

흡입용 베타-2 교감신경작용제가 심전도 QTc 간격 및 혈청칼륨에 미치는 영향

계명대학교 의과대학 내과학교실, 의과학연구소

최원일 · 한승범 · 전영준

서 론

기관지천식에 대한 병인론과 병태생리학에 대한 많은 연구가 있었고 치료약제와 치료방법이 발전하였음에도 불구하고 환자수와 사망률은 오히려 증가되고 있다^{1,2)}. 사망률 증가의 한 원인으로 기관지 천식의 중요한 치료약제인 베타-2 교감신경작용제의 부작용이라는 주장이 있는데 1961년에서 1967년 사이에 영국에서 천식환자의 사망률이 급증한 원인으로 고용량의 isoprenaline 사용이 원인일 것이라는 의견이 제시되었으며^{3,4)}, Inman과 Adelstein⁵⁾은 흡입용 기관지 확장제의 사용빈도가 줄어들면서 천식환자의 급사도 감소하였고 이 약제의 사용이 다시 증가하면서 급사하는 환자도 비례하여 증가하였다고 보고하였다.

기관지천식의 치료약제 중 주된 기관지 확장제인 베타-2 교감신경작용제는 흡입용, 주사제, 경구용 등이 있으며 이중 흡입용이 사용하기가 쉽고 부작용이 적으며 효과가 빠르기 때문에 경, 중등증 천식환자의 1차 치료 약제로 가장 많이 사용되고 있으며 미국 National Asthma Education Program⁶⁾과 British Thoracic Society⁷⁾에서도 1차적 치료로 흡입용 베타-2 교감신경작용제를 추천하고 있다. 흡입용 베타-2 교감신경작용제의 상용량은 한번에 1~2회(100~400 µg) 흡입하며 증상의 호전이 없을 경우 15~30분 후 다시 흡입할 수 있으며 휴대용으로 사용이 용이하기 때문에 환자가 자의로 과용량을 사용할 수 있다. 교감신경작용제는 심박수 증가, 부정맥, 수족진전등의 여러 부작용을 유발할 수 있으며 이들 부작용 중 심실성 부정맥이 천식환자의 사망률을 증가시키는 한 원인으로

보고되어 있다^{8,9)}. 베타-2 교감신경작용제에 의한 심장성 급사(sudden cardiac death)의 기전으로 Wong등¹⁰⁾은 salbutamol, fenoterol, terbutaline의 metered dose inhaler(MDI)를 흡입 시켰을 때 용량을 증가시키면 이에 비례하여 혈청 칼륨이 저하되고 QTc 간격이 연장된다고 보고하였다. 과거에는 상용량의 베타-2 교감신경작용제는 심장에 별다른 영향을 미치지 않는 것으로 생각하였으나 흡입용인 경우에는 대사가 되지 않은 상태로 좌심실로 들어가기 때문에 상용량으로도 심실 부정맥에 의한 심장사가 일어날 수 있다는 주장도 있다¹¹⁾. 그러나 실제로 임상에서는 베타-2 교감신경작용제의 MDI를 사용중인 환자에서 심장성 급사가 드물며 이에 대한 연구 또한 많지 않다. 이에 저자들은 기관지천식의 주요 치료 약제인 흡입용 베타-2 교감신경작용제가 혈청 칼륨 및 심전도에 미치는 영향을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

연구 대상자는 정상대조군 20명, 천식 환자군 11명, 만성폐쇄성폐질환 환자군 9명으로 하였다. 베타-2 교감신경작용제를 흡입하기 전 기저 심전도 검사에서 부정맥이 있거나 심실 질환의 병력이 있는 환자는 연구 대상에서 제외하였으며 천식환자와 만성폐쇄성폐질환 환자는 미국흉부학회(American Thoracic Society)의 기준¹²⁾을 만족하는 환자를 대상으로 하였다. 환자군에서 베타-2 교감신경작용제는 검사 8시간 전부터 사용하지 않았으며 테오필린 및 스테로이드 사용은 제한하지 않았다. 정상대조군은 모두 의과대학 남학생이었으며 평균연령은 25.0세였다. 천식 환자군은 남자가 6명 여자가 5명 이었으며 평균연령은 52.7세였고,

접 수 : 1995년 1월 19일
통 과 : 1995년 8월 29일

만성 폐쇄성폐질환 환자군은 남자가 6명 여자가 3명으로 평균연령은 67.2세였다.

paired t-test와 반복 분산분석법을 사용하였으며 유의수준 5% 이하로 검증하였다.

