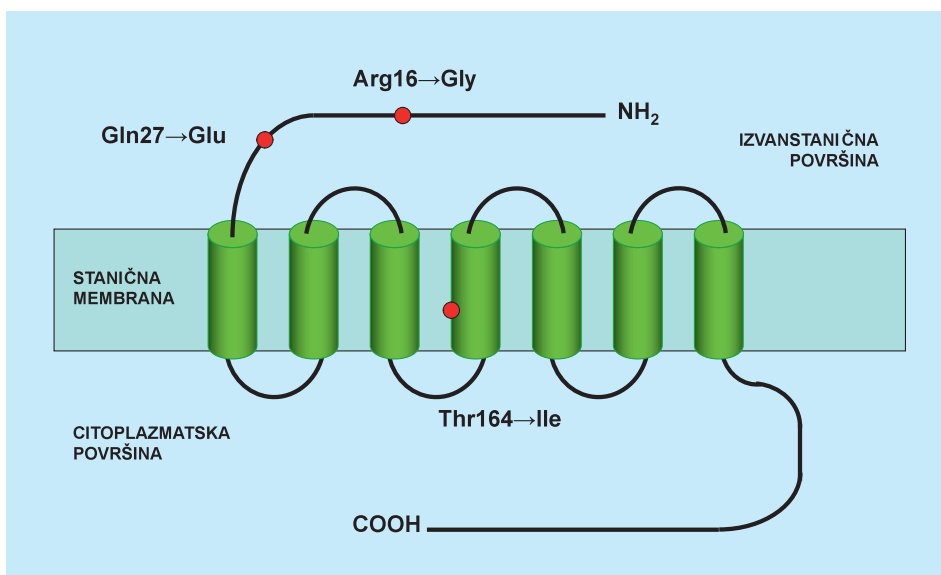
Kao što je prije navedeno, sigurnosni aspekti primjene LABE u astmi problematizirani rezultatima SMART-a ispitani su obradom baza podataka farmaceutskih tvrtki koje su proizvele ove lijekove.

Pretraživanje baze podataka GSK obuhvatilo je 66 kliničkih pokusa (ukupno 20.966 sudionika) u trajanju od 1 do 52 tj. u kojima su ispitanici primali 50 µg salmeterola dva puta na dan (15). Nezavisni liječnički tim analizirao je sva izvješća o hospitalizacijama, intubacijama i smrtnim ishodima zbog astme. Utvrđeno je ukupno 35 hospitalizacija u bolesnika na kombinaciji ICS-a i salmeterola i 34 u bolesnika na samom ICS-u. Dva su ispitanika bila intubirana

(salmeterol + BDP i salmeterol + flutikazon), a registrirano je i 12 smrtnih ishoda, po 6 u bolesnika na ICS + salmeterol i na samom ICS-u.

U bazi podataka AstraZenece utvrđeno je 8 smrtnih ishoda na 49.906 ispitanika randomiziranih na formoterol (92% ih je primalo i ICS) i dva na 18.098 ispitanika koji nisu bili randomizirani na ovaj lijek (83% ih je primalo i ICS). Razlika nije bila statistički značajna: 0,34/1.000 u odnosu prema 0,22/1.000 godina izloženosti lijeku. Broj štetnih događaja od kojih se 90% odnosilo na hospitalizacije bio je znatno manji u bolesnika koji su primali kombinaciju (16). Wijesinghe i sur. analizirali su dio iste baze podataka te podatke farmaceutske kompanije Novartis s gotovo istovjetnim rezultatima (17). Nelson i sur. obradili su podatke AstraZenece za ispitanike starije od 4 god. (42 studije, 23.510 ispitanika) i utvrdili da ne postoji povećan rizik od ukupne smrtnosti, smrtnosti zbog astme, intubacija i hospitalizacija vezanih za uporabu formoterola (18). Sve tri skupine autora ističu da je broj smrtnih ishoda premalen za pouzdan zaključak o vezi formoterola i povećane smrtnosti (16-18).

Spomenute baze podataka (GSK, AstraZeneca i Novartis) obradili su i nezavisni stručnjaci FDA. Vrlo detaljan izvještaj prezentiran je krajem 2008. god., a obuhvatio je 110 kliničkih pokusa s ukupno 65.954 ispitanika (19). Usporedbom kumulativnog rizika od smrtnog ishoda, intubacije ili hospitalizacije zbog astme utvrđena je ukupna razlika rizika od 2,8 na 1.000 bolesnika (0,40/1.000 za smrtno ishode, 0,57/1.000 za intubacije i 2,57/1.000 za hospitalizacije). Rizik od navedenih događaja bio je veći u bolesnika koji su primali LABU. Bitan podatak ove analize odnosi se na učestalost spomenutih štetnih događaja u odnosu prema obveznoj uporabi ICS-a. Razlika rizika u bolesnika koji nisu primali ICS bila je 3,67, a u onih koji su tijekom ispitivanja primali ICS nesigurnih 0,25 na 1.000 ispitanika. Važnost ovog rezultata dodatno je istaknuo nalaz da su se od ukupno 44 slučaja smrtnog ishoda ili intubacije među bolesnicima koji su primali LABU čak 43 dogodila



