



Akut Bronşiyolitli Çocuklarda Nebülize Salbutamol'ün Doza Bağlı Kardiyak Ritim Üzerine Etkileri

Dose-Effect of Nebulized Salbutamol on Cardiac Rhythm in Children with Acute Bronchiolitis

Alican DEMİREL¹, İbrahim İlker ÇETİN², Tayfur GİNİŞ³, Ersoy CİVELEK³, Can Naci KOCABAŞ⁴

¹ Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara Türkiye
Clinic of Pediatrics, Ankara Pediatric Hematology Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

² Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji EAH, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Ankara Türkiye
Clinic of Pediatric Cardiology, Ankara Pediatric Hematology Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

³ Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji EAH, Çocuk Alerjisi ve İmmünolojisi Kliniği, Ankara Türkiye
Clinic of Pediatric Allergy and Immunology, Ankara Pediatric Hematology Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

⁴ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerjisi ve İmmünolojisi Bilim Dalı, Muğla, Türkiye
Department of Pediatric Allergy and Immunology, Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine, Muğla, Turkey

ÖZ

Giriş: Akut bronşiyolit tedavisinde nebülize beta agonist kullanılmakla birlikte etkinliği konusunda görüş birliği yoktur.

Çalışmanın amacı akut bronşiyolitli çocuklara verilen inhale salbutamolün elektrokardiyografik değişiklikler üzerine etkilerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya akut bronşiyolit tanısıyla hastanemiz çocuk aciline kabul edilen 1 ay-2 yaş arası 80 çocuk alındı. Hastalar randomize olarak eş sayıda iki grubuna ayrıldı. Birinci gruptakilere 0.15 mg/kg/dozdan tek doz nebülize salbutamol, diğerine 20 dakika arayla 3 doz nebülize salbutamol verildi. Her iki grubun acil geliş ve salbutamol verildikten sonraki elektrokardiyografi bulguları değerlendirildi.

Bulgular: Grupların bazal demografik özellikleri benzerdi. Her iki grubun salbutamol kullanımı sonrası kalp hızlarında ilk gelişlerine göre anlamlı artış meydana geldi (Grup I: 155.25-166.35 dk, p=0.0001; Grup II: 158.20-166.05 dk, p=0.009). Ayrıca her iki grupta PR intervalinde de anlamlı kısalma tespit edildi. (Grup I:102- 98 ms, p=0.013; Grup II:105-100 ms, p=0.001). Grup II'de nebülize salbutamol sonrası ortalama QTc aralığı Grup I'e göre daha uzundu (384.75-395.13 ms; p=0.031). Her iki grubun diğer elektrokardiyografik parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmadı.

ABSTRACT

Objective: Nebulized beta agonists are being used in acute bronchiolitis treatment, but there is no consensus on the efficacy of this regimen.

The purpose of this study was to investigate the electrocardiographic (ECG) effects of nebulized salbutamol in children with acute bronchiolitis.

Materials and Methods: The study was conducted with 80 children aged 1 month to 2 years who presented to our pediatric emergency department (ED) with a diagnosis of acute bronchiolitis. Patients were randomly assigned to two groups equal in number. Group I was given one dose of nebulized salbutamol (0.15 mg/kg/dose) and Group II three consecutive doses of nebulized salbutamol (0.15 mg/kg/dose) at 20-minute intervals. ECG measurements were assessed at the start of the ED visit and after nebulized salbutamol in both groups.

Results: Baseline demographics of the two groups were similar. Heart rates were significantly higher in both groups after nebulized salbutamol in comparison to the initial evaluation.(Group I 155.25 vs. 166.35 beats/min; p=0.0001; Group II 158.20 vs. 166.05 beats/min; p=0.009). PR intervals were also significantly shorter in both groups (Group I: 102 vs. 98 ms, p=0.013; Group II: 105 vs. 100 ms, p=0.001). The mean QTc intervals were longer in Group II patients

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Can Naci KOCABAŞ

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Alerjisi ve İmmünolojisi Bilim Dalı, Muğla, Türkiye
e-posta: cankocabas@yahoo.com

