

Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları ve Hipertansiyonda Astım

Mehmet Ünsel
Aytül Z. Sin

Kardiyovasküler sistem hastalıkları, hipertansiyon ve astım hakkında birçok kitap, derleme ve tedavi kılavuzu yazılmıştır. Biz bu bölümde kardiyovasküler sistem hastalığı ve/veya hipertansiyonu olan astımlı hastaların tedavi ve takipleri sırasında dikkat edilmesi gereken önemli hususları, bu hastalıkların birbirleri üzerindeki etkilerini ve astım ile kardiyak patolojilerin birlikte görüldüğü sistemik hastalıkları inceleyeceğiz.

Astımın Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları ve/veya Hipertansiyon Üzerindeki Etkileri

Astım hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Çocukluk ve erişkinlik döneminde başlayıp ileri yaşlara kadar sürebilir. Hastalık prevalansı toplumlara göre değişir. Ülkemize ait çok merkezli prevalans çalışmalarında ise, çocuklarda %13,3, yetişkinlerde %8,1 oranlarında bulunmuştur (1,2).

Astımdaki kronik inflamasyonun, aterotromboz gelişiminde de önemli rolü olduğu düşünülmektedir (3). Birçok çalışmada, astım varlığı ile kardiyovasküler hastalık ve/veya hipertansiyon gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bu verilere göre astımda kalp yetmezliği gelişme riski en az 2,08 kat, en çok 2,33 kat; koroner kalp hastalığı gelişme riski en az 1,4, en çok 1,62 kat; hipertansiyon gelişimi de 1,3 kat artmıştır (4,5). Astımda yükselen IL-6 ve TNF-alfa düzeyleri ateroskleroz etiyopa-

togenezinden sorumlu tutulmuştur. İnsan aterosklerotik plaklarda IL-6'nın varlığı gösterilmiştir. IL-6, C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarının sentezini ve düz kasların mitojenik aktivasyonunu artırır, trombositleri uyarır (6). Yüksek CRP düzeyi ise kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz gelişimi için risk faktörüdür (7-9). Kanayama ve arkadaşları, astımlı hastaların serum CRP düzeylerinin yüksek olduğunu ve inhaler steroid tedavisi ile CRP'nin %30 azaldığını göstermişlerdir (10).

Kardiyovasküler Sistem Hastalıklarının Astım Üzerindeki Etkileri

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalar ile astımı olan hastalar benzer semptomlar gösterebilirler. Nefes darlığı iki hastalığın da başlıca semptomudur. Hırıltının (*wheezing*) özellikle astımda görülen bir semptom olmasına karşılık, sol kalp yetmezliği olan hastaların bir kısmında da hırıltı ortaya çıkabilir. Bu klinik tablo "kardiyak astım" olarak tanımlanır. Öksürük ve hırıltı, kardiyak astımın iki ana belirtisidir. Sol kalp yetmezliği olan hastalarda gelişen pulmoner konjesyon, bronşiyal mukozal ödem ve intralüminal sıvı birikimine bağlı hava yolundaki daralma, hava yollarında aşırı duyarlılığa neden olabilir. Kardiyak astıma yol açabilen diğer bir mekanizma ise, pulmoner ve bronşiyal vasküler basınç artışına bağlı olarak gelişen refleks bronkokonstriksiyondur (11,12). Sol kalp yetmezliği olan hastaların önemli bir kısmında bronş aşırı duyarlılığı vardır. İki farklı çalışmada, sol kalp yetmezliği olan hastaların %73,3 ve 91,3'ünde metakolin ile yapılan bronş uyarı testi pozitif saptanmıştır (11,13). Bronş aşırı duyarlılık oranlarının yüksek olmasına karşılık kardiyak astım gelişme sıklığı daha düşüktür. Sol kalp yetmezliği olan 65 yaş üstü hastaların üçte birinde kardiyak astım geliştiği bildirilmiştir (11).

