

АГОНИСТИ β_2 АДРЕНЕРГИЧКИХ РЕЦЕПТОРА У ЛЕЧЕЊУ ОБОЛЕЛИХ ОД БРОНХИЈАЛНЕ АСТМЕ

Поповић Д.¹, Ђурић М.², Наумовић Н.³, Иветић В.³, Сечен Н.², Лазич З.⁴

¹Дом здравља „Др Младен Стојановић“ Бачка Паланка

²Институт за плућне болести, Сремска Каменица, Медицински факултет, Нови Сад

³Завод за физиологију, Медицински факултет, Нови Сад

⁴Катедра за плућне болести, Медицински факултет, Крагујевац

ADRENERGIC β_2 AGONISTS IN THERAPY OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Поповић Д.¹, Ђурић М.², Наумовић Н.³, Иветић В.³, Сечен Н.², Лазич З.⁴

¹Public health care „Dr Mladen Stojanović“ Bačka Palanka

²Institut for lung diseases, Sremska Kamenica, Medical faculty, Novi Sad

³Department for physiology, Medical faculty, Novi Sad

⁴Institut for lung diseases, Medical faculty, Kragujevac

SUMMARY

Bronchial asthma is the syndrome, characterized with chronic inflammation, hyperreactivity and obstruction of the respiratory pathways, accompanied with consequential symptoms and remodeling of the respiratory pathways. Application of inhaled corticosteroids accompanied with appropriate education of patients, significantly improve therapeutic treatment and outcome of the asthma. But, improvement of the lung function and patients subjective state is remarkable better if inhaled corticosteroids are combined with adrenergic β_2 agonists, than if the dose of inhaled corticosteroids is increased. So, according to Global initiative for asthma and clinical results long acting adrenergic β_2 agonists in combination with inhaled corticosteroids are most efficient in asthma treatment and establishment and conservation of bronchial asthma control.

Key words: bronchial asthma; adrenergic β_2 agonists; inhaled corticosteroids

САЖЕТАК

Бронхијална астма је синдром који карактерише хронична инфламација, хиперреактивност и опструкција дисајних путева, уз одговарајуће симптоме и последично ремоделовање респираторних путева. Увођење инхалаторне кортикостероидне терапије уз одговарајућу едукацију болесника значајно је унапредило терапијски третман и прогнозу астме. Међутим побољшање плућне функције и субјективног стања болесника израженије је ако се β_2 агонисти комбинују са инхалаторно апликованим кортикостероидима, него уколико се повећава доза инхалаторних кортикостероида. Дакле, у складу са смерницама Глобалне иницијативе за астму и клиничким резултатима агонисти β_2 адренергичких рецептора у комбинацији са инхалаторним кортикостероидима обезбеђују најефикасније постизање и одржавање контроле бронхијалне астме.

Кључне речи: бронхијална астма; агонисти β_2 адренергичких рецептора; инхалаторни кортикостероиди

УВОД

Бронхијална астма је синдром који карактерише хронична инфламација, хиперреактивност и опструкција дисајних путева, уз одговарајуће симптоме и последично ремоделовање респираторних путева.

Од 1995. године када је промовисан програм Глобална иницијатива за астму (ГИНА) усвојена је дефиниција која се и данас цитира у савременој литератури (1): Астма је хронична инфламација дисајних путева, у којој значајну улогу играју многе ћелије, укључујући мастоците, еозинофиле и Т-лимфоците. У осетљивих

особа ова инфламација изазива понављане епизоде звиждања, гушења, тежине или притиска у грудима и кашља, посебно ноћу и/или рано ујутро. Наведени симптоми су у вези са опструкцијом и редукцијом протока ваздуха кроз дисајне путеве, која може бити распрострањена или променљива, спонтана или изазвана лековима и бар делимично реверзибилна. Инфламација изазива и повећану реактивност дисајних путева на различите стимулансе, а постоји и када нису изражени симптоми болести и бронхоопструкција (2).

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се прикажу могућности и ефикасност терапије бронхијалне астме применом β_2 адренергичких агониста.