Slika 1. Polimorfizam beta-2-adrenoreceptora (B2AR). B2AR je 7-transmembranski receptor građen od 413 aminokiselina. Najmanje tri česte varijacije (polimorfizma) B2AR imaju potencijalnu važnost u astmi. Na poziciji 16 može se naći arginin ili glicin, na poziciji 27 glutamin ili glutamat, a na poziciji 164 treonin ili izoleucin. Najčešći i detaljno izučeni polimorfizam na poziciji 16 raspravljen je u tekstu.

u bolesnika koji nisu primali ICS (43/22.286; 0,19%) te samo jedan (1/7.862; 0,01%) u bolesnika koji su ih primali.

Sigurnosne aspekte primjene LABE analizirala je i nezavisna grupa istraživača sa sveučilišta McMaster (20). Sustavnom obradom i metaanalizom uspoređeno je 61 ispitivanje s ukupno 15.587 ispitanika koji su primali LABU s ICS-om ili bez njega (ukupno > 8.000 godina izloženosti liječenju). Utvrđena su ukupno tri smrtna ishoda i dvije intubacije uz nesigurnu razliku u broju svih smrtnih ishoda. Primjena LABE smanjila je stopu hospitalizacija. Autori su zaključili da je broj ispitivanih štetnih događaja (smrtni ishodi i intubacije) premalen za relevantnu statističku obradu.

Na kraju valja spomenuti da je i u nizu drugih publiciranih metaanaliza potvrđeno da dodatak LABE inhalacijskim kortikosteroidima značajno smanjuje ili ne mijenja rizik od težih štetnih događaja, egzacerbacija i hospitalizacija zbog egzacerbacija astme (12, 20-22).

Jesu li potrebna dodatna istraživanja?

Zagovornici teze o nedokazanoj sigurnosti primjene LABE u astmi prigovaraju da su svi citirani podaci rezultat retrogradnih ispitivanja baza podataka te ističu potrebu prospektivnog ispitivanja (23). To ispitivanje trebalo bi usporediti bolesnike liječene ICS-om i one liječene jednakom dozom ICS-a uz dodatak standardne doze LABE. Interesantno je stoga istaknuti kalkulaciju Searsa (24), temeljenu na izvješću Levensona (19), o potrebnoj veličini uzorka u takvom ispitivanju. Spomenuti podatak (19) da je razlika rizika za kompozitnu mjeru smrtnog ishoda, intubacija ili hospitalizacija iznosila 0,25/1.000 znači da je potrebno 4.000 ispitanika na kombinaciji LABE i ICS-a da bi se zbio jedan dodatni štetni događaj u odnosu prema ispitanicima koji primaju samo ICS. S obzirom na to da su smrti zbog astme bile samo 2,9% spomenute kompozitne mjere, očito je da bi bilo potrebno gotovo 138.000 ispitanika da se utvr-

di jedan dodatni smrtni ishod u bolesnika na kombinaciji u odnosu prema onima na samom ICS-u. Uz činjenicu da je samo jedan od 16 ispitanika sa smrtnim ishodom bio randomiziran na kombinaciju ICS-a i LABE spomenuti broj mogao bi biti i višestruko veći. Ako bi se za primarni cilj uzela kombinacija smrtnog ishoda i nefatalne intubacije, autori predviđaju da bi uzorak mogao brojiti "samo" 77.000 ispitanika. Uključivanje egzacerbacija među ciljeve koji bi zasigurno smanjili uzorak čini se neopravdanim jer je niz ispitivanja dokazao neinferiornost ili čak superiornost kombinacije glede egzacerbacija (12, 16, 25). Autori smatraju da dodatne analize postojećih podataka ne mogu ponuditi nove spoznaje, a da zagovarana buduća ispitivanja s ciljem provjere sumnja nastalih zbog nepravilne primjene LABE nisu opravdana. Nadalje ističu da se čini logičnijim inzistirati na primjeni LABE isključivo uz ICS, i to, kako nalažu smjernice, u bolesnika koji nisu učinkovito kontrolirani na niskim ili srednjim dozama ICS-a.

Nedavno je uz pomoć statističara formulirana i druga kalkulacija prema kojoj bi bio dostatan manji uzorak: 50.000 ispitanika sa srednje teškom i teškom astmom u ispitivanju koje bi trajalo dok se ne dogodi 20 teških egzacerbacija astme ili smrtnih ishoda, što bi se prema analogiji sa SMART-om moglo dogoditi u periodu od oko godinu dana (26). Na tragu ove kalkulacije takvo je ispitivanje i najavljenno početkom 2010. god. (27), a u njegovoj će skoroj realizaciji sudjelovati i centri u Hrvatskoj.