Astım ile Kardiyak Patolojilerin Bir Arada Görüldüğü Sistemik Hastalıklar

Astım ve kardiyak tutuluş ile seyreden tek hastalık Churg-Strauss Sendromu'dur. Yıllık prevalansı 0,9-11/1.000.000'dir. Bu sendrom astım, rinosinüzit ve periferik kanda yüksek eozinofil sayısı ile seyreden, periferik sinir sistemi, deri, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ve böbrekleri tutabilen küçük damar vaskülitidir. Hastalık genellikle başlangıçta astım, alerjik rinit kliniği ve ciddi periferik eozinofili ile ($1500/\text{mm}^3$ üzeri) karşımıza çıkar. İlerleyen dönemlerde diğer sistemik organ tutuluşlarıyla seyreder. Dokularda yoğun eozinofilik inflamasyon veya eozinofilik granülom oluşumları söz konusudur. Kardiyak tutulum yaygındır ve mortaliteyi belirleyen ana faktördür. Miyokartta yerleşen eozinofilik granülomlar,

koroner damar vaskülit en yaygın görülen lezyonlardır. Perikardit olabilir. Hızla konjestif kalp yetmezliği gelişir ve sıklıkla ağır seyreder. Anjina pectoris ve kalp krizi nadiren görülür (14).

Kardiyak Morbiditesi ve Hipertansiyonu Olan Astımlı Hastaların Tedavisinde Önemli Hususlar

Kardiyovasküler sistem hastalıkları ve hipertansiyon tedavisinde sıklıkla kullanılan bazı ilaçlar (beta blokerler, santral etkili α_2 reseptör agonistleri, aspirin, furosemid ve tiyazid grubu diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri) astım tedavisini güçleştirebilir veya astım ataklarını alevlendirebilir.

Beta blokerler, kalp hastalıklarının en sık kullanılan ilaçlarından biridir. Beta adrenerejik reseptörler (β_1 ve β_2) solunum yolları, alveoller ve kardiyovasküler sistemde yaygın olarak bulunur. β_2 solunum yolunun baskın reseptörü iken, kalpte yer alan β reseptörlerinin yaklaşık %25'ini oluşturur (15,16). Önceki yıllarda kullanılan propranolol, timolol, pindolol, nadolol gibi selektif olmayan beta blokerler son yıllarda yerlerini metoprolol, atenolol, karvedilol gibi selektif β_1 blokerlere bırakmışlardır. Selektif olmayan beta blokerler her iki tip β reseptörünü de bloke ettiği için astımlı hastalarda bronkokonstriksiyona, hava yolu aşırı duyarlılığına ve astım tedavisinde kullanılan β_2 reseptör agonistlerine karşı direnç gelişimine yol açabilir. Benzer şekilde, glokom tedavisinde kullanılan selektif olmayan topikal beta blokerler de akut astım atağına neden olabilir (17). Bu nedenle, selektif olmayan beta blokerlerin astımlı hastalarda kullanımı kontrendikedir (18). Beta blokerlerin bronkokonstriksiyon yapıcı etkileri tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu etki, β_2 reseptörlerinin bloke edilmesi ve sempatik sistem blokajının oluşturduğu parasempatik sistem (asetilkolin) aktivasyon artışı ile ilişkilendirilmiştir. Propranolol gibi selektif olmayan bir beta blokerin oluşturduğu bronkokonstriksiyon, antikolinergik ilaç oksitropium bromür ile ortadan kaldırılmıştır (19). Sağlıklı bireylerde, sinaptik aralıktaki asetilkolin artışı normal olarak presinaptik muskarinik otoreseptör (M2) aktivasyonu ile dengelenmektedir. Astımlı hastalarda muskarinik oto reseptörlerde fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir (20). Kardiyoselektif olan beta blokerlerin, β_1 reseptörlere afinitesi, β_2 'den 20 kat daha fazladır. Ancak yüksek dozlarda β_2 adrenerejik reseptörleri de bloke edebilirler. Kardiyoselektif beta blokerlerin, hafif ve orta şiddette reaktif hava yolu hastalığı olan hastalarda bronkokonstriksiyon yapmadığı gösterilmiştir (18). Bununla birlikte, ağır veya kontrol altında olmayan astımlı hastalarda kardiyoselektif beta blokerlerin etkisi bilinmemektedir. Ancak, istisnai bir durum olarak, eğer hastada astım ile birlikte uzun QT sendro-

mu varsa, kardiyoselektif beta bloker kullanımına mutlaka izin verilmelidir. Çünkü uzun QT sendromu olan astımlı hastalarda, kullanılan β_2 agonistler senkop gibi kardiyak olaylarda iki kat artışa neden olmaktadır. β_2 agonist ile birlikte inhaler steroid tedavisi alanlarda ise risk daha da fazladır. Bu risk artışı, inhaler steroidlerin β adrenerejik reseptörde oluşturduğu up-regülasyon ile ilişkilendirilmiştir. Kardiyoselektif beta blokerler kalbin sempatik stimülasyonunu baskılayarak, uzun QT sendromlu astımlı hastalarda kardiyak olay riskini azaltmaktadır (21).