2. 혈청칼륨과 QTc 간격의 측정

모든 대상자들은 검사 첫날 베타-2 교감신경작용제인 salbutamol (Ventolin[®])를 흡입하기 직전에 혈청칼륨을 측정하고 심전도 검사를 하고 난 후에 salbutamol을 1분 간격으로 2회 흡입하게 하였으며 salbutamol의 기관지 확장작용이 최고에 이르는 60분에¹³⁾ 혈청칼륨과 심전도 검사를 하였다. 3일 후 salbutamol 흡입 직전에 혈청칼륨과 심전도 검사를 하였고 salbutamol을 1분 간격으로 4회 흡입하게 하였으며 흡입 60분 후에 혈청 칼륨과 심전도 QTc 간격을 측정하였다. QTc 간격은 심전도(4765 Page wrighter II, Hewlett Packard Co, Ltd., USA)의 lead II에서 연속한 5 리듬의 평균 QT 간격을 계산하여 심박수로 교정한 값을 취하였다. 혈청칼륨은 전주와 정맥에서 혈액 3ml를 채취하여 혈청을 분리한 다음 ion selective electrode 방법(Synchron ASX Clinical System, Astra Beckman Co. Ltd., USA)으로 검사하였다.

3. 통계처리

각 시간 변화에 따른 측정치 변화의 자료 처리는 PC-SAS version 6.04 통계 프로그램을 이용하여

결 과

1. 혈청칼륨

혈청칼륨치는 베타-2 교감신경작용제 흡입 전 후에 모든 대상자가 정상범위였으며 2회 흡입 전후에 정상대조군은 4.06 ± 0.31 mEq/L에서 4.01 ± 0.26 mEq/L, 만성폐쇄성폐질환 환자군은 4.23 ± 0.88 mEq/L에서 3.93 ± 0.69 mEq/L로 변화의 통계적 유의성은 없었다. 4회 흡입시 정상대조군은 4.03 ± 0.27 mEq/L에서 3.97 ± 0.25 mEq/L로 만성폐쇄성폐질환 환자군 3.98 ± 0.65 mEq/L에서 3.92 ± 0.61 mEq/L로 변화하였으나 통계적 유의성은 없었으며 천식 환자군에서도 2회 및 4회 흡입 전후의 유의한 차이는 관찰되지 않았다 (Table 1).

2. 심전도 QTc 간격

심전도 QTc 간격은 4회 흡입시에 천식 환자군은 373 ± 42 msec에서 398 ± 40 msec로 연장되었으며 ($p < 0.05$) 만성폐쇄성폐질환 환자군은 380.44 ± 38.83 msec에서 393 ± 34 msec으로 흡입 후 기저치에 비해 유의하게 연장되었고 ($p < 0.05$), 정상대조군은 386 ± 17 msec에서 391 ± 21 msec로 변화하였으나 통계적

Table 1. Serum Potassium Levels(mEq/L) before and after Inhalation of Salbutamol

	2 puffs inhalation		4 puffs inhalation	
	Baseline	60 min	Baseline	60 min
Control	4.06 ± 0.31	4.01 ± 0.26	4.03 ± 0.27	3.97 ± 0.25
Asthma	3.65 ± 0.51	3.69 ± 0.51	3.90 ± 0.53	3.92 ± 0.70
COPD	4.23 ± 0.88	3.93 ± 0.69	3.98 ± 0.65	3.92 ± 0.61

Numbers represent mean \pm SD, All changes are not significant

Table 2. QTc Intervals(msec) before and after Inhalation of Salbutamol

	2 puffs inhalation		4 puffs inhalation	
	Baseline	60 min	Baseline	60 min
Control	380 ± 18	387 ± 21	386 ± 17	391 ± 21
Asthma	379 ± 26	380 ± 47	373 ± 42	$398 \pm 40^*$
COPD	369 ± 16	$382 \pm 37^*$	380 ± 38	$393 \pm 34^*$