МЕДИКАМЕНТНА ТЕРАПИЈА АСТМЕ

Циљ лечења астме је успостављање и одржавање контроле клиничких манифестација болести у дужем периоду. Када је астма под контролом, болесници могу да спрече интензитет напада, избегну настанак непријатних симптома преко дана или ноћу и да буду физички активни. У зависности од степена контроле астме код болесника се приступа терапији у складу са смерницама „Глобалне иницијативе за астму“ (ГИНА), као и у зависности од тежине болести, расположивости антиастматичних лекова, стања здравственог система уопште и индивидуалног стања болесника (1).

Лекови се могу апликовати инхалаторно, орално и парентерално (субкутано, интрамускуларно и интравенозно). Главна предност давања лекова директно у дисајне путеве инхалацијом је постизање високе концентрације лека у дисајним путевима уз избегавање или минимализацију њихових системских ефеката.

У лечењу астме користе се две групе лекова: за контролу болести и за олакшање дисања.

Лекови за контролу болести смањују симптоме болести, учесталост напада и држе астму под контролом. Користе се свакодневно и дуго. У ову групу спадају инхалациони кортикостероиди, системски кортикостероиди, модификатори леукотриена, теофилински препарати, натријум хромогликат (Kromolin) и Nedogtomil и имунодилатори: анти IgE (Omalizumab).

Лекови за контролу дисања обезбеђују брзо отклањање бронхоопструкције и придружених симптома у погоршању болести. У ову групу спадају: краткodelујући β_2 адренергички агонисти, антихолинергици, краткodelујући теофилин (аминофилин), епинефрин, магнезијум сулфат, системски кортикостероиди и кисеоник.

Инхалациони кортикостероиди су најефикаснији антиинфламаторни лекови у лечењу астме и прва линија терапије. Пролазе кроз ћелијску мембрану, јер су липосолубилни и везују се за специфичне интрацелуларне рецепторе, потом се овај комплекс транспортује до нуклеуса где се везује за специфична места на ДНК и делује на регулацију генске експресије инфламације.

На тај начин се постиже инхибиција експресије цитокина и других проинфламаторних молекула, инхибиција продукције и преживљавања еозинофила, инхибиција инфилтрације слузнице инфламаторним ћелијама, смањење едема, стимулација β_2 рецептора (3). Својим дејством побољшавају контролу астме и квалитет живота, јер смањују хиперреактивност дисајних путева, побољшавају плућну функцију, спречавају егзацербације, редукују потребу за системским кортикостероидима, а тиме и потребу за болничким лечењем и у крајњој линији смрт услед астме (4).

Нежељени ефекти су локални и системски. Локални су: орална кандидијаза, дисфонија, кашаљ, а сис-

темски нежељени ефекти су ретки после инхалаторне примене, а јављају се при дуготрајној употреби високих доза инхалаторних кортикостероида; а системски: остеопороза, артеријска хипертензија, повећање телесне тежине, интолеранција гликозе, пептички улкус, катаракта, глауком, истањеност коже и склоност ка појави хематома, супресија надбубрежне жлезде, повећана осетљивост организма на вирусне инфекције тј. слабење општег имунитета (5,6,7).

Модификатори леукотриена, по механизму дејства могу бити антагонисти рецептора или инхибитори биосинтезе. Ова група лекова има мали и променљив бронходилаторни ефекат, смањују инфламацију у дисајним путевима и учесталост егзацербација, редукују симптоме и унапређују плућну функцију.

Од три класе бронходилатора (β_2 адренергички агонисти, метилксантини и антихолинергици) β_2 адренергички агонисти изазивају најјачу бронходилатацију код оболелих од бронхијалне астме.