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan santral etkili α_2 agonist klonidin, astımlı hastalarda spirometrik parametreleri bozmaz fakat bronş aşırı duyarlılığına neden olabilir (22).

Bazı astımlı hastalarda, siklooksijenaz 1'i (COX-1) inhibe eden asetil salisilik asit (aspirin) ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar, astım semptomlarının alevlenmesine yol açabilir. Bu durum önceki yıllarda "aspirin ile uyarılmış astım", "aspirine duyarlı astım" veya "Samter triadı" olarak biliniyordu. Ancak son yıllarda dört farklı klinik durumun (nazal polip, kronik hipertrofik eozinofilik sinüzit, astım ve NSAİ ilaç duyarlılığı) birlikte görüldüğü bu tabloya "aspirin ile uyarılmış solunum yolu hastalığı" adı verilmektedir. Hastalık, genel toplumun %0,3-0,9'unda, astımlı hastaların %10-20'sinde, nazal polipli hastaların %30-40'ında görülmektedir. Bu hastalarda aspirin ve COX-1 inhibisyonu yapan tüm NSAİ ilaçların (naproksen sodyum, piroksikam, ibuprofen, indometazin, proksikam, diklofenak, etodolak vb) kullanılması kesin olarak yasaklanmalıdır. Kullanılması durumunda burun tıkanıklığı, nefes darlığı, larinks ödemi, ürtiker, anjiyoödem ve anafilaksi gelişebilir. Astım atağı tetiklenebilir. Bu nedenle, analjezik olarak COX-1 inhibisyonu yapmayan selektif siklooksijenaz -2 (COX-2) inhibitörlerinin (selekoksib, etorikoksib, parekoksib, lumirakoksib) kullanılması teorik anlamda uygun olsa da ülkemizde bulunmadıkları için zayıf COX-1 inhibitörlerinin kullanılması önerilir. Zayıf COX-1 inhibitörü olan parasetamol genellikle bu hastalar tarafından iyi tolere edilir. Ancak yüksek dozlarda ciddi COX-1 inhibisyonu yaparak söz konusu hastalarda semptomları uyarabilir. Nimesulid ve meloksikam ise ülkemizde bulunan yarı selektif COX-2 inhibitörleridir ve iyi tolere edilir. Bu ilaçların da yüksek dozları COX-1 inhibisyonu yapabilir ve hastalarda semptomlara yol açabilir (23). NSAİ ilaç kullanımının zorunlu olduğu durumlarda, düşük dozlarda meloksikam ve nimesulid, ilk dozları hastane ortamında verilmek şartıyla, tercih edilebilir. Fakat yüksek dozlarda kronik kullanımlarında COX-1 inhibisyon etkileri nedeniyle tercih edilmemelidir. Kronik aspirin kullanımı gereken hastalarda aspirin desensitizasyonu yapılır (23).

ACE inhibitörleri, öksürük yapıcı yan etkileri nedeniyle astım tedavisini güçleştirebilir. ACE inhibitörleri hastaların %5 ile 20'sinde kuru, gıcık tarzda öksürüğe neden olur (24). Astımlı hastalarda ACE inhibitörüne bağlı öksürük görülme sıklığı

artmaz. Öksürük genellikle tedavinin ilk 2 haftasında ortaya çıkar ve bazı olgularda 6 aya kadar uzayabilir. Kadınlarda erkeklerden daha sıktır. Genellikle ilacın kesilmesinden sonra 4 gün içinde öksürük düzelir ama bazen bu süre 4 haftaya kadar uzayabilir (25). ACE inhibitörlerinin öksürük yapıcı etkilerinden bradikinin, prostaglandin E₂, substans P ve tromboksan sorumlu tutulmuştur. Öksürük etiopatogenezi ile ilgili insan çalışmalarında prostaglandin E₂ ve bradikinin'in akciğerlerdeki vagal afferent sinirleri uyararak öksürüğe neden olduğu gösterilmiştir (26, 27). ACE inhibitörü alan hastalarda bradikinin ve substans P'nin ACE tarafından parçalanması engellenir. Dolayısıyla solunum yollarında biriken bu mediyatörler vagal afferent sinirleri uyararak öksürük refleksinin uyarılmasına neden olur. Ayrıca bradikinin'in prostaglandin E₂ gibi araşidonik asit metabolitlerinin yapımını da artırdığı gösterilmiştir (28). Diğer bir araşidonik asit metaboliti tromboksan'dır. Tromboksan bronkokonstriksiyon yapıcı mediyatörlerin etkisi artırır. Enalapril'e bağlı öksürüğü olan 9 hastanın 8'inde, tromboksan sentetaz ve tromboksan reseptör inhibitörü olan pikotamid ile öksürüğün 72 saat içinde kaybolduğu gösterilmiştir (29). Anjiyotensin II (AT II) reseptör blokerleri de, daha düşük olasılıkla (%3,2) da olsa, öksürüğe neden olur (30). AT II reseptör blokerlerinin ise, ACE inhibisyonu yaptığı ve bradikinin düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (31).