Numbers represent mean \pm SD, * $p < 0.05$

Table 3. Heart Rates before and after Inhalation of Salbutamol

	2 puffs inhalation		4 puffs inhalation	
	Baseline	60 min	Baseline	60 min
Control	72 ± 8	78 ± 13*	74 ± 9	78 ± 8*
Asthma	76 ± 18	84 ± 17*	75 ± 21	83 ± 14*
COPD	74 ± 21	88 ± 27*	76 ± 13	88 ± 18*

Numbers represent mean ± SD, * p ≤ 0.05

로 유의한 차이가 관찰되지 않았으며, 2회 흡입 후에는 만성폐쇄성폐질환 환자군에서만 369 ± 16msec에서 382 ± 37msec로 유의하게 연장되었다(p=0.05, Table 2). 베타-2 교감신경작용제 흡입 후 심전도 QTc 간격이 가장 길었던 경우는 500msec 였으며 이는 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 4회 흡입 후에 측정된 결과치였다.

3. 심박동 수

심박동 수는 베타-2 교감신경작용제 흡입 후 기저치에 비하여 모든 군에서 유의하게 증가하였다 (p<0.05, Table 3).

4. 부작용

흡입용 베타-2 교감신경작용제를 흡입한 모든 대상자에서 약제를 증시시켜야 할 정도의 심각한 부작용은 관찰되지 않았다.

고 찰

베타-2 교감신경작용제는 기관지확장작용 외에 대사에 미치는 영향으로 저칼륨혈증을 일으키는 것으로 보고 되고 있으며¹⁴⁻¹⁸⁾ 천식 환자 치료제 중 피하로 사용하는 에피네프린(epinephrine) 용량을 증량할 경우 이에 비례해서 혈청칼륨의 저하가 일어난다는 보고도 있다¹⁵⁾. 베타-2 교감신경작용제에 의한 저칼륨 혈증의 기전으로서 Clausen 등¹⁹⁾은 동물실험에서 베타-2 교감신경작용제를 사용한 결과 근육의 베타-2 수용체가 자극되면서 세포 내 cAMP 생성이 증가되고 세포막의 Na⁺-K⁺ ATPase가 활성화되어 혈장내 칼륨이온이 세포내로 이동해서 혈청칼륨이 감소한다고 설명하였다. 이와는 달리 베타-2 교감신경작용제가 직접 베타-2 수용체를 자극해서 혈청칼륨이 감소한다는 주

장도 있으며²⁰⁾, 베타-2 교감신경계가 인슐린 분비를 증가시켜서¹⁸⁾ 혈청칼륨을 세포 내로 이동시켜 저칼륨 혈증을 일으킨다는 주장도 있다²¹⁻²²⁾. Kung 등¹¹⁾은 무증상의 천식 환자에서 terbutaline을 피하로 주사 사용했을 경우 15분 후에 혈청칼륨이 가장 많이 감소하였고 한 시간 후에 혈청칼륨이 점차 주사전 수준으로 증가한다고 하였으며, Rohr 등¹⁵⁾은 salbutamol 250 µg 정맥주사와 500 µg 피하주사의 비교에서 500 µg 피하주사시에 혈청칼륨이 더 많이 감소하였고 주사후 15분 부터 혈청칼륨의 감소가 시작되어 60분 부터 회복하기 시작하여 180분에 정상으로 돌아온다고 하였으며, 베타-2 교감신경작용제의 사용량에 비례해서 혈청칼륨이 감소한다고 보고도 있었다¹⁴⁻¹⁶⁾. 천식 환자에서 사용되는 약제 중 베타-2 교감신경작용제의 이외에도 테오필린(theophylline)과 스테로이드 등도 저칼륨혈증을 유발할 수 있는데 테오필린의 경우 세포 내 cAMP를 촉진시켜서 혈청칼륨의 감소를 일으키며^{19, 20)} 스테로이드는 베타-2 수용체를 자극해서 혈청칼륨의 감소를 일으키는 것으로 알려져 있다²³⁾. 그러나 베타-2 교감신경작용제에 의한 저칼륨혈증의 빈도나 저칼륨혈증이 미치는 영향에 대한 임상적인 연구는 많지 않다. 본 연구에서는 베타-2 교감신경작용제인 salbutamol의 상용량인 2회 및 4회 흡입시에 심장과 전해질에 미치는 영향을 평가하였으며, 천식환자에서 흡입용 베타-2 교감신경계 사용 후 노력성 환기량 1 초치가 최대에 이르는 시간이 60분 내외인 점을 고려해서 흡입 후 60분에 검사한 혈청칼륨은 모든 군에서 흡입 전 기저치에 비해 차이가 없었다. 본 연구 결과가 위의 여러 연구 결과와 일치되지 않았던 이유로 흡입용으로 200 µg과 400 µg을 사용하여서 다른 연구^{10, 17)}에 비하여 적은 용량을 사용하였고 흡입 후 60분에 검사해서 혈청칼륨의 저하가 회복되는 시간¹⁵⁾에 채혈하였기 때문에 혈청칼륨의 저하가 뚜렷하지 않았을 가