Sonuç: Çalışma akut bronşiyolitli çocuklarda tek doz ya da 3 doz verilen salbutamolün elektrokardiyografik etkileri arasında fark olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte salbutamol 3. dozlardan sonra QT aralığında uzamaya neden olabilir. Bu nedenle, bu hastaların inhale salbutamol uygulanması sırasında daha yakından izlenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Akut bronşiyolit, salbutamol, elektrokardiyografi, Q-T interval

Geliş Tarihi: 15/03/2016 • **Kabul Tarihi:** 24/11/2016

compared to Group I after nebulized salbutamol (384.75 vs. 395.13 ms; $p=0.031$). There were no significant differences in the other electrocardiographic parameters between the two groups ($p>0.05$).

Conclusion: This study demonstrates that there were no differences in the ECG effects of single or three doses of nebulized salbutamol in children with acute bronchiolitis. However, salbutamol can cause Q-T interval prolongation after 3 doses. Therefore, we suggest that these patients should be considered for closer monitoring during administration of nebulized salbutamol.

Key words: Acute bronchiolitis, salbutamol, electrocardiography, Q-T interval

Received: 15/03/2016 • **Accepted:** 24/11/2016

GİRİŞ

Bronşiyolit, sıklıkla 2 yaşından küçük çocuklarda görülen, daha çok viral etkenlerin neden olduğu bronşiollerdeki inflamasyona bağlı obstrüksiyon sonucunda ortaya çıkan hızlı solunum, göğüste çekilmeler ve hışıltılı solunum ile karakterize akut alt solunum yolu hastalığıdır (1,2).

Akut bronşiyolit, süt çocukluğu döneminde kalabalık yaşam koşulları olan, sigara dumanına maruz kalan ve anne sütü almayan bebeklerde daha sık görülür. Respiratuvar sinsityal virüs (RSV) en sık etkindir, geç sonbahar ve kış aylarında epidemilere yol açar (3). Daha az sıklıkla parainfluenza, influenza, adeno ve human metapnömo virüs hastalığına neden olmaktadır. Mycoplasma, chlamydia türleri de nadiren bronşiyolite yol açan etkenlerdir (1,3).

Bronşiyolitın temel tedavisi hidrasyon ve oksijenasyonu sağlandığı destek tedavisidir. Destek tedavisinin yanında çoğu olguda salbutamol, nebülize adrenalin, sistemik kortikosteroidler, antibiyotikler, hipertonic salin gibi farklı yaklaşımlar denenmişse de bunların rutin tedavideki yerleri sınırlıdır (1,2). Bronşiyolit tedavisinde bronkodilatörlerin kullanımının konu edildiği birçok çalışma yapılmıştır (4-7). Ancak bronşiyolitın acil tedavisinde uygulanması gereken ilaç tedavisi hakkında henüz bir fikir birliği yoktur ve bronkodilatör ilaçların kullanımı etki ve yan etkilerinden dolayı tartışılmaktadır (8-11).

Salbutamolün kısa etkili bir β_2 mimetiktir ve bronşiyolit acil tedavisinde gelen hastalarda tek doz denemesi, fayda görmeyen hastalarda tekrarı önerilmemektedir (12). Salbutamolün titreme, hiperglisemi, hipokalemi, paradoksal bronkospazm, hiperaktivite ve kardiyak etkileri

iyi tanımlanmış yan etkilerdir. Ayrıca kardiyak etkileri arasında sinüs taşikardisi, hipertansiyon, QTc mesafesinde uzama, ST depresyonu, T yassılaşması, aritmi oluşumuna yatkınlık gibi yan etkileri de bildirilmiştir (11).

Çalışmamızda, çocuklarda bronşiyolit acil tedavisinde sık kullanılan kısa etkili bronkodilatör olan salbutamolün elektrokardiyografik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız Şubat 2013-2014 tarihleri arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servisine başvuran akut bronşiyolitli 80 hastada yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce, hastane etik kurulundan izin alındı.