ACE inhibitörlerinin nadir de olsa nefes darlığı, astım veya bronkospazma yol açtığına ilişkin raporlar mevcuttur. İsveç'te ACE inhibitörü kullanımı sırasında, solunum yollarında istenmeyen reaksiyonların geliştiği bildirilen 424 hastanın 36'sında astım, bronkospazm veya nefes darlığı rapor edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü ise 318 hastada astım, 516 hastada nefes darlığı bildirmiştir (32). Ancak bu bildirimler epidemiyolojik çalışmalarla kanıtlanmamıştır. Üç farklı ACE inhibitörüyle tedavi edilen 29.170 hasta ve ACE inhibitörü dışında 26 farklı ilaçla tedavi edilen 278.615 hasta, astım atak sıklığı bakımından kıyaslanmış; ACE inhibitörü alan grupta aylık astım atağı sıklığı 0,73/1000, diğer grupta 0,71/1000 olarak saptanmıştır (33).

Kardiyovasküler sistem hastalığı ve/veya hipertansiyonu olan hastalarda astım sağaltımı yapılırken kullanılan ve kullanılacak ilaçların kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Astım tedavisinin temelini oluşturan ilaçlar uzun etkili β_2 agonistler, inhaler steroidler, akut alevlenmelerde kullandığımız kısa etkili β_2 agonistler ve sistemik steroidlerdir. β_2 agonistler kardiyovasküler sistem üzerinde hafif veya ağır yan etkiler oluşturabilir. Bu etkiler genellikle taşikardi, tremor, periferik vasküler dirençte azalma ve potasyumun hücre içine geçişine bağlı hipopotasemidir (34). Taşikardi ve tremor hafif etkilerdir. Kardiyak aritmi, ani kardiyak ölüm ve kalp krizi gibi ciddi yan etkiler özellikle kardiyovasküler sistem hastalığı olanlarda ve uzun etkili β_2 agonistlerin piyasada bulunmadığı 1990'lı yıllarda bildirilmiştir. Ciddi kardiyak yan etkilerin ortaya çıkmasında hastadaki hipo-

potasemi, hipoksi ve miyokard hasarının büyük payı vardır. Wong ve arkadaşlarının çalışmasında, hafif astımı olan hastalarda ölçülü doz inhaler fenoterol, terbutalin ve salbutamolün terapötik dozlarda hipopotasemi (sırasıyla 0,76, 0,46, 0,52 mmol/L) yaptığı gösterilmiştir (35). Bu nedenle özellikle konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon nedeniyle furosamid ve tiyazid gibi hipopotasemi yapıcı diüretikleri kullanan bireylerde β_2 agonistler dikkatli kullanılmalıdır. Bu konuda yapılan çalışmalara göz attığımızda, Suissa ve arkadaşlarının oral veya nebül formlarındaki kısa etkili β_2 agonistlerin, akut koroner yetmezliği ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ani kardiyak ölüm riskini artırdığını bildirdiklerini görürüz (36). Benzer şekilde Bouvy ve arkadaşları, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılan oral veya inhaler kısa etkili β_2 agonistlerin (albuterol ve terbutalin) özellikle oral formlarının daha fazla olmak üzere atriyal ile ventriküler fibrilasyon ve ventriküler taşikardi gelişme riskini artırdığını ileri sürmüşlerdir (37). Au ve arkadaşları da kısa etkili ölçülü doz inhalerleri ilk kez kullanan ve kardiyovasküler sistem hastalığı olanlarda kalp krizi gelişme riskinin arttığını göstermişlerdir (38). Günümüzde astım sağaltımında uzun etkili β_2 agonistler (salmeterol, formeterol) tercih edilmektedir. Uzun etkili β_2 agonist içeren tedavi rejimine rağmen tekrar eden ataklar sırasında kısa etkili β_2 agonistler (salbutamol) kullanılmalıdır. Uzun etkili β_2 agonistlerinin inhaler steroidler ile birlikte kullanılması önerilir, çünkü bu ilaçlar kardiyak morbiditesi olmayan astımlı hastalarda tek başına kullanıldığında astım semptomlarında geçici bir düzelme sağlarken, astım atak sıklığını azaltmamaktadır. Bu nedenle astıma bağlı mortalite riskini artırmakta ama kardiyak mortalite ve aritmi riskini artırmamaktadır. Uzun etkili β_2 agonistler inhaler steroidler ile birlikte kullanıldığında astım atak sıklığını ve astıma bağlı mortaliteyi azaltır (39-41).