능성을 생각할 수 있다. 그리고 천식 환자군에서 혈청 칼륨의 차이가 관찰되지 않은 것은 이미 경구용 베타-2 교감신경작용제를 장기간 사용하였으므로 탈감작 현상에 의한 것으로도 생각할 수 있는데 Martinsson 등²⁴⁾은 베타-2 교감신경작용제를 장기간 사용한 경우 탈감작(desensitization) 또는 하향조절(downregulation)이 일어나며 terbutaline의 경우 72시간을 사용한 후부터는 탈감작현상이 관찰되는 것으로 보고하였다. 정상대조군은 의과대학생들로 연령 및 성별이 환자군과 대비가 되지 않았으나 정상인에서 베타-2 교감신경작용제 흡입의 영향을 평가하고 천식 및 만성 기도폐쇄질환 환자와의 차이가 있는지를 알아보고자 대조군을 설정하였다.

QT 연장증후군은 선천성과 후천성으로 나눌 수 있는데 선천성은 상염색체 우성유전을 하는 Romano-Wark씨의 QT 연장증후군과 상염색체 열성유전을 하는 Jervell과 Lange-Nielson씨의 QT 연장증후군등이 있으며 최근 연구에서는 Keating 등이 ras-1 유전자와 연관되어 있음을 보고 하였다²⁵⁾. 후천성 QT 연장 증후군의 원인으로 다양한 약제 즉 quinidine, procainamide, N-acetylprocainamide, sotalol, amiodarone, disopyramide, phenothiazine계 및 tricyclic antidepressant등이 제시되고 있으며 이외에도 전해질과 관련되어 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증등이 QT 간격을 증가시키고²⁶⁾, 중추신경계의 이상과의 연관이 있는 것으로 보고되고 있다^{27, 28)}. QT 연장 증후군 환자에서 심실성 부정맥과 심장성 급사의 빈도가 증가하는 것은 잘 알려져 있으며^{29, 30)} Kadish 등³¹⁾은 항 부정맥제 1A 계열을 사용해서 심실세동이 발생한 환자에서 운동시 QTc 간격이 정상인에 비하여 평균 50msec 이상 증가한다고 보고하였으며 항부정맥제 치료도중에 발생한 심실세동은 저칼륨혈증에 의하여 유발되는 경향을 보인다는 보고도 있다³²⁾. 1960년대 영국 Wales 지방에서 발생했던 천식 발작으로 인한 사망률 증가에 대한 보고³³⁾와 천식으로 인한 사망률 증가에 대한 Jackson 등³³⁾의 보고에서 천식치료약제에 의한 부정맥이 사망률 증가의 중요한 원인일 것이라는 주장이 있었고 Speizer 등³⁾에 의하면 천식으로 사망한 환자 184명을 대상으로 후향적으로 조사한 결과 80%의 환자에서 급사 또는 기대하지 않았던 사망이 일어났음을 보고하였다. 1975년 이후부터 me-