Директни адренергички бронходилатори у лечењу астме, су у медицину западних земаља уведени у употребу почетком прошлог века. Још је Melland (2) 1910. године описао драматичан одговор на ињекцију адреналина код три особе оболеле од астме, а који нису реаговали на уобичајени третман астме. Употребу ефедрина у астми описује још 1926. године Тхомас (8), али тај лек је већ вековима раније употребљаван у Кини за астму, али и у друге сврхе. Rackermann је 1947. године препоручио употребу епинефрина у инхалацији у циљу отклањања бронхоспазма, да би се 1950-их година уз овај лек појавио и изопротеренол, који се касније примењује као релативно специфичан β адренергички агониста. Шездесетих и седамдесетих година прошлог века појављују се релативно специфични β_2 адренергички агонисти намењени инхалацији као што су albuterol (salbutamol), metaproterenol, isoeferin, terbutalin и други. Ови лекови имају брз почетак дејства а бронходилаторни ефекат траје 4-6 сати. Последњи у низу су селективни β_2 агонисти који обезбеђују дуготрајну бронходилатацију као што су fenoterol, formoterol и salmeterol који је уведен 1990. године (9). Крајем прошлог и почетком овог века појавиле су се фиксне комбинације дугodelујућих β_2 адренергичких агониста и кортикостероида, као што су комбинација salmeterola/flutikazon propionata и formoterola/budesonida које обезбеђују бољи терапијски učinak лекова уз једноставнију примену (10).

Механизам деловања агониста β_2 адренергичких рецептора: Реагују са β_2 адренергичким рецептором (β_2AP) који се налази на епителу и у глатким мишићима бронха, што активира G-stimulacioni протеин (G_s), чиме се посредно стимулише adenil-ciklaza (AC), ензим који катализује конверзију аденозин трифосфата у ciklični 3,5 adenosin-monofosfat (сАМФ). Повећање сАМФ узрокује релаксацију глатке мускулатуре бронха чиме се остварује њихово бронходилаторно дејство, а повећавају и мукоцилијарни клиренс и смањују васкуларну пропустљивост (11,12).

У неким случајевима активација β_2 адренергичких рецептора може довести до активације G-inhibicionog proteina (G_i), што последично доводи до стимула-

ције естрацелуларне протеин киназе (ЕРК), која је одговорна за митогенезу у глатким мишићним ћелијама дисајних путева и повећање експресије еотаксина (еозинофилног хемотаксичног фактора) и других хемокина (12).

Деле се на: краткоделујуће (SABAs-short acting β_2 agonists) и дугоделујуће (LABAs-long acting β_2 агонисте) агонисте β_2 адренергичких рецептора.

ДИСКУСИЈА

Астма, као хронично опструктивно обољење плућа представља велик социјално-епидемиолошки проблем, који је у сталном порасту, због и даље растућег броја оболелих. Због тога је од изузетног значаја проналажење најефикасније и најадекватније терапије, која може да пружи што потпунију контролу астме и побољша квалитет живота оболелих.

Краткоделујући агонисти β_2 адренергичких рецептора (albuterol, levalbuterol, pirbuterol, bitolterol, fenoterol, izoetarin, metoproterenol, salbutamol, terbutalin, reproterol) су лекови првог избора за отклањање бронхоспазма у току акутних егзацербација астме и у спречавању напором изазване астме (13).

Могу се применити оралним и инхалационим путем, али када се примене инхалацијом, испољавају значајно бржи ефекат и мање нежељених дејстава. Требало би да се користе само по потреби и у што мањим дозама. Повећана употреба ових лекова, нарочито дању, или више од 2 дана недељно указује на лошу контролу астме и потребу за увођењем или интензивирањем антиинфламаторне терапије (14, 15).

Упркос несумњивом доприносу ових лекова у лечењу оболелих од астме, запажено је да свакодневна употреба краткоделујућих β_2 агониста може резултирати смањењем вршног експираторног протока, хиперреактивношћу дисајних путева, продуженим трајањем погоршања астме и губитком контроле болести (16) или чак довести до смртог исхода (17), што се могло видети у Енглеској шездесетих и у Новом Зеланду седамдесетих година прошлог века (18). Као узрочник ове епидемије идентификован је izoprenalol (19), а у Новом Зеланду fenoterol. Оба лека су пуни агонисти и β_1 рецептора те испољавају и честе кардиолошке нежељене ефекте (20).