Çalışma Grubu

Bronşiyolit, 2 yaşından küçük çocuklarda görülen, sıklıkla bir virüsün neden olduğu, hızlı solunum, göğüste çekilmeler ve hışıltılı solunum ile karakterize bir klinik sendrom olarak tanımlanmıştır. Bronşiyolit tanısı konulan ve yaşları 1-24 ay arasında olan hastalar bronşiyolit uzlaşma raporuna göre değerlendirilerek hafif ve orta şiddetli bronşiyolit tanısı alanlar çalışmaya dahil edildi (13). Bilinen kardiyovasküler sistem hastalığı olan, son 24 saat içinde salbutamol uygulanmış olan ve uzlaşma raporuna göre "ağır bronşiyolit" sınıfına giren hastalar ise çalışmaya alınmadı.

Çalışma Tasarımı

Üst solunum yolu infeksiyonu belirtileriyle başlayıp, birkaç gün içinde hışıltı, çekilme, artmış solunum

bulgularıyla ortaya çıkan olgulara diğer olası nedenler dışlandıktan sonra bronşiyolit tanısı konuldu. Çalışmaya alınan tüm hastaların öyküsü aileden alındıktan sonra fizik muayeneleri yapıldı, bulguları (kalp tepe atımı, solunum sayısı, retraksiyon, hışıltı varlığı) aynı çocuk sağlığı asistanı tarafından çalışma formuna kaydedildi. Hastalar rastgele, her grupta 40 hasta olacak şekilde iki gruba ayrıldı.

Birinci gruptaki hastalara tek doz nebulize salbutamol 0.15 mg/kg/dozdan %0.9 sodyum klorür (SF) solusyonu ile 3 ml'ye tamamlanarak santral O₂ ile birlikte bir kez nebulizatör maske ile verildi. İkinci gruptaki hastalara 3 doz nebulize salbutamol 0.15 mg/kg/dozdan SF ile 3 ml'ye tamamlanarak santral O₂ ile birlikte 20'şer dakika arayla 3 kez nebulizatör maske ile verildi. Her hastanın nebulize salbutamol uygulama öncesi ve uygulamadan 20 dk sonrası hastaların EKG'leri çekildi. İki grubun ayrılmasında yaş, cinsiyet ve hastalığın ağırlık derecesi gibi herhangi bir kriter dikkate alınmadı. Hastaların nebulize salbutamol uygulama öncesinde ve sonrasında çekilen EKG'leri hız, PR, QRS, QTc, ST, PR segmenti, en büyük R ve S değerleri, QT dispersiyonu, P dispersiyonu yönlerinden analiz edildi. Tek doz ve üç doz nebulize salbutamol verilen hastalar kendi içlerinde ve birbirleri ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 17.0 istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Veriler ortanca ve çeyrekler arası oran olarak veya sayı ve yüzde olarak verildi. İki gruplu karşılaştırmada gruplar arası karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi, grup içi karşılaştırmada ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 80 bronşiyolitli hasta dahil edildi. Hastaların %52.5'u (n=42) erkekti. Yaş ortalaması 11.2 ±5.4 ay idi. Hasta grupları arası yaş ve cinsiyet açısından farklılıkları yoktu (p>0.05). Olguların özellikleri Tablo I'de belirtilmiştir.

Birinci grup hastaların salbutamol öncesi ve sonrası EKG parametreleri karşılaştırıldığında salbutamol sonrası kalp hızının, öncesine göre daha yüksek olduğu saptandı (p=0.0001). Salbutamol sonrasında "PR intervalı" dalgasında kısalma daha belirgindi (p=0.013) ve en büyük S dalgasında anlamlı uzama olduğu görüldü (p=0.031) (Tablo II).

İkinci grup hastaların salbutamol öncesi ve sonrası EKG parametreleri karşılaştırıldığında salbutamol sonrası kalp hızının öncesine göre daha yüksek olduğu saptandı (p=0.009). Salbutamol sonrasında "PR intervalı" dalgasında kısalma daha belirgindi (p=0.001) ve QTc mesafesinde anlamlı uzama olduğu bulundu (p=0.031). Diğer parametrelerde anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo II).