thylxanthines과 베타-2 교감신경작용제의 사용량이 증가되었으며³⁴⁾ 이러한 천식치료약제의 변화가 천식으로 인한 사망률증가와 연관이 있으며 이러한 약제를 함께 사용할 경우 치명적인 부정맥이 생길 수 있음을 강조한 보고가 있으며³⁵⁾ 동물실험에서 methylxanthines과 베타-2 교감신경작용제를 동시에 투여할 경우 치명적인 부정맥을 일으킬 수 있는 것으로 밝혀졌다³⁶⁾. 본 연구에서는 부정맥은 관찰되지 않았는데 이는 베타-2 교감신경작용제의 용량이 적었고, 혈청칼륨이 투약 전 후에 정상범위를 유지한 점 등을 들 수 있다. 비선택적인 베타 교감신경작용제를 사용했을 때 저칼륨혈증에 의하여 QTc 간격이 연장되며, 베타-2 교감신경작용제의 용량을 증량해서 사용할 경우 혈청칼륨의 감소가 심해지고 이에 비례하여서 QTc 간격이 더 연장된다고 보고되고 있으나^{10, 18)} 본 연구에서는 QTc 간격은 증가하였으나 혈청칼륨과의 연관성은 관찰할 수 없었다. 상용량을 사용했음에도 불구하고 QTc 간격의 증가가 관찰된 점으로 보아 베타-2 교감신경작용제는 상용량에서도 심장에 이상을 초래할 가능성이 있을 것으로 추정되며 향후 QTc 간격의 증가가 갖는 임상적 의의에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 정상대조군에 비하여 환자군에서 QTc 간격의 증가가 의의있게 관찰된 점은 환자군에서 사용한 스테로이드 또는 테오필린 등의 약물과 관련이 있을 것으로 생각되며 환자군의 연령이 정상대조군에 비하여 높았으므로 정확한 평가가 힘들 것으로 생각된다. 테오필린과 스테로이드의 경우 혈청칼륨농도를 감소시키고^{16, 18, 22)} 이뇨제의 경우 혈청칼륨을 소변으로 배출시킴으로 이러한 약제를 사용하는 환자에서 베타-2 교감신경작용제를 사용할 경우 많은 주의가 필요할 것으로 생각되며 흡입용 베타-2 교감신경작용제는 환자들에 의한 중량이 용이하므로 용량 증가시 합병증에 대한 이해와 함께 환자에 대한 교육이 중요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 기관지천식에 대한 병인론과 병태생리학의 많은 연구가 있었고 치료약제와 치료방법이 발전하였음에도 불구하고 환자수와 사망율은 오히려 증가되고 있다. 기관지천식 환자의 사망률 증가 원인으로 흡입

용 beta-2 agonist(이하 베타-2 교감신경작용제)가 관여했을 것이라는 주장이 있어, 이에 저자들은 상용량의 흡입용 베타-2 교감신경작용제가 심장에 영향을 조사하고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 정상대조군 20명, 천식 환자군 11명, 만성 폐쇄성폐질환 환자군 9명을 대상으로 베타-2 교감신경작용제 투여 전과 투여 후의 혈청칼륨과 심전도 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

결과 : 정상대조군과 만성폐쇄성폐질환 환자군에는 2회 및 4회 흡입후에 흡입 전에 비하여 혈청칼륨의 유의한 감소는 관찰되지 않았으며 천식환자에서도 유의한 차이가 없었다. QTc 간격은 4회 흡입 후 천식 환자군과 만성폐쇄성폐질환 환자군에서는 흡입전에 비해 유의하게 연장되었으나($p < 0.05$) 정상대조군에서는 차이가 관찰되지 않았으며, 2회 흡입 시에는 만성 폐쇄성폐질환 환자군에서만 유의하게 연장되었다($p = 0.05$).

결론 : 천식 환자군과 만성폐쇄성폐질환 환자군에서 베타-2 교감신경작용제는 상용량에서 QTc 간격을 연장시키며 향후 QTc 간격의 증가가 갖는 임상적 의의에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

= Abstract =

The Effects of Inhaled Beta-2 Agonist on QTc Interval and Serum Potassium Level

Won Il Choi, M.D., Seung Beom Han, M.D.
and Young June Jeon, M.D.

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

Objectives : Despite major advances in understanding of pathogenesis and treatment, the mortality associated with bronchial asthma has risen progressively since 1977. Analysis of contemporary medical history indicates that at least some excess deaths in bronchial asthma is related to the use of inhaled beta-adrenergic agonists. So we undertook a study to examine the effects of inhaled beta-2 agonist in obstructive airway disease patients group whether it can produce abnormal cardiac function even in usual dosage.