Može se zaključiti da do rezultata tog ispitivanja vrijede naputci aktualnih smjernica. Oni dopuštaju propisivanje LABE u liječenju astme isključivo u kombinaciji s ICS-om, i to u bolesnika u kojih kontrola astme nije postignuta niskim ili srednje visokim dozama ICS-a. Preporučuje se uporaba fiksnih kombinacija u istom raspršivaču, što onemogućuje uzimanje samih LABA. Analizom rezultata do sada provedenih ispitivanja nije dokazan povećan rizik od štetnih događaja u bolesnika koji primaju LABU uz ICS (28). Ovaj podatak podupire i jednostavno kliničko opažanje da su u proteklom desetljeću izrazito povećanog propisivanja LABE mortalitet od astme, kao i broj hospitalizacija zbog egzacerbacija značajno reducirani (28).

Literatura

1. Global Initiative for Asthma (GINA) home page. (<http://www.ginasthma.com>)
2. TUDORIĆ N, VRBICA Z, PAVIČIĆ F i sur. M. Guidelines for diagnosis and management of asthma in adults of the Croatian Respiratory Society. *Liječ Vjesn* 2007;129:315-21.
3. LIPWORTH BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941-55.
4. SPITZER WO, SUISSA S, ERNST P i sur. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992;326:501-6.
5. DUCHARME FM, NI CHROININ M, GREENSTONE I, LASSERSON TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD005535.
6. DUCHARME FM, LASSERSON TJ, CATES CJ. Addition to inhaled corticosteroids for long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD003137.
7. JACKSON CM, LIPWORTH B. Benefit-risk assessment of long-acting β 2-agonists in asthma. *Drug Safety* 2004;27:243-70.
8. CASTLE W, FULLER R, HALL J i sur. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ* 1993;306:1034-7.
9. NELSON HS, WEISS ST, BLEECKER ER i sur. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
10. SALPETER SR, BUCKLEY NS, ORMISTON TM, SALPETER EE. Effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144:904-12.
11. WECHSLER ME, LEHMAN E, LAZARUS SC i sur. Beta-adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:519-26.
12. BAILEY W, CASTRO M, MATZ J i sur. Asthma exacerbations in African Americans treated for 1 year with combination fluticasone propionate and salmeterol or fluticasone propionate alone. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1669-82.
13. WECHSLER ME, KUNSELMAN SJ, CHINCHILLI VM i sur. Effect of β 2-adrenergic receptor polymorphism on response to long acting β 2 agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;374:1754-64.
14. BLEECKER ER, NELSON HS, KRAFT M i sur. Beta2-receptor polymorphisms in patients receiving salmeterol with or without fluticasone propionate. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:676-87.
15. BATEMAN E, NELSON H, BOUSQUET J i sur. Meta-analysis: effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. *Ann Intern Med* 2008;149:33-42.
16. SEARS MR, OTTOSSON A, RADNER F, SUISSA S. Long-acting beta-agonists: a review of formoterol safety data from asthma clinical trials. *Eur Respir J* 2009;33:21-32.
17. WIJESINGHE M, WEATHERALL M, PERRIN K i sur. Risk of mortality associated with formoterol: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2009;34:803-11.
18. NELSON H, BONUCCELLI C, RADNER F i sur. Safety of formoterol in patients with asthma: combined analysis of data from double-blind, randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:390-6.
19. LEVENSON M. Long-acting beta-2-agonists and adverse asthma events meta-analysis: statistical briefing package for joint meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and Pediatric Advisory Committee, December 10-11, 2008. Dostupno: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder08.html# PulmonaryAllergy>.
20. JAESCHKE R, O'BYRNE PM, MEZJA F i sur. The safety of long-acting beta-2-agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1009-16.
21. JAESCHKE R, O'BYRNE PM, NAIR P i sur. The safety of formoterol among patients with asthma using inhaled corticosteroids: systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118:627-35.
22. CATES CJ, LASSERSON TJ, JAESCHKE R. Regular treatment with formoterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev (database online)*. Issue 2, 2009.
23. DRAZEN JM, O'BYRNE PM. Risks of long-acting beta-2 agonists in achieving asthma control. *N Engl J Med* 2009;360:1671-2.
24. SEARS MR. Safety of Long-Acting beta-2 agonists. Are new data really required? *Chest* 2009;136:604-7.
25. RODRIGO GJ, MORAL VP, MARCOS LG, CASTRO-RODRIGUEZ JA. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:9-19.
26. KAZANI S, WARE JH, DRAZEN JM i sur. The safety of long-acting beta-agonists: more evidence is needed. *Respirology* 2010;15:881-6.
27. U.S. FDA Drug Safety Communication. New safety requirements for long-acting inhaled asthma medications called long-acting beta-agonists (LABAs). 18 Feb 2010. Dostupno na URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm>
28. NELSON HS, CARR W, NATHAN R, PORTNOY JM . Update on the safety of long-acting beta-agonists in combination with inhaled corticosteroids for the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:11-5.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Neven Tudorić, dr. med.
Zavod za pulmologiju
Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu
Klinička bolnica Dubrava
10000 Zagreb, Avenija Gojka Šuška 6
e-mail: ntudoric@kbd.hr

Primljeno/Received:

14. 11. 2011.
November 14, 2011

Prihvaćeno/Accepted:

18. 11. 2011.
November 18, 2011