Salbutamol sonrası "kalp hızı" ve "PR intervalı" parametreleri gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi (p>0.05).

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri

Değişken	Tüm grup n=80	Grup 1 n=40	Grup 2 n=40	p
Yaş- ay (ort ± SD)	11.2 ±5.4	11.7±5.4	10.8±5.5	0.51
Erkek n (%)	42 (52.5)	23 (57.5)	19 (47.5)	0.53
Kız n (%)	38 (47.5)	17(42.5)	21(52.5)	0.52

Tablo II. Grupların elektrokardiografik bulgularının karşılaştırılması

Parameter	Grup 1 (n=40)			Grup 2 (n=40)			
	Salbutamol öncesi	Salbutamol sonrası	P	Salbutamol öncesi	Salbutamol sonrası	P	P'
Kalp atım hızı (atım/dak)	155.25	166.35	0.0001	158.20	166.05	0.009	0.264
PR (msn) ort	102	98	0.013	105	100	0.001	0.449
QRS(msn) ort	57.4	58.08	0.425	61.6	60.65	0.381	0.340
QTc(msn) ort	384.10	383.73	0.954	384.75	395.13	0.031	0.341
ST (msn) ort	89	84	0.056	86	88	0.331	0.249
En büyük S (mV)	1.18	1.28	0.031	1.12	1.15	0.638	0.149

p*: İki farklı grubun karşılaştırılması, Ort: Ortalama

TARTIŞMA

Çalışmamızda, acile başvuran bronşiyolitli çocuklara nebulize salbutamolün tek doz veya 3 doz verilmesinin farklı EKG parametrelerine etkileri değerlendirilmiştir. Tek doz ya da 3 doz nebulize salbutamol uygulaması sonrası çocuklarda kalp hızı öncesine göre belirgin artmakta ve EKG'de PR mesafesi kısalmaktadır. Ancak tek doz veya üç doz nebulize salbutamol uygulama sonrası farklı EKG parametrelerine etkileri karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Literatürde salbutamol ile kalp hızı artışı arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır (14-16). 1-21 ay arası akut bronşiyolit kliniği ile getirilen 83 hastanın incelendiği bir çalışmada plasebo ve 2 doz salbutamol verilen 2 grup incelenmiş; kalp hızı ortalamasının 151/dk'dan 159/dk'ya yükseldiği ifade edilmiştir (17). Çalışmamız da salbutamol ile kalp hızı artışı arasındaki ilişkiyi doğrular niteliktedir. Ancak tek doz veya üç doz nebulize salbutamol uygulama sonrası farklı EKG parametrelerine etkileri karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Bunun nedeni hastalarımızın yaşlarının küçük olması ve başvuru anında akut viral bir enfeksiyona bağlı kalp hızları yaşa göre normalin üst sınırlarında saptanmış olabilir. Ayrıca tek doz ve üç doz nebulize salbutamol uygulama sonrası ulaşılan kalp hızı ortalama değerleri birbirine oldukça yakın bulunmuştur. Bu da bizlere tekrarlayan dozlarda $\beta 2$ stimülasyonun yol açtığı kalp hızı artışının yaşa göre fizyolojik üst limitleri çok zorlamadığını, belli bir değerden sonra artışın devam etmediğini düşündürmektedir. Literatürde salbutamolün tek doz ve tekrarlayan dozları arasında kalp hızı artışlarını karşılaştıran bir çalışma bulunmamıştır. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada 7 astımlı erişkin hastalarda 0.4 mg/kg/saat sürekli salbutamol nebulize şekilde 4 saat boyunca uygulanmasının serum salbutamol düzeyi yüksek (>25 ng/ml) olanlarda kalp hızlarında artış yaptığı saptanmıştır. Buna göre salbutamolün belli, bir cut-off değeri üzerinde doz-bağımlı kümülatif bir etki doğurabileceği ifade edilmiştir (18).