Такође су неке студије доказале да је ризик од смртог исхода већи код оних болесника који су користили fenoterol него међу онима који су користили salbutamol (21). Као могући узрок ове појаве наводи се нисходна регулација β_2 адренорецептора, повећана реактивност на алергене, повећано лучење мукуса, маскирање симптома употребом β_2 агониста и недовољна употреба инхалаторних кортикостероида (22). **Због могућих нежељених дејстава се употреба краткоделујућих β_2 агониста адренергичких рецептора препоручује само за брзо олакшање симптома а не за редовну употребу.**

Дугоделујући агонисти β_2 адренергичких рецептора се производе се у облику препарата за инхалацију (salmeterol и formoterol), у облику таблета (terbutalin и salbutamol) и као фиксне комбинације дугоделују-

ћих β_2 агониста и кортикостероида (salmeterol/ flutikazon propionat и formoterol/ budesonid).

Употребљавају се искључиво уз инхалаторне кортикостероиде са којима имају додатни ефекат на Т-ћелије и њихову регулаторну функцију (23). Сматра се да гликокортикоиди, поред осталих дејстава, повећавају експресију β_2 адренорецептора и штите их од нисходне регулације због дугог деловања β_2 агониста.

То потврђују резултати GOAL студије (The Gaining Optimal Asthma Control Study) рађене 2004. године на 3421 особи оболелој од астме у 44 земље, који су показали да се контрола астме брже постиже са мањим дозама инхалаторних кортикостероида, када им се дода salmeterol и да упркос употреби великих доза salmeterola и flutikazon propionata, или само flutikazon propionata током дужег периода, само мали број оболелих постиже тоталну контролу (24).

До побољшања контроле астме уз додатак дугоделујућег β_2 агонисте инхалаторним кортикостероидима се дошло и у FACET студији (Formoterol And Corticosteroids Establishing Therapy) у којој је учествовало 852 пацијената у 9 земаља света. Дугоделујући β_2 адренергички агонист, који је примењен у овој студији био је formoterol (25).

Спроведена су истраживања у којима је испитивана могућност постизања контроле астме искључиво употребом дугоделујућих β_2 агониста. Али на основу спроведених студија SOCS (Salmeterol or Corticosteroid Study) и SLIC (Salmeterol \pm Inhaled Corticosteroids) закључено је да **употреба дугоделујућих β_2 агониста као монотерапије није ефикасна и може резултирати губитком контроле болести** (26).

Неке in vitro студије су показале да дугоделујући β_2 агонисти, као што су salmeterol као и flutikazon propionat могу да инхибишу алергеном изазвану продукцију проинфламаторних цитокина (IL-5, IL-13) од стране CD4 лимфоцита и да повећају синтезу антиинфламаторног цитокина IL-10, чиме се објашњава њихово могуће антиинфламаторно дејство (27). Salmeterol инхибише пораст еозинофилног катјонског протеина у серуму, а formoterol хистамином узроковану ексудацију плазме у доњим дисајним путевима (25).

Захваљујући својој липофилности и продуженом задржавању у плућном ткиву ефекат им траје најмање 12 сати те се употребљавају два пута дневно. Погодни су за лечење ноћне астме као и напором изазване астме.

Не препоручује се њихова употреба у лечењу акутних симптома и егзацербације астме, због спорнијег почетка дејства, мада новија истраживања и SMART програм (Symbicort in maintenance and reliver therapy) препоручују употребу formoterola и у акутном нападу (28).

Нежељени ефекти ових препарата су тахикардија, анксиозност, мишићни тремор, главобоља и хипокалијемиа, при чему инхалациони препарати изазивају знатно мање нежељених ефеката од таблета. Такође су неке студије показале повећан ризик од смртог исхода особа лечених и дугоделујућим β_2 агонистима, пре свега salmeterolom (29) што је посебно запажено код црних

американца и оних болесника у чијој су терапији кортикостероиди били заступљени у ниском проценту (30, 31). За ово је одговорна карактеристика мембрана-зависних рецептора укључујући и β_2 адренорецепторе, чија се осетљивост смањује после високих доза или понављањем излагања агонистима. Могући разлози за то су „интернализација“, рецептора испод површине мембране и смањење броја рецептора у мембрани услед смањене продукције месенџер РНК (нисходна регулација рецептора). Супротан ефекат тј. усходна регулација рецептора може бити резултат повећане продукције месенџер РНК и повећане транскрипције гена за синтезу рецепторског протеина, коју стимулишу гликокортикоидни и тироидни хормони што је још једна препорука за заједничку употребу инхалаторних кортикостероида и β_2 агониста (32).