Methods : Heart rate, QTc interval, and serum

potassium changes after inhalation of salbutamol were studied in 20 normal controls, 11 asthmatic patients, and 9 chronic obstructive pulmonary disease(COPD) patients. Base-line serum potassium level and electrocardiogram were taken just before and 60 minutes after 2 puffs(200 μ g) inhalation of salbutamol. Three days later, repeated base-line serum potassium and electrocardiogram were taken just before and 60 minutes after 4 puffs(400 μ g) inhalation of salbutamol.

Results : The serum potassium concentration was changed in normal control and COPD subjects, but statistical significance was not found. Prolongation of the QTc interval was significant in asthma and COPD subjects after 4 puffs inhalation of salbutamol ($p < 0.05$). Changes in QTc interval following 2 puffs inhalation of salbutamol was significant only in COPD subjects($p = 0.05$).

Conclusion : Salbutamol causes QTc prolongation in bronchial asthma and COPD patients group in usual dosage. Further studies are recommended to evaluate the clinical significance of QTc prolongation after inhaled beta-2 agonist use.

Key Words : Bronchial asthma, COPD, Beta-2 agonist, QTc interval, Hypokalemia

REFERENCES

- 1) Sly RM: Increases in deaths from asthma. *Ann Allergy* 53:20, 1984
- 2) Paulozzi LS, Coleman JJ, Buist AS: A recent increase in asthma mortality in the northwestern United States. *Ann Allergy* 56:392, 1986
- 3) Speizer FE, Doll R, Heaf P: Observations on recent increase in mortality from asthma. *Br Med J* i:335, 1968
- 4) Stolley PD, Schimmar R: Association between asthma mortality and isoproterenol aerosols: A review. *Prev Med* 7:319, 1978
- 5) Inman WHW, Adelstein AM: Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurised aerosols. *Lancet* ii:279, 1969
- 6) National Asthma Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health: Executive summary; Guidelines for the diagnosis and management of asthma. U. S. Department of Health and Human Services June, 1991