Çalışmamızda bronşiyolitli çocuklarda hem tek doz hem de üç doz nebulize salbutamol uygulaması sonrası EKG'de PR intervalinin kısaldığı görülmüştür. Ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde salbutamol sonrası PR intervalinde anlamlı değişiklik tespit edilen çalışma yoktur. Hedrick ve ark (19). tarafından yapılan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada 24

ay altı bronkospazm kliniği ile gelen hastalarda salbutamol 90 mcg, 180 mcg ve plasebo grupları 4 hafta boyunca günde 3 tedavi dozu verilerek izlenmiş, başlangıçta ve 4. hafta sonunda salbutamol öncesi ve sonrası EKG değerlendirmelerinde PR intervallerinde 4. hafta sonunda başlangıca göre ve tek doz salbutamol sonrasında öncesine göre anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Salbutamolün QTc mesafesine etkisi değerlendirildiğinde tek doz nebulize salbutamol sonrasında öncesine göre anlamlı değişiklik saptanmazken üç dozdan sonra öncesine göre QTc mesafesinde anlamlı uzama olduğu görülmüştür. QTc mesafesinde uzama salbutamolün birçok çalışma ile gösterilmiş etkilerinden birisidir (14,20,21). Del Rio Navarro ve ark (22)'nin yaptığı çalışmada astım tanısı ile izlenmekte olan, ortalama yaşı 7.4 olan 30 çocuğa 0.15 mg/kg dozunda 10 dakika ara ile iki kez salbutamol nebulize verilmiş ve EKG değerlendirmesinde QTc mesafesinin 397 ms'n'den 418 ms'ne yükseldiği belirtilmiştir. Bir başka çalışmada ise 24 ay altı bronkospazm kliniği ile acile getirilen hastalarda salbutamol 90 mcg ve 180 mcg gruplarında tek doz ilaç sonrasında öncesine göre ve 4 haftalık tedavi sonrasında başlangıca göre QTc mesafesinde anlamlı farklılık saptanmadığı belirtilmiştir (19). Bizim çalışmamızdaki QTc uzamasının tek doz grubunda değil, üç doz grubunda olmasının $\beta 2$ reseptör doygunluğunun üç doz salbutamol ile artmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Salbutamolün QTc ve QTd'yi uzatıcı etkilerine bağlı ventriküler aritmi geliştirme olasılığı sıklıkla düşünülmüştür (14,23). Ancak salbutamol ile ventriküler aritmi gelişimi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan yayın sayısı oldukça azdır. Konjestif kalp yetmezliği olan erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada oral salbutamol 4 defa/gün başlanması sonrasında VT (ventriküler taşikardi) geliştiren hasta sayısında ve toplam VT epizodu sırasında artış olduğu, salbutamol kesilmesini takiben de her iki sayıda azalma olduğu rapor edilmiştir (24). Çocuklarda ise salbutamol sonrası ventriküler aritmi gelişimi bildirilen bir yayına rastlanmamıştır.

Çalışmamızda yaş sınırlamamız nedeniyle dahil edemediğimiz iki hastamızda salbutamol uygulaması sonrasında supraventriküler taşikardi gelişmişti. Bunlardan bir tanesinde alta yatan konjenital kalp hastalığı (VSD) olduğu öğrenildi. Diğer hastanın ise bilinen ek sağlık problemi yoktu. Ventriküler aritmilerin yanında salbutamol kullanımı sonrasında supraventriküler (SVT) ya da atrial

taşikardilerin tanımlandığı çeşitli olgu sunumları bulunmaktadır (23,25). Salbutamol ile SVT arasındaki ilişkinin mekanizmasına dair farklı yayınlarda β_2 mimetiklerin AV nod iletimini hızlandırması ve re-entry için eşik değerini düşürmesi ve ilacın hipokalemik etkisi üzerinde durulmuştur.