Uzun etkili oral teofilinler β_2 agonistler ve inhaler steroidler, lökotrien reseptör antagonistleriyle kontrol altında olmayan hastalara verilebilir. Ancak atriyal fibrilasyon ve supraventriküler taşikardi gibi aritmi yapıcı yan etkileri nedeniyle, kardiyak aritmisi veya kardiyak morbiditesi olan hastalarda tercih edilmemelidir (42).

Oral steroidler, ya astım alevlenmelerini baskılamak için veya tüm tedavilere rağmen kontrol altına alınamayan sürekli semptomu olan hastalarda tercih edilir. Kardiyak hastalarda oral steroidlerin uzun veya kısa süreli kullanımının supraventriküler taşikardi ve ventriküler aritmi riskini artırdığı gösterilmiştir (42). Oral steroidlerin tuz tutucu özelliği de göz önünde bulundurulduğunda, konjestif kalp yetmezliği ve aritmisi olan hastalarda dikkatli kullanılmaları önerilir.

Özetle, astımın sistemik inflamatuvar bir hastalık olması nedeniyle, gerek hastalığın kendisi gerekse tedavisinde sıklıkla kullandığımız bazı ilaçlar kardiyak morbidite gelişiminde rol oynamaktadır. Benzer şekilde kalp hastalıkları ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar astım sağaltımında güçlük yaratabilir. Bu hastalıkları bir arada yaşayan bireylerde, klasik yaklaşımın dışında, hastaya özgü akılcı bir yak-

laşım izlenmelidir. Görölme sıklığı az da olsa astımı, alerjik riniti, ciddi eozinofilisi, vaskülitik cilt lezyonları olan hastalarda Churg-Strauss Sendromu hatırlanmalı ve mortaliteyi belirleyen esas faktörün kardiyak tutuluş olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kurt E, Metintaş S, Başığit İ, Bulut I, Coskun E, Dabak S et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey (PARFAIT): Results of Children of a Multicentric-Cross Sectional Study. *Ped Allergy Immunol* 2007;18:566-74.
2. Kurt E, Metintaş S, Başığit İ, Bulut I, Coskun E, Dabak S et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey (PARFAIT): Results of Adults of a Multicentric-Cross Sectional Study. *Eur Respir J* 2009;33:724-33.
3. Iribarren C, Tolstykh IV, Eisner MD. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? *Int J Epidemiol.* 2004;33:743-8.
4. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Sobel E, Eisner MD. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts. *Am J Epidemiol.* 2012;176:1014-24.
5. The relationship between age of asthma onset and cardiovascular disease in Canadians. Dogra S, Arden CI, Baker J. *J Asthma.* 2007;44:849-54.
6. The immune system and cardiac repair. Frangogiannis NG. *Pharmacol Res.* 2008;58:88-111.
7. Mendall MA, Patel P, Ballan L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996;312:1061-5.
8. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
9. Wang TJ, Nam B, Wilson PW, Wolf PA, Levy D, Polak JF et al. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: The Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1662-7.
10. Kasayama S, Tanemura M, Koga M, Fujita K, Yamamoto H, Miyatake A. Asthma is an independent risk for elevation of plasma C-reactive protein levels. *Clin Chim Acta.* 2009;399:79-82.
11. Cardiac asthma in elderly patients: incidence, clinical presentation and outcome. Jorge S, Becquemin MH, Delorme S, Bennaceur M, Isnard R, Achkar R et al. *BMC Cardiovasc Disord.* 2007;7:16.
12. Relationship between bronchial hyperreactivity and symptoms of cardiac asthma in patients with non-valvular left ventricular failure. Nishimura Y, Maeda H, Hashimoto A, Tanaka K, Yokoyama M. *Jpn Circ J.* 1996;60:933-9.
13. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with impaired left ventricular function. Cabanes LR, Weber SN, Matran R, Regnard J, Richard MO, Degeorges ME et al. *N Engl J Med.* 1989;320:1317-22.
14. Guillemin L, Pagnoux C. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) associated vasculitides and polyarteritis nodosa. In Bijlsma JWJ, ed. *Eular Compendium on Rheumatic Diseases.* 1st ed. London:Tavistock Square;2009:348-351.
15. Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation.* 2000;101:558-69.
16. Sears MR. Adverse effects of beta-agonists. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:322-8.