- 7) British Thoracic Society: *Guidelines on the management of asthma*. *Thorax* 48(Suppl.):1, 1993
- 8) Josephson GW, Kennedy HL, Mackenzie EJ, Gibson G: *Cardiac dysarrhythmias during treatment of acute asthma*. *Chest* 78:429, 1980
- 9) Paulozzi LS, Coleman JJ, Buist AS: *A recent increase in asthma mortality in the northwestern United States*. *Ann Allergy* 56:392, 1986
- 10) Wong CS, Pavord ID, Williams J, Britton JR, Tattersfield AE: *Bronchodilator, cardiovascular and hypokalemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma*. *Lancet* 338:1396, 1992
- 11) Robin ED, McCauley R: *Sudden cardiac death in bronchial asthma, and inhaled beta-adrenergic agonists*. *Chest* 101:1699, 1992
- 12) American Thoracic Society: *Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) and asthma*. *Am Rev Respir Dis* 136:225, 1987
- 13) American Society of Hospital Pharmacists: *Drug information*. 93. p711, Winsconsin, American Society of Hospital Pharmacists, 1993
- 14) Kung M, White JR, Burki NK: *The effects of subcutaneously administered terbutaline on serum potassium in asymptomatic adult asthmatics*. *Am Rev Respir Dis* 129:329, 1984
- 15) Rohr AS, Spector SL, Rachelefsky FS, Katz RM, Siegel SC: *Efficacy of parenteral albuterol in the treatment of asthma: Comparison of its metabolic side effects with subcutaneous epinephrine*. *Chest* 89:348, 1986
- 16) Struthers AD, Reid JL, Whithesmith R, Rodger JC: *The effects of cardioselective and nonselective beta-adrenoreceptor blockade on the hypokalemic and cardiovascular responses to adrenomedullary hormones in man*. *Clin Sci* 65:143, 1983
- 17) Crane J, Brugess C, Beasley R: *Cardiovascular and hypokalemic effects of inhaled salbutamol, fenoterol and isoprenaline*, *Thorax* 44:136, 1989
- 18) Clifton GD, Hunt BA, Patel RC, Bruki NK: *Effects of sequential doses of parenteral terbutaline on plasma levels of potassium and related cardiopulmonary responses*. *Am Rev Respir Dis* 141:575, 1990
- 19) Clausen T, Flatman JA: *The effect of catecholamines on Na-K transport and membrane potential in rat soleus muscle*. *J Physiol (Lond)* 270:383, 1977
- 20) Smith SK, Thompson D: *The effect of intravenous salbutamol upon plasma and urinary potassium during premature labor*. *Br J Obstet Gynaecol* 84:344, 1977
- 21) DeFronto RA, Sherwin RS, Dillingham M, Hendler R, Tamborlane W, Felig P: *Influence of basal insulin and glucagon secretion on potassium and sodium metabolism*. *J clin Invest* 61:472, 1978
- 22) Schnack C, Podolsky A, Watzke H, Scherthner G, Burghuber OC: *Effects of somatostatin and oral potassium administration on terbutaline induced hypokalemia*. *Am Rev Respir Dis* 139:176, 1989
- 23) Broddee OE, Howe U, Egerszegi S, Konieztzko, Michel MC: *Effect of prednisolone and ketotifen of beta-2-adrenoreceptors in asthmatic patients receiving beta-2 bronchodilators*. *Eur J Clin Pharmacol* 34:145, 1988
- 24) Martinsson A, Larsson K, Hjemdahl P: *Studies in vivo and in vitro of terbutaline-induced beta-adrenoreceptor desensitization in healthy subjects*. *Clin Sci* 72:47, 1987
- 25) Keating M, Atkinson D, Dunn C, Timothy K, Vincent M, Leppert M: *Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene*. *Science* 338:1181, 1991
- 26) Braunwald E: *Specific arrhythmias: Diagnosis and Treatment*. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease*. 4th ed, p 708, Philadelphia, WB Saunders Co, 1992
- 27) Andreoli A, Pasquale GP, Pinelli G, Grazi P, Tognetti F, Testa C: *Subarachnoid hemorrhage: Frequency and severity of cardiac arrhythmias. A survey of 70 cases studied in the acute phase*. *Stroke* 18:558, 1987
- 28) Pasquale GD, Pinelli G, Andreoli A, Manini G, Grazi P, Tognetti F: *Holter detection of cardiac arrhythmias in intracranial subarachnoid hemorrhage*. *Am J Cardiol* 59:596, 1987
- 29) Schwartz PJ, Periti M, Mallinai A: *The long QT syndrome*, *Am Heart J* 89:378, 1985
- 30) Schwartz PJ, Locati E: *The idiopathic long QT syndrome. Pathogenetic mechanisms and therapy*. *Eur Heart J(Suppl D)*:103, 1985
- 31) Kadish AH, Weisman HF, Veltri EP, Epstein AE, Slepian MJ, Levine JH: *Paradoxical effect of exercise on the QT interval in patients with polymorphic ventricular tachycardia receiving type Ia antiarrhythmic agents*. *Circulation* 81:14, 1990
- 32) Davidenko JM, Cohen L, Goodrow R, Antzele-

- vitch C: *Quinidine-induced action potential prolongation, early afterdepolarizations, and triggered activity in canine Purkinje fibers. Effects of stimulation rate, potassium, and magnesium. Circulation* 79:673, 1989
- 33) Jackson RT, Beaglehole R, Rea JJ, Sutherland DC: *Mortality from asthma: A new epidemic in New Zealand. Br Med J* 285:771, 1982
- 34) Nicklas RA, Whitehurst VE, Donohoe RF, Balazs T: *Concomitant use of beta adrenergic agonists and methylxanthines. J Allergy Clin Immunol* 73:20, 1984
- 35) Nicklas RA, Whitehurst VE, Conohoe RF: *Combined use of beta-adrenergic agonists and methylxanthines. N Engl J Med* 307:557, 1982
- 36) Joseph X, Whitehurst VE, Bloom S, Balazs T: *Enhancement of cardiotoxic effects of beta-adrenergic bronchodilators by aminophylline in experimental animals. Fund Appl Toxicol* 1:443, 1981
- 37) Vincent HH, Boomsma F, Man in't Veld AJ, Derkx FHM, Wenting FJ, Schalekamp MADH: *Effects of selective and nonselective beta-agonists on plasma potassium and norepinephrine. J Cardiovascular Pharmacol* 6:107, 1984
-