Sonuç olarak bu çalışmada bronşiyolitli çocuklarda kullanılan nebülize salbutamolün kalp tepe atım hızını artırdığı ve PR mesafesini kısalttığı görülmüştür. Tek doz veya üç doz nebülize salbutamol uygulamasının EKG parametrelerine etkisinde anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Akut bronşiyolit tedavisinde bronkodilatörlerin yerini ve yan etkilerini değerlendirmek için çok merkezli, geniş katılımlı, standardize, uzun dönem takibi yapılan plasebo kontrolü çalışmalara gerek olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: Assessment and evidence-based management. *Med J Aust* 2004;180:399-404.
2. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2015;136:782.
3. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, Pierangeli A, Antonelli G, De Angelis D, et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. *Arch Dis Child* 2010;95:35-41.
4. Fily A. Role of bronchodilators in the treatment of acute infant bronchiolitis. *Arch Pediatr* 2001;8 (Suppl 1):149S-56S.
5. Schindler M. Do bronchodilators have an effect on bronchiolitis? *Crit Care* 2002;6:111-2.
6. Turner TW, Evered LM. Evidence-based emergency medicine/ systematic review abstract: Are bronchodilators effective in bronchiolitis? *Ann Emerg Med* 2003;42:709-11.
7. Gadowski AM, Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD001266.
8. Seehusen DA, Yancey JR. Effectiveness of bronchodilators for bronchiolitis treatment. *Am Fam Physician* 2011;83:1045-7.
9. Emmett GA. Bronchodilators for bronchiolitis--should they be used routinely? *Evid Based Child Health* 2014;9:301-2.
10. Gadowski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD001266.
11. Mukherjee S, Rutter K, Watson L, Eisenhut M. Adverse effects of bronchodilators in infants with bronchiolitis. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015;20:70-1.
12. Hartling L, Fernandes RM, Bialy L, Milne A, Johnson D, Plint A, Klassen TP, Vandermeer B. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d1714.
13. Yalçın E, Karadağ B, Uzuner N, Yüksel H, Gürkan F, Altıntaş DU. Akut bronşiyolit tanısı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Derg* 2009;10:1-7.
14. Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM, Schiza SE, Mavrakis HE, Klapsinos NK, et al. Acute electrophysiologic effects of inhaled salbutamol in humans. *Chest* 2005;127:2057-63.
15. Eryonucu B, Uzun K, Guler N, Bilge M. Comparison of the acute effects of salbutamol and terbutaline on heart rate variability in adult asthmatic patients. *Eur Respir J* 2001;17:863-7.
16. Fowler SJ, Lipworth BJ. Pharmacokinetics and systemic beta2-adrenoceptor-mediated responses to inhaled salbutamol. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:359-62.
17. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1991;118:807-11.
18. Lin RY, Smith AJ, Hergenroeder P. High serum albuterol levels and tachycardia in adult asthmatics treated with high-dose continuously aerosolized albuterol. *Chest* 1993;103:221-5.
19. Hedrick JA, Baker JW, Atlas AB, Naz AA, Lincourt WR, Trivedi R, et al. Safety of daily albuterol in infants with a history of bronchospasm: A multi-center placebo controlled trial. *Open Respir Med J* 2009;3:100-6.
20. Milic M, Bao X, Rizos D, Liu F, Ziegler MG. Literature review and pilot studies of the effect of QT correction formulas on reported beta2-agonist-induced QTc prolongation. *Clin Ther* 2006;28:582-90.
21. Insulander P, Juhlin-Dannfelt A, Freyschuss U, Vallin H. Electrophysiologic effects of salbutamol, a beta2-selective agonist. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:316-22.
22. Del Rio-Navarro B, Gazca-Aguilar A, Quibrera Matienzo JA, Rodriguez Galvan Y, Sienna-Monge JJ. Metabolic and electrocardiographic effects of albuterol in pediatric asthmatic patients treated in an emergency room setting. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1999;27:18-23.
23. Trachsel D, Newth CJ, Hammer J. Adenosine for salbutamol-induced supraventricular tachycardia. *Intensive Care Med* 2007;33:1676.
24. Mettauer B, Rouleau JL, Burgess JH. Detrimental arrhythmogenic and sustained beneficial hemodynamic effects of oral salbutamol in patients with chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 1985;109:840-7.
25. Duane M, Chandran L, Morelli PJ. Recurrent supraventricular tachycardia as a complication of nebulized albuterol treatment. *Clin Pediatr (Phila)* 2000;39:673-7.