17. Fraunfelder FT, Barker AF. Respiratory effects of timolol. *N Engl J Med.* 1984;311:1441.
18. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2002;137:715-25.
19. Ind PW, Dixon CM, Fuller RW, Barnes PJ. Anticholinergic blockade of beta-blocker-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139:1390-4.
20. Belvisi M. Beta-blocker induced asthma: a role for sensory nerve hyperresponsiveness? *Clin Exp Allergy.* 1996;26:1343-6
21. Thottathil P, Acharya J, Moss AJ, Jons C, McNitt S, Goldenberg I et al.; International Long QT Syndrome Investigative Group. Risk of cardiac events in patients with asthma and long-QT syndrome treated with beta(2) agonists. *Am J Cardiol.* 2008 1;102:871-4
22. Dinh Xuan AT, Matran R, Regnard J, Vitou P, Advenier C, Lockhart A. Comparative effects of rilmenidine and clonidine on bronchial responses to histamine in asthmatic subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1988;26:703-8.
23. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3:3-10.
24. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med.* 1992;117:234-42.
25. Yeo WW, Chadwick IG, Kraskiewicz M, Jackson PR, Ramsay LE. Resolution of ACE inhibitor cough: changes in subjective cough and responses to inhaled capsaicin, intradermal bradykinin and substance-P. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;40:423-9.
26. Fuller RW, Dixon CM, Cuss FM, Barnes PJ. Bradykinin-induced bronchoconstriction in humans. Mode of action. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:176-80.
27. Costello JF, Dunlop LS, Gardiner PJ. Characteristics of prostaglandin induced cough in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1985;20:355-9
28. Trifilieff A, Da Silva A, Gies JP. Kinins and respiratory tract diseases. *Eur Respir J.* 1993 ;6:576-87.
29. Malini PL, Strocchi E, Zanardi M, Milani M, Ambrosioni E. Thromboxane antagonism and cough induced by angiotensin-converting-enzyme inhibitor. *Lancet.* 1997;350:15-8.
30. David B. Matchar, MD; Douglas C. McCrory, MD, MHS; Lori A. Orlando, MD, MHS; Manesh R. Patel, MD; Uptal D. Patel, MD; Meenal B. Patwardhan, MD et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating Essential Hypertension. *Ann Intern Med.* 2008;148:16-29
31. Campbell DJ, Krum H, Esler MD. Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans. *Circulation.* 2005;111:315-20.
32. Lunde H, Hedner T, Samuelsson O, Lötvall J, Andrén L, Lindholm L, Wiholm BE. Dyspnoea, asthma, and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ.* 1994;308:18-21.
33. Inman W.H. Wilton L, Pearce G, Mann R.D. Angiotensin converting enzyme inhibitors and asthma. *BMJ.* 1994;308:593-594.
34. Lipworth BJ. Risks versus benefits of inhaled beta 2-agonists in the management of asthma. *Drug Saf.* 1992;7:54-70.
35. Wong CS, Pavord ID, Williams J, Britton JR, Tattersfield AE. Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalaemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma. *Lancet.* 1990;336:1396-9.
36. Suissa S, Hemmelgarn B, Blais L, Ernst P. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1598-602.
37. Bouvy ML, Heerdink ER, De Bruin ML, Herings RM, Leufkens HG, Hoes AW. Use of sympathomimetic drugs leads to increased risk of hospitalization for arrhythmias in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med.* 2000;160:2477-80.

38. Au DH, Lemaitre RN, Curtis JR, Smith NL, Psaty BM. The risk of myocardial infarction associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:827-30.
39. 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
40. Patel M, Shirtcliffe P, Beasley R. The β -2 agonist debate: is there still a problem? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13:58-62.
41. Nathan RA, Seltzer JM, Kemp JP, Chervinsky P, Alexander WJ, Liddle R et al. Safety of salmeterol in the maintenance treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995;75:243-8.
42. Huerta C, Lanes SF, García Rodríguez LA. Respiratory medications and the risk of cardiac arrhythmias. *Epidemiology.* 2005;16:360-6.