Могући разлог је и полиморфизам β_2 -адренергичких рецептора и хомозиготни аргинин генотип на позицији 16 гена за β_2 -адренергички рецептор, који условљава резистенцију на салметерол у присуству и одсуству инхалаторних кортикостероида, а примећено је да је учесталији код црних американца и захвата око 15% популације (33).

Дугоделујући β_2 агонисти могу да имају и директно нежељено дејство на глатку мускулатуру бронхија те да проузрокују њихову јачу реакцију на различите стимулансе или маскирају инфламацију у дисајним путевима.

Терапија астме комбинованом применом дугоделујућих β_2 агониста и кортикостероида

Како је бронхијална астма хронична инфламација дисајних путева инхалаторни кортикостероиди, који смањују експресију инфламације представљају лек првог избора и најефикаснију антиинфламаторну терапију.

Уколико се контрола симптома астме не може постићи малим и умереним дозама кортикостероида, по смерницама GINA је препоручено додатно увођење дугоделујућих β_2 агониста, уместо повећања дозе кортикостероида. Употребљавају се искључиво уз инхалаторне кортикостероиде, са којима имају успешније дејство на Т-ћелије и њихову регулаторну функцију (10). Сматра се да гликокортикоиди повећавају експресију β_2 адренорецептора повећавајући транскрипцију њихових гена, због чега је оправдана њихова комбинована примена.

Позитивне ефекте примене такве схеме лечења показали су Woolcock и сарадници, у истраживању, које су обухватило 1167 особа оболелих од астме, у трајању од 6 месеци (34).

Такође, резултати GOAL студије (The Gaining Optimal Asthma Control Study) рађене 2004. године на 3421 особи оболелој од астме у 44 земље, су показали да се контрола астме брже постиже са мањим дозама инхалаторних кортикостероида, када им се дода salmeterol и да упркос употреби великих доза salmeterola и flutikazon propionata, или само flutikazon propionata током дужег периода, само мали број оболелих постиже тоталну контролу (28, 35).

До побољшања контроле астме уз додатак дугоделујућег β_2 агонисте инхалаторним кортикостероидима се дошло и у FACET студији (Formoterol And Corticosteroids Establishing Therapy) у којој је учествовало 852 пацијената у 9 земаља света. Дугоделујући β_2 адренергички агонист, који је примењен у овој студији био је formoterol (25).

Дакле, инхалаторни β_2 агонисти остају најзначајнији бронходилататори у лечењу оболелих од астме (36), а у комбинацији са инхалаторним кортикостероидима (како се и морају употребљавати) обезбеђују најефикаснији третман у постизању и одржавању контроле ове болести (37).

ЗАКЉУЧАК

У складу са смерницама Глобалне иницијативе за астму и резултатима клиничких истраживања, β_2 агонисти адренергичких рецептора у комбинацији са инхалаторним кортикостероидима представљају најефикаснији терапијски третман који обезбеђује постизање и одржавање контроле бронхијалне астме, упркос појави нежељених ефеката код неких болесника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2006.
2. Melland B. The treatment of spasmodic asthma by the hypodermic injection of adrenalin. *Lancet* 1919;1407-11.
3. Pavlov N. Funkcionalna dijagnostika i nadzor djece s astmom. *Paediatr Croat* 2007;51(1):85-90.
4. Umland SP, Schleimer RP, Johnston SL. Review of the molecular and cellular mechanisms of action of glucocorticoids for use in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2002;15(1):35-50.
5. Graeme P, Currie SS. What about add-on second live controller therapy? *Chest* 2005; 127:1077-8.
6. Suissa E, Ernst P, Benayouns S, Baltzan M, Cai B. Low dose inhaled corticosteroid and the prevention of death from the asthma. *N Engl J Med* 2003;343(5):332-6.
7. Jayasairi B, Perera C. Successful withdrawal of inhaled corticoids in childhood asthma. *Respirology* 2005;10:385-8.
8. Thomas WS. Ephedrin in asthma: a clinical report. *Am J Med Sci* 1926;171-9.
9. Chu EK, Drazen JM. Asthma. One hundred years of treatment and onward. *Am J Resp Crit Care Med* 2005;171:1202-8.
10. Peek EJ, Richards DF, Faith P, Lavender T, Lee H, Corrigan J, Hawrylowicz CM. Interleukin 10 secreting "regulatory" T cells induced by glucocorticoids and β_2 agonists. *A J Respir Cell and Molec Biol* 2005;33:105-11.
11. Nelson HS. β -adrenergic bronchodilators. *The New Engl J of Med* 1995; 333: 499- 507.
12. Shore SA, Drazen JM. β -agonists and asthma: to much of a good thing? *J Clin Invest* 2003; 112:495-7.
13. Rodrigo G, Rodrigo O, Burschtin O. A meta analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999;107 (4):363-70.
14. Spitzer WO, et al. The use of β agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992;326:501-6.
15. Dennis SM, Sharp SJ, Vickers MR, Frost CD, Crompton GK, Barnes PJ, Lee TH. Regular inhaled salbutamol and asthma control: the TRUST randomised trial. Therapy Working Group of the National Asthma Task Force and the MRC General Practice Research Framework. *Lancet* 2000; 355 (9216): 1675-9.

16. Sears MR et al. Regular inhaled β -agonists treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990;336: 1391-6.
17. Barnes PJ, Chung KF. Questions about inhaled β_2 adreno-receptor agonists in asthma. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 20-23.
18. Cazzola M, Matera MG. Safety of long -acting β_2 -agonists in the treatment of asthma. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2007;1(1)35-46.
19. Pearce NE et al. Epidemiology of asthma mortality. In Holgate S. and Busse W.(ed), *Asthma and rhinitis*, Oxford: Blackwell Scientific 2000;56-72.
20. Beasley R. A historical perspective of the New Zealand asthma mortality epidemics. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 225-8.
21. Pearce NE, Hensley MJ. Epidemiologic studies of β agonists and asthma deaths. *Epidemiol Rev* 1998;20:173-86.
22. Barnes PJ. Effect of β agonists on inflammatory cells. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:10-7.
23. Bateman ED, Fenirall L, Lombardi DM, English R. Budesonide/formoterol and formoterol provide similar rapid relief in patients with acute asthma showing refractoriness to salbutamol. *Respir Res* 2006; 7: 13.
24. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels SR et al. Can guideline defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
25. Pauwels RA, Lotdaht CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbation of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET). International Study Group. *New Engl J Med* 1997;337:1405-11.
26. Lazarus SC, Boushey HA, Foly JV, Chincilli VM, Lemanske RF et al. Long acting β_2 agonists monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma. *JAMA* 2001;285:2583-93.
27. Kips JC, Pauwels RA. Long acting inhaled β_2 agonists therapy in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(6):923-32.
28. Bateman ED, Fenirall L, Lombardi DM, English R. Budesonide/formoterol and formoterol provide similar rapid relief in patients with acute asthma showing refractoriness to salbutamol. *Respir Res* 2006; 7: 13.
29. Nelson HS, 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.
30. Spitzer WO, et al. The use of β agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 501-506.
31. Nelson HS, 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.
32. Moore RH, Millman EE, Godines V, Hanania NA, et al. Salmeterol stimulation dissociates β_2 adrenergic receptor phosphorylation and internalization. *Am J Resp and Molec Biology* 2007; 36: 254-261.
33. Wechsler ME et al. β -adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 519-526.
34. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques La. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1481-8.
35. Lemanske RF, Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC, Boushey HA, Foly JV, Drazen JM, Chincilli VM, Craig TJ, Fich JE et al. Asthma Clinical Research Network. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving selmeterol: a randomised controlled trial. *JAMA* 2001;285:2594-603.
36. O'Byrne PM, Adelroth E. β_2 de jure. *Chest* 2006;129:3-5.
37. Nelson HS, Dorinsky PM. Safety of long-acting β -agonists. *Ann Intern Med* 2006;145:706.